

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра биологической химии

**В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, Н. Э. Петушок**

**БИОХИМИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Пособие  
для студентов лечебного факультета  
(специальность 1-79 01 01 Лечебное дело)  
и медико-диагностического факультета  
(специальность 1-79 01 04 Медико-диагностическое дело)

Под редакцией профессора В. В. Лелевича

Гродно  
ГрГМУ  
2016

УДК 616-008.9(075.8)  
ББК 28.707.2я73  
Л437

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом ГрГМУ  
(протокол № 2 от 10.12.2015 г.).

Авторы: зав. каф. биологической химии, д-р мед. наук, проф. В. В. Лелевич;  
д-р мед. наук, проф. В. М. Шейбак;  
канд. биол. наук, доц. Н. Э. Петушок.

Рецензент: зав. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
д-р мед. наук, проф. Н. Е. Максимович.

**Лелевич, В. В.**

Л437 Биохимия патологических процессов : пособие для студентов лечебного факультета (специальность 1-79 01 01 Лечебное дело) и медико-диагностического факультета (специальность 1-79 01 04 Медико-диагностическое дело) / В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, Н. Э. Петушок ; под ред. проф. В. В. Лелевича. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 136 с.  
ISBN 978-985-558-653-2.

Пособие по биохимии патологических процессов для студентов специальностей «лечебное дело» и «медико-диагностическое дело» включает основные сведения о биохимических механизмах развития патологических состояний.

УДК 616-008.9(075.8)  
ББК 28.707.2я73

ISBN 978-985-558-653-2

© Лелевич В.В., Шейбак В. М.,  
Петушок Н. Э., 2015  
© ГрГМУ, 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ДЕФЕКТЫ БЕЛКОВ НЕФЕРМЕНТНОЙ ПРИРОДЫ (ПРОТЕИНОПАТИИ) .....	5
ГЛАВА 2 ЭНЗИМОПАТИИ.....	16
ГЛАВА 3 НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА .....	27
ГЛАВА 4 НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА.....	50
ГЛАВА 5 НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ.....	68
ГЛАВА 6 НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	84
ГЛАВА 7 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ.....	99
ГЛАВА 8 БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА .....	128
ГЛАВА 9 БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	139

## ВВЕДЕНИЕ

Подготовка квалифицированного врача требует глубокого овладения знаниями о молекулярных основах жизнедеятельности человеческого организма и причинно-следственных связях происходящих в нем процессов. В основе патогенеза всех патологических состояний лежат нарушения структуры и функционирования молекул, а также межмолекулярных взаимодействий. В клинической практике молекулярные нарушения обменов находят проявление в виде увеличения или снижения концентрации в биологических жидкостях тех или иных компонентов обмена. Это могут быть промежуточные продукты или конечные метаболиты. По изменению их концентраций и наличию характерных клинических признаков судят о нарушениях на том или ином участке метаболического пути.

В данном пособии систематизированы основные сведения о патобиохимических механизмах возникновения и развития ряда заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма белков, углеводов, липидов, аминокислот, патологией сердечно-сосудистой системы, крови, эндокринной системы, а также о биохимических аспектах воспаления и злокачественного роста.

Авторы надеются, что предлагаемый материал поможет повысить уровень теоретической подготовки студентов и позволит им использовать полученную информацию при изучении клинических дисциплин, а также послужит побудительным мотивом для повторения фундаментальной биохимии, без знания которой нельзя понять механизм развития патологии.

Книга предназначена для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело», магистрантов, аспирантов и клинических ординаторов и восполняет существующие пробелы в учебной литературе при изучении патологической и клинической биохимии в медицинских вузах.

## ГЛАВА 1

### **ДЕФЕКТЫ БЕЛКОВ НЕФЕРМЕНТНОЙ ПРИРОДЫ (ПРОТЕИНОПАТИИ)**

К настоящему времени идентифицировано более 200 протеинопатий белков неферментной природы, которые обнаруживаются в плазме крови, биологических жидкостях и тканях. Отсутствие одного из таких белков, или содержание ниже физиологических величин ведет к нарушению функционирования ткани, органа и организма в целом. Как правило, снижение количества неферментативного белка проявляется изменением функционирования одной или более систем организма. В отдельных случаях возможны множественные дефекты, включающие в себя не только отсутствие или дефицит неферментативного белка, но нередко и белков, обладающих каталитическими свойствами. Врожденные дефекты неферментативных белков (протеинопатии) подразделяются на:

- 1) дефекты индивидуальных белков плазмы крови.
- 2) дефекты белков системы свертывания крови.
- 3) дефекты гемоглобина (гемоглобинопатии).
- 4) дефекты белков системы комплемента.
- 5) нарушения белков калликреин-кининовой системы.

#### **Изменения содержания общего белка в сыворотке крови**

Концентрация общего белка сыворотки крови у здоровых взрослых людей составляет 65-85 г/л, в плазме эта величина в среднем больше на 3 г/л за счет фибриногена и белков свертывания крови. Изменение количества белка в сыворотке крови может быть относительным (вследствие колебания объема внутрисосудистой жидкости) и абсолютным (связанным с нарушением поступления, снижением синтеза или увеличением потери белка).

**Гиперпротеинемия** – увеличение концентрации общего белка >85 г/л. Абсолютная гиперпротеинемия чаще всего обусловлена увеличением  $\gamma$ -глобулиновой фракции и наблюдается при: ревматоидном артрите, коллагенозах, миеломной болезни, хронической обструктивной болезни легких. Относительная гиперпротеинемия наблюдается при гипогидратации организма (рвота, понос), венозном стазе.

**Гипопротеинемия** – снижение концентрации общего белка

ниже 65 г/л. Абсолютная гипопропротеинемия наблюдается при недостаточном поступлении белков с пищей (голодание), потере белка через кожные покровы (ожоги), с мочой (гломерулонефрит, нефротический синдром), через желудочно-кишечный тракт (гастроэнтеропатии), нарушениях биосинтеза белка в печени (гепатиты, цирроз печени), повышенном катаболизме белков (септические состояния, раковая кахексия). Снижение общего белка в сыворотке крови ниже 45 г/л при концентрации альбумина ниже 20 г/л является опасным для жизни.

### **Первичные гипопропротеинемии**

Эти состояния обусловлены генетическими дефектами, приводящими к полному прекращению или замедлению синтеза определенных белковых фракций, а также синтезу белков с измененными свойствами. К ним относятся анальбуминемия и бисальбуминемия.

**Анальбуминемия** вызвана мутацией гена, контролирующего синтез альбумина в гепатоцитах. Клинически проявляется повышенной утомляемостью, отеками стоп, умеренной артериальной гипотонией. На протеинограмме отсутствуют или определяются в малом количестве (до 3%) альбумины. Процентное содержание  $\alpha$  и  $\beta$ -глобулинов пропорционально увеличивается (до 30%), умеренно повышается количество  $\gamma$ -глобулинов.

**Бисальбуминемия** – качественная аномалия сывороточных альбуминов генетического характера (семейная аутосомно-рецессивная аномалия, мутация гена, контролирующего синтез альбуминов). Протекает почти бессимптомно и обнаруживается при скрининговых исследованиях или случайно. Наличие бисальбуминемии констатируется по изменениям на электрофореграмме.

### **Вторичные гипопропротеинемии**

В зависимости от причины вторичные гипопропротеинемии могут быть обусловлены:

1. Недостаточностью белка в питании, нарушением переваривания и всасывания белков в ЖКТ.
2. Приобретенными дефектами переваривания и всасывания белков (мальабсорбция).
3. Нарушением синтеза белков (например, при поражении печени).
4. Усиленной потерей белка (острые и хронические

кровопотери, большие раневые поверхности, синдром длительного сдавливания, обширные ожоги, потери через желудочно-кишечный тракт).

5. Ускоренным распадом белков (гипертиреоз, острые инфекции, рабдомиолиз).

6. Повышенным использованием белков, особенно альбуминов, в условиях белково-энергетической недостаточности (послеоперационные состояния, хронический стресс, лейкемия).

**Диспротеинемия** – изменение качественного и количественного состава отдельных белковых фракций сыворотки крови при нормальном уровне общего белка.

### **Изменения во фракции глобулинов**

Содержание отдельных представителей глобулинов изменяется при самых различных воздействиях и патологических процессах.

#### **$\alpha_1$ -глобулины**

К этой группе глобулинов относятся  $\alpha_1$ -серомукоиды. Прирост их содержания наблюдается при значительном распаде клеток (инфекционные, гнойные и некротические процессы), злокачественных новообразованиях, связанных с клеточным размножением. Снижается содержание серомукоидов в качестве вторичного явления при болезни Боткина, портальной циррозе, токсических гепатитах, химических интоксикациях, гломерулонефритах и нефрозах, а также при некоторых эндокринных нарушениях (гипофизарная и надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет).

**$\alpha_1$ -Антитрипсин.** Содержание этого белка увеличивается при большинстве воспалительных процессов и интенсивном клеточном некрозе, уменьшается при интенсивной экскреции глобулинов с мочой (нефротический синдром) и тяжелых поражениях печени (нарушение синтеза).  $\alpha_1$ -Антитрипсин является основным ингибитором трипсина и других протеаз, которые из клеток поджелудочной железы могут попасть в кровь. Недостаточность  $\alpha_1$ -анти-трипсина делает возможным расщепление компонентов соединительной ткани под действием трипсина, причем особенно интенсивно поражается соединительная ткань легких, где прежде всего разрушаются межальвеолярные структуры. Дефицит  $\alpha_1$ -анти-трипсина может стать причиной раннего развития эмфиземы у

людей в возрасте 20-40 лет.

### **$\alpha_2$ -глобулины**

**Гаптоглобины.** Содержание этой белковой фракции связано с интенсивностью деполимеризации гликопротеинов в основном веществе соединительной ткани и зависит от активности гиалуронидазы. Повышение уровня гаптоглобинов наблюдается при воспалительных процессах, коллаgenoзах, сепсисе, некрозе тканей. Уменьшение количества характерно для новорожденных, наблюдается при гемолизе, паренхиматозных поражениях печени.

**Церулоплазмин** относится к белкам острой фазы. Этот гликопротеин связывает более 90% меди сыворотки крови. Он содержится в относительно малом количестве, в связи с этим изменения его уровня диагностируются лишь с помощью электрофореза.

Прирост содержания церулоплазмينا наблюдается у беременных, при инфаркте миокарда, острых и хронических инфекциях. Недостаточность церулоплазмينا вызывает заболевание – болезнь Вильсона. При этом заболевании возрастает концентрация ионов меди во внесосудистом пространстве. Они проходят через базальные мембраны почек в гломерулярный фильтрат и выводятся с мочой или накапливаются в соединительной ткани, где связываются с протеогликанами. Болезнь Вильсона рассматривают как генетически обусловленную ацерулоплазминемию.

### **$\beta$ -глобулины**

**Врожденная абеталипопротеинемия** – генетически обусловленное заболевание, при котором отмечается полное отсутствие

$\beta$ -липопротеинов, уменьшение количества  $\beta$ -глобулинов, снижение содержания холестерина (до 0,5 ммоль/л). Клиническими проявлениями являются: атаксия, стеаторея, неправильная форма эритроцитов (акантоцитоз).

**Атрансферринемия** – редкое заболевание с признаками железодефицитной анемии, гепатоспленомегалии, плохо поддающееся лечению препаратами железа. Отсутствие трансферрина приводит, к тому, что не связанное железо откладывается в тканях и вызывает картину гемосидероза с гепатоспленомегалией. Лабораторно выявляется резкое снижение содержания железа в сыворотке крови (в 20-30 раз ниже нормы).

### **γ-глобулины (иммуноглобулины)**

Иммуноглобулины – это белки плазмы крови, которым свойственна функция антител. Различают пять основных классов иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. IgG составляют 70-80% общего количества иммуноглобулинов. Они играют ключевую роль в защитных реакциях организма. Относительное содержание остальных классов иммуноглобулинов следующее: IgA – 10-15%; IgM – 5-10%; IgD – 1%; IgE – 0,01% от общего их количества.

**Гипериммуноглобулинемия** возникает при следующих состояниях:

1. В ходе различных патологических процессов (IgG – при подостром гепатите, дифтерии, кори; IgA – при циррозах, заболеваниях кишечника и дыхательных путей; IgM – при инфекционном мононуклеозе, остром и хроническом персистирующем гепатите).

2. Аутоиммунных заболеваниях.

3. Аллергических состояниях (IgE – при бронхиальной астме, сенной лихорадке, атонической экземе, повышенной чувствительности к лекарственным препаратам).

4. Паразитарных заболеваниях – IgE при аскаридозе, трипаносомозе.

**Синдром дефицита антител** – обусловлен дефектом образования В-лимфоцитов. Приобретенные формы – часто являются следствием злокачественных заболеваний лимфоретикулярной системы, побочными эффектами назначения иммунодепрессантов (цитостатики, кортикостероиды, антибиотики широкого спектра действия).

К первичным дефектам системы В-лимфоцитов относятся:

1. Инфантильная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона). Отличается чрезвычайно низким содержанием Ig в сыворотке, протекает как рецидивирующая бактериальная инфекция.

2. Транзиторная гипо-γ-глобулинемия новорожденных и младенцев – проявляется нарушением синтеза IgG.

3. Избирательный дефицит IgA в слизистых бронхов и мукозном слое кишечника.

**Комбинированные иммунодефициты** – характеризуются поражением В- и Т-лимфоцитов. К этой группе состояний относятся:

1. Иммунодефицит при телеангиэктазии (синдром Луи-Бар) –

проявляется склонностью к инфекциям в связи с дефицитом IgA и IgE, а также дефектом клеточного звена иммунной системы.

2. Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой – проявляется дефицитом IgM и повышенным содержанием IgA.

### **Парапротеины**

При некоторых заболеваниях в сыворотке находят протеины, отличающиеся от нормальных сывороточных белков по физико-химическим свойствам и биологической активности. Каждый из этих необычных белков представляет собой измененный аналог одного из нормальных иммуноглобулинов. Чаще всего встречаются парапротеины класса IgG (70-80%), реже IgA (13-18%) и еще реже – IgD и IgE. Состояния, сопровождающиеся появлением в крови парапротеинов, имеют обобщающий термин парапротеинемии (парапротеинозы). К этой группе заболеваний относятся плазмочитома (миеломная болезнь), макроглобулинемия Вальденштрема, болезнь тяжелых цепей.

### **Дефекты белков свертывания крови**

В процессе свертывания крови принимают участие различные белки (факторы), находящиеся в плазме и тромбоцитах. Оба эти компонента могут быть изменены в результате наследственных причин, что приводит к нарушениям, называемым *коагулопатиями*. К ним относится ряд патологических состояний.

**Афибриногенемия** – редкое заболевание аутосомно-рецессивной природы, характерным признаком которого являются тяжелые кровотечения (геморрагии). Причина заболевания – полное или, в более легких случаях, частичное отсутствие фибриногена в плазме, что можно установить с помощью электрофореза или иммунохимически.

**Дисфибриногенемия** – аутосомное наследственное заболевание, проявляющееся во многих формах. Количество фибриногена может быть нормальным, но может изменяться первичная структура. В результате изменения аминокислотного состава и конфигурации молекул фибриногена его превращение в фибрин затрудняется, в результате чего увеличивается время кровотечения. Отдельные формы модифицированного фибриногена отличаются электрофоретической подвижностью или

иммунохимически.

**Гемофилия** – группа нарушений свертывания крови, проявляющихся сильными кровотечениями даже при незначительных ранениях. Причиной является отсутствие одного из факторов, необходимых для процесса свертывания крови. Чаще всего встречается гемофилия А, при которой отмечается дефицит или молекулярные аномалии фактора VIII – высокомолекулярного белка, состоящего из трех структурно и функционально различающихся доменов. При гемофилии В (встречается в пять раз реже, чем форма А) отсутствует фактор IX, а при гемофилии С – фактор XI.

## **Гемоглинопатии**

К этой группе заболеваний относятся протеинопатии, вызванные нарушениями синтеза белкового компонента гемоглобина при нормальной структуре гема. Известно более 200 вариантов гемоглинопатий. Из них лишь некоторые проявляются в виде заболеваний, в основе которых лежит нарушение транспорта кислорода или накопление метгемоглобина.

### **Дефекты, обусловленные заменой аминокислоты в полипептидной цепи гемоглобина**

Известно более 20 видов гемоглобина, в  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепи которых одна из аминокислот заменена другой. Такая замена изменяет ряд физико-химических свойств белка, в частности электрофоретическую подвижность, что позволяет идентифицировать вариант гемоглобина. Варианты обозначаются по названию местности, где был впервые выявлен носитель аномального гемоглобина, и описывают формулой, содержащей указание на место и характер замены.

Серповидноклеточная анемия сопровождается присутствием в эритроцитах пациента аномального гемоглобина (HbS), описываемого формулой  $\beta 6\text{Глу} \rightarrow \text{Вал}$  (в  $\beta$ -цепях Hb остаток Глу в положении 6 заменен на остаток Вал). Указанное замещение существенно отражается на свойствах белка – HbS в восстановленной форме образует длинные ассоциированные цепи и его растворимость снижается на 50% по сравнению с растворимостью окисленной формы. Эти особенности Hb определяют укорочение жизни эритроцитов в связи со снижением их устойчивости к гемолизу.

У взрослых спокойное течение болезни характеризуется умеренной анемией, слегка снижающей трудоспособность. Кризы (повышенный гемолиз, острая боль вследствие эритростаза, боли в костях) провоцируются инфекциями, стрессовыми факторами.

Серповидноклеточная анемия весьма распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причём пациенты с серповидноклеточной анемией, а также гетерозиготы-носители обладают повышенной устойчивостью к заражению, что и объясняет высокую частоту этого вредного аллеля в африканских популяциях.

**М-гемоглобинемии** – группа гемоглобинопатий, при которых имеется дефект, затрудняющий восстановление железа из трех – в двухвалентное состояние ( $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ ). У этой группы гемоглобинов остаток гистидина, участвующий в связывании железа, замещен другими аминокислотами – тирозином, глутаматом. Замещение остатка гистидина приводит к тому, что в измененной цепи атом железа в составе гема окислен до трехвалентного состояния. Его восстановления метгемоглобинредуктазой или редуцирующими веществами не происходит. В связи с этим способность Hb к транспорту кислорода утрачена. Главный признак заболевания – метгемоглобинемия, более выраженная у гомозигот, для которых это заболевание смертельно. У гетерозигот в крови имеется смесь гемоглобина и метгемоглобина.

### **Дефекты, обусловленные нарушением синтеза цепей гемоглобина**

Известно несколько вариантов патологии.

**$\alpha$ -Талассемия** – в основе заболевания лежит нарушение синтеза  $\alpha$ -цепей, что ведет к уменьшению образования всех физиологических видов гемоглобина. Избыточно появляющиеся  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепи не могут взаимодействовать с мутантными  $\alpha$ -цепями, вследствие чего возникают два вида гемоглобина: Hb $\beta$ 4 (HbH) и Hb $\gamma$ 4

(гемоглобин Бартса). Тот и другой нестабильны и отличаются высоким сродством к кислороду. У гомозигот гемоглобин представлен преимущественно гемоглобином Бартса – гибель наступает в период внутриутробного развития. У гетерозигот присутствует смесь гемоглобина Бартса и гемоглобина H – проявление заболевания сводится к легкому гемолизу без существенных последствий для состояния.

**$\beta$ -Талассемия** – вызвана нарушением синтеза  $\beta$ -цепей, что приводит к относительному избытку  $\alpha$ -цепей и сопровождается усиленным образованием гемоглобина F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) и A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Последняя форма гемоглобина обладает достаточной способностью к транспорту кислорода, обеспечивающей компенсацию дефицита гемоглобина A.

**$\sigma$ -Талассемия** – связана с торможением синтеза  $\beta$  и  $\sigma$ -цепей, что ведет к увеличенной продукции гемоглобина F ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

При всех видах талассемии нарушается продукция эритроидных клеток в костном мозге и насыщение эритроцитов гемоглобином. Это проявляется в виде микроцитоза и снижения эритроцитарных индексов.

### **Метгемоглобинемии**

У здоровых лиц метгемоглобин, отличающийся наличием трехвалентного (окисленного) железа, составляет 0,1-0,3% от всего гемоглобина. За 24 часа в него превращается примерно 3% общего количества гемоглобина. Восстановление метгемоглобина в гемоглобин происходит при участии НАДФ-метгемоглобинредуктазы в присутствии аскорбиновой кислоты.

Метгемоглобинемия развивается при отравлении нитратами, нитритами, нитрозосоединениями, анилином, сульфонидами, ацетиланилидом, бромидами. Для новорожденных особую опасность представляет собой нитратсодержащая вода. Метгемоглобинемия является результатом наследственного дефицита НАДФ-метгемоглобинредуктазы (К.Ф. 1.6.7.1.).

## ГЛАВА 2

### ЭНЗИМОПАТИИ

Энзимопатии – патологические состояния, характеризующиеся отсутствием или снижением активности ферментов.

#### Классификация энзимопатий

1. Наследственные энзимопатии, связанные:
  - а) с полным выпадением синтеза фермента;
  - б) с конститутивной недостаточностью фермента.
2. Токсические энзимопатии, обусловленные:
  - а) селективным торможением активности отдельных ферментов;
  - б) специфическим ингибированием биосинтеза ферментов;
  - в) неспецифическим угнетением биосинтеза белка.
3. Алиментарные энзимопатии, вызванные:
  - а) дефицитом кофакторов (витаминов);
  - б) дефицитом незаменимых аминокислот;
  - в) дефицитом микроэлементов;
  - г) дисбалансом питания.
4. Энзимопатии, вызванные нарушением нейрогуморальной регуляции.
5. Энзимопатии, связанные с нарушением внутриклеточной организации ферментативных процессов.

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) энзимопатии.

#### Первичные энзимопатии

Первичные энзимопатии связаны с генетически обусловленной недостаточностью синтеза одного или нескольких полипептидов (ферментов). При этом дефект синтеза фермента наследуется, в основном, по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы, как правило, не имеют фенотипических отклонений. Первичные энзимопатии относят к метаболическим болезням, так как происходят нарушения определенных метаболических путей. При этом развитие заболевания может протекать по одному из трех ниже перечисленных вариантов.

**Нарушение образования конечных продуктов.**  
Недостаточное количество конечного продукта определенного

метаболического пути (при отсутствии других альтернативных путей синтеза) может приводить к развитию клинических симптомов, характерных для данного заболевания. В качестве примера можно рассмотреть **альбинизм**. При альбинизме в меланоцитах нарушен синтез пигментов – меланинов. Меланин содержится в коже, волосах, радужке, пигментном эпителии сетчатки глаза и определяет их окраску. При альбинизме наблюдается слабая пигментация кожи, волос, красноватый цвет радужки глаза из-за просвечивающихся капилляров. Возникновение альбинизма связано с недостаточностью фермента тирозиназы (тирозингидроксилазы) – одного из ферментов, участвующих в синтезе меланинов.

**Накопление субстратов-предшественников.** При недостаточности определенного фермента ( $E_x$ ) будут накапливаться метаболиты, во многих случаях также и предшествующие соединения, которые в процессе метаболических превращений образуются до этапа действия поврежденного энзима  $E_x$ . Увеличение концентрации субстратов-предшественников для дефектного фермента является ведущим звеном развития данных заболеваний. В качестве примера можно привести **алкаптонию**. При этом заболевании нарушено окисление в тканях гомогентизиновой кислоты – промежуточного метаболита катаболизма тирозина. У таких пациентов наблюдается недостаточность фермента диоксигеназы гомогентизиновой кислоты. В результате этого увеличивается концентрация гомогентизиновой кислоты и её выведение с мочой. В присутствии кислорода гомогентизиновая кислота превращается в соединение черного цвета – алкаптон. Поэтому моча таких пациентов на воздухе окрашивается в черный цвет. Алкаптон образуется также в биологических жидкостях, накапливаясь в тканях, коже, сухожилиях, суставах. При значительных отложениях алкаптона в суставах нарушается их подвижность.

**Нарушение образования конечных продуктов и накопление субстратов-предшественников.** Имеются заболевания, когда одновременно недостаток продукта и накопление исходного субстрата формируют клиническую картину. Примером является **болезнь Гирке (гликогеноз I типа)**, при которой развивается гипогликемия в перерывах между приемами пищи. Это связано с нарушением распада гликогена в печени и

выхода из нее глюкозы вследствие дефекта фермента глюкозо-6-фосфатазы. Одновременно у таких пациентов увеличиваются размеры печени (гепатомегалия) вследствие накопления в ней гликогена.

### **Вторичные энзимопатии**

Вторичные энзимопатии являются следствием тех или иных патологических процессов, сопровождающихся нарушением активности ферментов. Они наблюдаются при многих заболеваниях. Так, например, причиной развития вторичной лактазной недостаточности могут являться: кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии, паразитарные заболевания (лямблиоз и др.), синдром короткой кишки (пострезекционный), целиакия, токсические и лекарственные поражения кишечника (на фоне лучевой и химиотерапии, антибиотикотерапии).

Одним из вариантов вторичных энзимопатий являются **алиментарные энзимопатии** – патологические состояния, обусловленные стойкими нарушениями активности ферментов в связи с характером питания. Алиментарные энзимопатии могут быть обусловлены длительным дефицитом пищевого белка (например, при квашиоркоре), нарушением биосинтеза коферментов при витаминной недостаточности, угнетением синтеза металлоферментов при низком содержании в рационе соответствующих минеральных веществ. Кроме того, они могут возникать при несбалансированном питании в целом. К развитию алиментарных энзимопатий может приводить также нарушение поступления пищевых веществ из желудочно-кишечного тракта в кровь при длительной диарее, атрофии или поражении слизистой оболочки кишечника и др. К алиментарным энзимопатиям относят и так называемые **токсические энзимопатии**, связанные с угнетением активности или биосинтеза отдельных ферментов различными естественными компонентами пищевых продуктов (ингибиторы протеолитических ферментов, авитамины и др.) или содержащимися в них чужеродными веществами (например пестицидами).

Клинические проявления приобретенных энзимопатий зависят от вида фермента, функция которого нарушена и характеризуются нарушениями того или иного вида обмена веществ.

## **Энзимопатии в углеводном обмене**

Энзимопатии в углеводном обмене характеризуются недостаточностью дисахаридаз, галактоземией, мукополисахаридозами и другой патологией (см. главу 3 «Нарушения обмена углеводов»).

## Энзимопатии в липидном обмене

Наиболее ярким примером энзимопатий липидного обмена являются сфинголипидозы. (См. главу 4 «Нарушения обмена липидов»).

## Энзимопатии в метаболизме аминокислот

В эту группу входит достаточно большое количество патологических состояний, развивающихся в результате нарушения превращений отдельных аминокислот (см. главу 5 «Нарушения обмена аминокислот»).

## Врожденные нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов

**Гиперурикемия** – возникает в связи с недостаточностью фосфорибозилдифосфатсинтетазы. При полном отсутствии фермента образующиеся в организме гипоксантин и гуанин превращаются в ксантин – предшественник мочевой кислоты. Соответственно возрастает количество продуцируемой мочевой кислоты. Заболевание характеризуется спастическими параличами, нарушением мышления, агрессивностью, склонностью к самокалечению. В ряде случаев причиной гиперурикемии является снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Фермент катализирует реакцию превращения гуанина и гипоксантина в соответствующие нуклеотиды. **Синдром Леша-Нихана** – тяжелая форма гиперурикемии, вызванной полным отсутствием активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Заболевание сопровождается выраженной гиперурикемией и выпадением в осадок солей мочевой кислоты (ураты). Экскреция мочевой кислоты у пациентов с синдромом Леша-Нихана превышает 600 мг/в сутки.

**Подагра** – заболевание, развивающееся в результате наследственных и приобретенных биохимических нарушений, вызывающих гиперурикемию и проявляющееся приступами острого артрита. Характерная особенность подагры – образование кристаллов мочевой кислоты или кислого урата натрия, под действием которых формируются узлы в суставных хрящах, синовиальных оболочках, подкожной клетчатке. Как правило, подагра генетически детерминирована и носит семейный характер.

Она вызвана изменениями активности ряда ферментов – активацией фосфорибозилдифосфатсинтазы и частичной потерей активности гипоксантин-гуанинфос-форибозилтрансферазы. Подагра – распространенное заболевание, в разных странах его частота от 0,3 до 1,7% населения. Поскольку сывороточный фонд уратов у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин, то они болеют этим заболеванием в 20 раз чаще, чем женщины.

**Ксантинурия** – возникает в связи с недостаточной активностью ксантиноксидазы, катализирующей окисление ксантина в мочевую кислоту. Конечными продуктами пуринового обмена оказываются гипоксантин и ксантин, которые в повышенном количестве выводятся с мочой. Для этого заболевания типично снижение концентрации мочевой кислоты в крови и снижение ее экскреции с мочой. Клинические проявления отсутствуют, однако существует предрасположенность к образованию почечных камней.

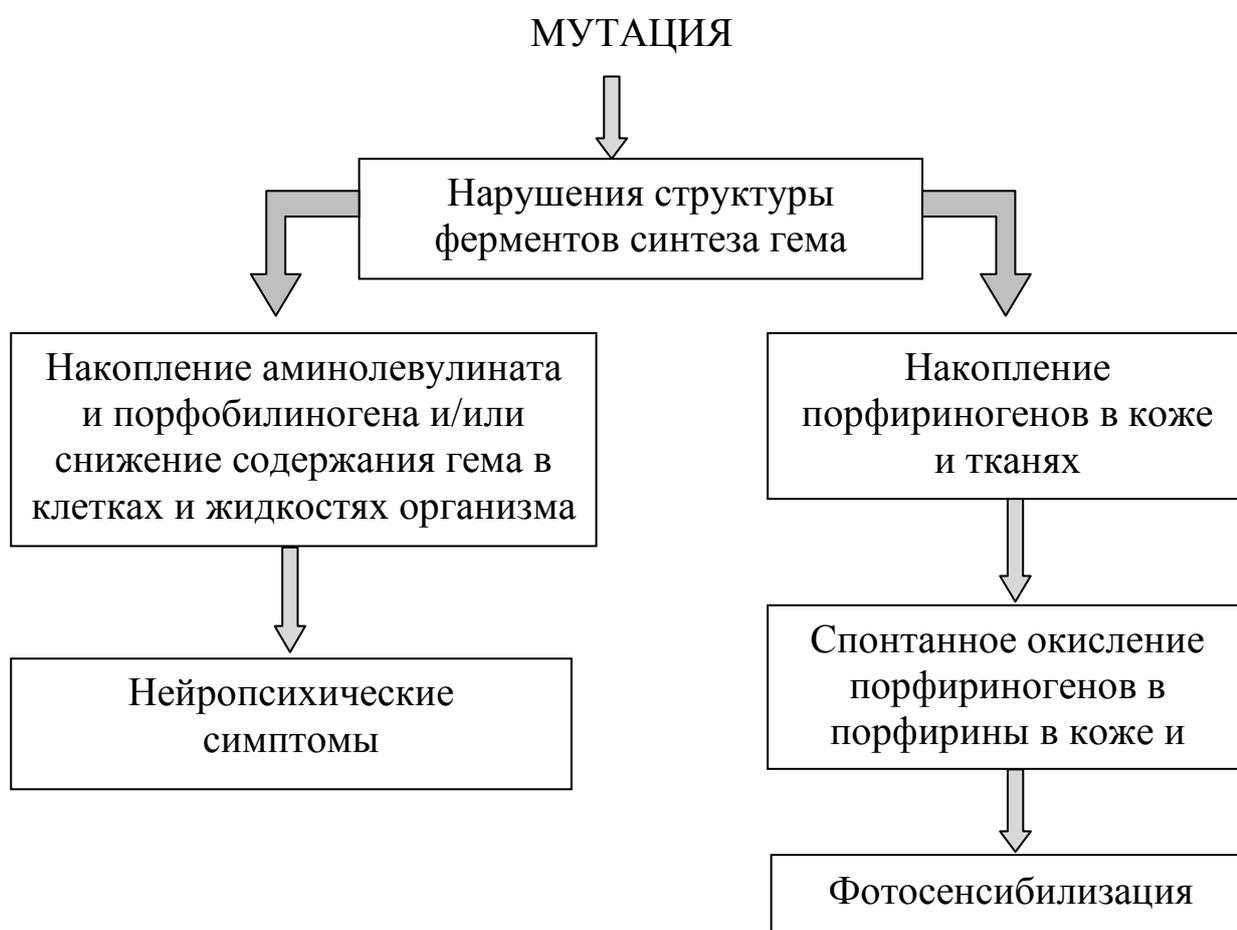
**Оротатацидурия** – вызвана снижением активности уридинмонофосфат-синтазы (УМФ-синтаза), которая катализирует образование и декарбоксилирование оротидинмонофосфата. Поскольку в эмбриогенезе от адекватного образования пиримидинов зависит обеспечение синтеза ДНК, то жизнь плода невозможна при полном отсутствии активности этого фермента. Действительно, у всех пациентов с оротатацидурией отмечают определенную, хотя и очень низкую активность УМФ-синтазы. Вследствие этого в организме образуется избыток оротовой кислоты, которая выводится с мочой. Клинически наиболее характерное следствие оротатацидурии – мегалобластическая анемия, резистентная к терапии железом, цианкобаламином и фолиевой кислотой. Недостаточность синтеза пиримидиновых нуклеотидов влияет на интеллектуальное развитие, моторную активность и сопровождается нарушениями работы сердца и желудочно-кишечного тракта. Нарушается формирование клеток иммунной системы, наблюдается повышенная чувствительность к различным инфекциям.

### **Нарушения обмена порфиринов**

Синтез гема – многостадийный процесс, нарушения отдельных этапов которого может приводить к накоплению в организме промежуточных продуктов – порфиринов и их

производных. Источником порфиринов может быть и нарушение синтеза других гемопroteинов – цитохромов, пероксидаз, а также иные продукты распада гемоглобина в желудочно-кишечном тракте, которые всасываются и оказываются в кровотоке.

**Порфирии** – дефекты метаболизма порфиринов, сопровождающиеся накоплением и выведением в избытке с мочой или фекалиями порфиринов и их производных. Признаки и симптомы порфирий могут быть следствием нарушения образования конечных продуктов или накопления субстратов-предшественников. В случае нарушения активности ферментов начальной стадии этого метаболического пути (до образования порфириногенов) в тканях и жидкостях организма накапливаются аминолевулиновая кислота и порфобилиноген (рис. 2.1). У пациента могут появляться абдоминальные боли и нарушения со стороны ЦНС. Точная причина этих симптомов пока не установлена, но это может быть либо накопление аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, либо дефицит гема. Нейрохимические расстройства при порфириях связаны с тем, что аминолевулинат и порфириногены являются нейротоксинами.



## Рисунок 2.1. – Биохимические механизмы развития симптомов порфирий

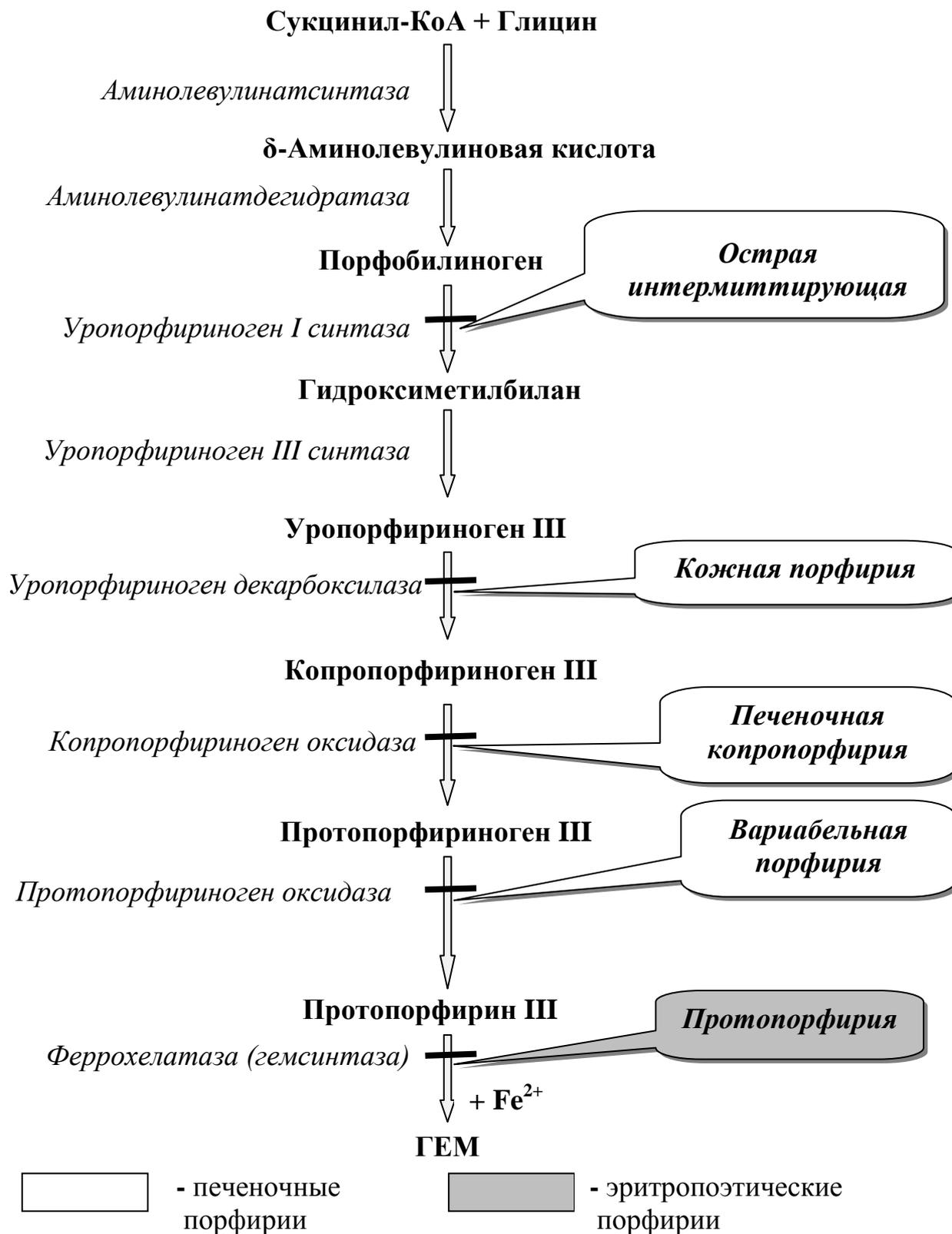
С другой стороны, дефект фермента на более поздних стадиях синтеза гема, ведет к накоплению порфириногенов. Порфириногены не окрашены и не флуоресцируют, однако на свету они легко превращаются в порфирины. Последние дают интенсивную красную флуоресценцию в ультрафиолетовых лучах. В коже под воздействием солнечного света в результате реакции с порфиринами кислород переходит в синглетное состояние. Синглетный кислород вызывает ускорение перекисного окисления липидов в клеточных мембранах и разрушение клеток. Поэтому порфирии часто сопровождаются фотосенсибилизацией и изъязвлением открытых участков кожи.

В зависимости от основной локализации патологического процесса различают печеночные и эритропоэтические наследственные порфирии. Эритропоэтические порфирии сопровождаются накоплением порфиринов в нормобластах и эритроцитах, а печеночные – в гепатоцитах. При легких формах наследственных порфирий заболевание может протекать бессимптомно, но прием лекарств, индукторов синтеза аминолевулинатсинтазы, может вызвать обострение болезни. Индукторами синтеза аминолевулинатсинтазы являются сульфаниламиды, барбитураты, диклофенак, вольтарен, стероиды. В некоторых случаях симптомы болезни не проявляются до периода полового созревания, когда повышение образования стероидов вызывает индукцию синтеза аминолевулинатсинтазы. Порфирии наблюдаются при отравлениях солями свинца, гербицидами, инсектицидами. При тяжелых формах порфирий наблюдают нейропсихические расстройства, нарушение функций ретикулоэндотелиальной системы, повреждения кожи.

**Острая интермиттирующая порфирия** – обусловлена дефектом **уропорфириноген I синтазы**. Следствием блока на этой стадии является накопление предшественников – аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Проявления заболевания редки до периода половой зрелости. Первые симптомы – боль в животе, рвота и запор появляются как правило остро. Возможны периферические невриты и бульбарные симптомы (нарушения глотания и дыхания). Провоцирующим моментом

может быть прием сульфаниламидов и барбитуратов. Моча при стоянии на свету темнеет (полимеризация порфобилиногена в порфирины), в ней обнаруживаются аминолевулиновая кислота и порфобилиноген. В кале и моче порфины не накапливаются.

**Кожная порфирия** – вызвана снижением активности печеночной **уропорфириногендекарбоксилазы**. Заболевание может проявляться в любом возрасте. Характеризуется отсутствием неврологических нарушений, доминированием кожных проявлений – везикулы, язвы, нарушение пигментации.



**Рисунок 2.2. – Синтез гема с указанием биохимических нарушений при порфириях**

Отличительный признак – высокая чувствительность кожи к малейшим повреждениям. Предрасполагающие факторы – заболевание печени, алкоголизм, прием некоторых лекарственных

препаратов. В моче повышена концентрация уропорфирина, а количество протопорфирина в кале нормальное. Абсолютный признак – наличие изокопропорфиринов в кале (по данным тонкослойной хроматографии).

**Печеночная копропорфирия** связана со снижением активности **копропорфириногенаоксидазы**. Клинически схожа с вариабельной порфирией. Острые приступы провоцируются лекарственными препаратами. В кале повышено только содержание копропорфирина. Концентрация предшественников порфирина в моче увеличивается только во время обострений.

**Вариабельная порфирия** отмечена дефектом **протопорфириногенаоксидазы**. Проявляется неврологическими расстройствами, а также кожными нарушениями (фотодерматиты). В кале существенно увеличивается содержание протопорфирина IX. В период обострения в моче повышается концентрация аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, а также уропорфирина и копропорфирина III.

**Протопорфирия** наблюдается при снижении активности феррохелатазы (гемсинтазы). Характеризуется фотосенсибилизацией и повышением содержания протопорфирина IX в эритроцитах и кале.

## ГЛАВА 3

### НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

#### Гликемия и ее регуляция

Содержание глюкозы в крови – основной биохимический показатель состояния углеводного обмена. В норме он составляет 3,3-6,4 ммоль/л у взрослого человека. Глюкоза равномерно распределена между плазмой и клетками крови, поэтому её количество можно определять в цельной крови и сыворотке. Поддержание содержания глюкозы в крови на определенном уровне является примером одного из самых совершенных механизмов регуляции гомеостаза, в функционировании которого участвует печень, внепеченочные ткани и некоторые гормоны. Снижение концентрации глюкозы ниже 3,3 ммоль/л называют гипогликемией, а концентрация ниже 2,7 ммоль/л могут вызвать опасное состояние – гипогликемическую кому. При повышении профиля гликемии до 10 ммоль/л глюкоза появляется в моче – глюкозурия, а при увеличении концентрации до 22 ммоль/л и более развивается гипергликемическая кома.

Основными источниками глюкозы в крови являются: 1) углеводы пищи; 2) гликоген печени; 3) предшественники глюкозы, участвующие в глюконеогенезе.

**Регуляция гликемии в абсорбтивном и постабсорбтивном периодах.** Для предотвращения чрезмерного повышения профиля гликемии при пищеварении основное значение имеет потребление глюкозы печенью и мышцами, в меньшей мере – жировой тканью. Более половины всей глюкозы (60%), поступающей из кишечника в воротную вену, поглощается печенью. Около 2/3 этого количества откладывается в печени в виде гликогена, остальная часть превращается в липиды и окисляется, обеспечивая синтез АТФ. Другая часть глюкозы, поступающей из кишечника, попадает в общий кровоток и поглощается мышцами и жировой тканью. Это обусловлено увеличением проницаемости мембран мышечных и жировых клеток для глюкозы под влиянием инсулина. Глюкоза в мышцах запасается в виде гликогена, а в клетках жировой ткани превращается в липиды. Остальная часть глюкозы из общего кровотока поглощается другими клетками (инсулиннезависимыми).

При нормальном ритме питания концентрация глюкозы в

крови и снабжение глюкозой всех органов поддерживается главным образом за счет синтеза и распада гликогена. При голодании в течение первых суток заканчиваются запасы гликогена в организме и в дальнейшем источником глюкозы является только глюконеогенез (процесс образования глюкозы из лактата, глицерола и аминокислот). Глюконеогенез в этом состоянии ускоряется, а гликолиз замедляется вследствие низкой концентрации инсулина и, напротив, высокого содержания глюкагона. Начиная со вторых суток голодания развивается максимальная скорость глюконеогенеза из свободных аминокислот и глицерина. Скорость глюконеогенеза из лактата сохраняется на постоянном уровне. В результате глюконеогенеза ежедневно синтезируется около 100 г глюкозы, главным образом, в печени. При голодании глюкоза не используется клетками скелетных мышц и адипоцитами, поскольку в условиях дефицита инсулина практически в них не проникает и, таким образом, сохраняется для обеспечения функций клеток мозга и других глюкозозависимых клеток. Поскольку в других условиях скелетные мышцы – один из основных потребителей глюкозы, то прекращение потребления её при голодании имеет существенное значение для обеспечения глюкозой головного мозга. Вариантом голодания является несбалансированное питание, когда рацион содержит мало углеводов – углеводное голодание. В этом случае также активируется глюконеогенез, и для синтеза глюкозы используются аминокислоты и глицерол, образующиеся из пищевых белков и липидов.

Таким образом, координация скоростей гликолиза, глюконеогенеза, синтеза и распада гликогена с участием гормонов позволяет осуществлять следующие процессы:

- 1) предотвращение чрезмерного повышения гликемии после приема пищи;
- 2) запасание гликогена и его использование в промежутках между приемами пищи;
- 3) снабжение глюкозой скелетных мышц, потребность которых в энергии быстро возрастает при мышечной работе;
- 4) снабжение глюкозой клеток, которые при голодании в качестве источника энергии используют преимущественно глюкозу – нейроны, эритроциты, мозговое вещество почек, семенники.

**Гипергликемия** может рассматриваться как физиологическое

состояние, связанное с одномоментным приемом в пищу больших количеств легко усвояемых углеводов (алиментарная гипергликемия) или как нейрогенная (стрессорная) – при усиленном выбросе в кровь большого количества катехоламинов, стимулирующих фосфоролитический распад гликогена. Физиологическая гипергликемия является кратковременным состоянием.

Патологические типы гипергликемий обусловлены нейроэндокринными расстройствами: нарушением оптимального соотношения между секрецией гормонов гипо- и гипергликемического действия. Наиболее распространенная форма патологической гипергликемии – сахарный диабет, связан с недостаточной продукцией единственного гипогликемического гормона – инсулина, или с толерантностью тканей к этому гормону. Гипергликемия может наблюдаться при заболеваниях гипофиза, которые сопровождаются повышенной секрецией соматотропного гормона и АКТГ (опухоли гипофиза, болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия), опухолях мозгового слоя надпочечников с усиленной продукцией катехоламинов или коркового слоя (усиливается продукция глюкокортикоидов). То же может наблюдаться при поражениях диэнцефальной области мозга, гиперфункции щитовидной железы, а также при нарушении депонирования глюкозы в виде гликогена в печени.

**Гипогликемия** – в качестве физиологической может развиваться вслед за алиментарной гипергликемией в связи с компенсаторным выбросом инсулина, после тяжелой и длительной мышечной работы, иногда возникает у женщин в период лактации.

Патологическая гипогликемия может быть следствием гиперинсулинизма в результате:

1. Передозировки инсулина или гипогликемических препаратов при сахарном диабете.
2. Аденомы или карциномы островковых клеток поджелудочной железы (гиперинсулинизм с высоким уровнем проинсулина).
3. Семейной лейцин-чувствительной гипогликемии.
4. Ульцерогенной аденомы поджелудочной железы, развивающейся из  $\alpha$ -клеток, секретирующих глюкагон и гастрин.

Возможно развитие гипогликемии без гиперинсулинизма – при заболевании почек в результате снижения почечного порога

для глюкозы, что ведет к усиленной её потере с мочой; нарушении всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте; заболеваниях печени, сопровождающихся торможением синтеза гликогена и недостаточностью глюконеогенеза; надпочечниковой недостаточностью (дефицит синтеза глюкокортикоидов); галактоземии и гликогенозах.

Выделяют также паранеопластические инсулинзависимые гипогликемии, сопровождающие первичную карциному печени, мезенхимальные опухоли, тератому.

К числу патологических гипогликемий может быть отнесена алиментарная – при длительном голодании или недостаточном поступлении углеводов с пищей.

### **Гипогликемия в детском возрасте**

Концентрация глюкозы в крови у детей отличается значительной вариабельностью. Спустя несколько часов после рождения и в последующие несколько дней развивается физиологическая гипогликемия новорожденных. Нижний уровень гликемии при этом достигает значений 1,7-2,0 ммоль/л. Новорожденный переносит этот низкий уровень глюкозы без внешних признаков гипогликемии, наблюдаемых у взрослых – рвота, судороги, кома. Такая относительная устойчивость ребенка к гипогликемии обусловлена тем, что головной мозг новорожденного имеет довольно низкий уровень потребления энергии, вследствие чего лучше переносит гипоксию и гипогликемию. Тем не менее, концентрация глюкозы в крови ниже 1,1 ммоль/л может привести к стойкому повреждению ЦНС.

Главными причинами гипогликемии у новорожденных являются: быстрое истощение депо углеводов в печени (гликогена), незрелость регуляторных механизмов, несвоевременное кормление, интенсивное поглощение глюкозы тканями, особенно в условиях гипоксии. Для поддержания нормального уровня глюкозы в крови необходимо регулярное поступление её из желудочно-кишечного тракта, что требует частого кормления ребенка. В то же время у детей при гипогликемии компенсаторно активируются эндогенные механизмы регуляции метаболизма углеводов. Снижение профиля гликемии сопровождается увеличением секреции глюкагона. Этот гормон стимулирует процесс глюконеогенеза, который обеспечивает наработку определенного количества глюкозы из

аминокислот, пировиноградной и молочной кислоты. Глюконеогенез является важной адаптационной реакцией организма новорожденного, т. к. позволяет постепенно повысить уровень гликемии к 6-10 дню жизни до 3,3-4,0 ммоль/л. В пределах таких величин концентрация глюкозы в крови поддерживается на протяжении нескольких месяцев.

У детей раннего и дошкольного возраста (до 6-7 лет) отмечается тенденция к гипогликемии при недостаточном поступлении углеводов с пищей. Такая гипогликемическая реакция организма ребенка обусловлена несовершенством механизмов регуляции, истощением депо гликогена и повышенной утилизацией глюкозы тканями – у детей дошкольного возраста потребление глюкозы более чем в 2 раза превышает утилизацию её у взрослых. Только к 7-14 годам указанные механизмы, влияющие на уровень гликемии, приходят к типу взрослого организма, регуляция концентрации глюкозы в крови стабилизируется и гликемия у детей достигает величин взрослого человека.

### **Нарушения переваривания и всасывания углеводов**

В основе патологии переваривания и всасывания углеводов могут быть причины двух типов:

- дефекты ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике;
- нарушение всасывания продуктов переваривания углеводов в клетки слизистой оболочки кишечника.

В обоих случаях возникает осмотическая диарея, которую вызывают нерасщепленные дисахариды или не абсорбированные моносахариды. Нерасщепленные углеводы поступают в дистальные отделы кишечника, изменяя осмотическое давление содержимого кишечника. Кроме того, оставшиеся в просвете кишечника углеводы частично подвергаются ферментативному расщеплению микроорганизмами с образованием органических кислот и газов. Все вместе приводит к притоку воды в кишечник, увеличению объема кишечного содержимого, усилению перистальтики, спазмам и болям, а также метеоризму.

Термином «мальабсорбция» называют недостаточное расщепление и всасывание компонентов пищи. Но поскольку клинические проявления при недостаточном переваривании и

всасывании сходны, то термином «мальабсорбция» называют оба вида нарушений.

### **Нарушения переваривания углеводов в кишечнике**

Нарушения переваривания могут быть связаны как с недостаточной активностью отдельных дисахаридаз, так и с недостаточностью всего ферментативного комплекса, например сахаразо-изомальтазного.

Известны наследственные и приобретенные формы недостаточности активности ферментов. Симптомы врожденных нарушений проявляются достаточно рано, например после первых кормлений грудным молоком (при дефиците лактазы), после перехода

на искусственное вскармливание или при добавлении в рацион сахара и крахмала (при дефиците  $\alpha$ -амилазы или специфических дисахаридаз). В случае недостаточного лечения врожденные формы патологии сопровождаются хроническим дисбактериозом и нарушениями физического развития ребенка.

Приобретенные формы патологии могут наблюдаться при кишечных заболеваниях, например гастритах, колитах, энтеритах. Следует заметить, что в этих случаях особенно заметно снижение активности лактазы. Активность лактазы в кишечнике ниже, чем других дисахаридаз, поэтому уменьшение ее активности становится заметным для организма в первую очередь.

### **Недостаточность дисахаридаз**

Дисахаридазы локализованы в щеточной каемке клеток слизистой тонкого кишечника и участвуют в расщеплении дисахаридов на моносахариды, что является необходимым условием их резорбции. Дисахаридазы подразделяются на  $\alpha$ -гликозидазы (изомальтаза, сахараз, мальтаза) и  $\beta$ -гликозидазы (лактаза,  $\beta$ -галактозидаза).

К первой группе нарушений относится отсутствие сахаразы и изомальтазы (всегда сочетанный дефект). Дисахариды не расщепляются и не могут быть утилизированы. Они осмотическим путем связывают воду и вызывают поносы, появляющиеся, главным образом, после пероральной нагрузки дисахаридами. Кроме того, после такой нагрузки в крови не удается обнаружить повышение гликемии в интервале 30-90 минут, что отмечается у здоровых людей.

*Непереносимость лактозы.* Лактоза – молочный сахар, важнейший дисахарид молока млекопитающих. В коровьем молоке содержится до 5% лактозы, в женском молоке – до 8%. Лактаза расщепляет  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой в молекуле лактозы. Этот фермент по химической природе является гликопротеином. Лактаза, как и другие гликозидазные ферменты, связана со щеточной каемкой и распределена неравномерно по всему тонкому кишечнику. Активность лактазы колеблется в зависимости от возраста. Так у плода активность фермента особенно высока в поздние сроки беременности и сохраняется на высоком уровне до 5-7-летнего возраста. Затем активность лактазы снижается, составляя у взрослых 10% от уровня активности, характерного для детей.

Непереносимость лактозы может иметь наследственные и приобретенные формы. Наследственный дефицит лактазы – встречается относительно редко. После приема молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. Симптомы развиваются сразу после рождения и приводят к гипотрофии. Состояние быстро улучшается при переводе пациентов на безлактозную диету.

*Недостаточность лактазы вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе* – характерна для взрослых и детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения количества белка лактазы. Симптомы непереносимости молока аналогичны наследственной форме дефицита лактозы.

Носителями патологии, связанной с дефицитом лактазы, являются чаще всего лица африканского и азиатского происхождения. Средняя частота данной формы патологии в странах Европы составляет 7-12%, в Китае – 80%, в отдельных районах Африки – до 97%. Подобные наблюдения распространения лактазной недостаточности связывают с исторически сложившимся рационом питания и отсутствием молочного скотоводства в упомянутых регионах.

О недостаточности лактазы можно судить по тесту с нагрузкой лактозой и последующим определением уровня гликемии или определяя концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой (водородный тест). Водород образуется в результате действия бактериальных ферментов на лактозу.

*Недостаточность лактазы вторичного характера* – временная, приобретенная форма. Может быть следствием кишечных заболеваний – колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте.

Примеры и причины нарушения переваривания дисахаридов перечислены в таблице 3.1.

Существуют редкие формы нарушения переваривания углеводов. Например, наследственная недостаточность трегалазы, которая проявляется диспепсией после употребления грибов, содержащих трегалозу.

В отдельных случаях мальабсорбция может быть вызвана совокупностью причин. Например, после операций на органах желудочно-кишечного тракта возможны ухудшение смешивания пищи с пищеварительными соками, снижение их секреции, ускорение прохождения пищи через кишечник, развитие дисбиоза и колонизация бактериями слепой и приводящей петель.

Таблица 3.1. – Нарушения переваривания дисахаридов

Причина заболевания	Клинические проявления и лабораторные данные
Наследственный дефицит лактазы	Встречается относительно редко. После приема молока наблюдаются рвота, диарея, спазмы и боли в животе, метеоризм. Симптомы развиваются сразу после рождения.
Недостаточность лактазы вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе	Характерна для взрослых и детей старшего возраста. Является следствием возрастного снижения количества лактазы. Симптомы непереносимости молока аналогичны наследственной форме дефицита лактозы
Недостаточность лактазы вторичного характера	Это временная приобретенная форма. Непереносимость молока может быть следствием кишечных заболеваний, например, колитов, гастритов. Кроме того, временный дефицит лактазы может быть следствием операций на ЖКТ.
Наследственная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Проявляется, когда в рацион детей добавляют сахарозу и крахмал. Больные дети обычно неохотно едят сладкое. После нагрузки сахарозой отмечается незначительная гипергликемия. Другие сахара (глюкоза, фруктоза, лактоза) переносятся хорошо.
Приобретенная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса	Может возникать вследствие кишечных заболеваний. Проявляется, диспепсией, провоцируемой крупами, крахмалом, а также пивом и другими напитками на основе солода.

### Нарушения всасывания углеводов

Нарушения всасывания могут быть следствием какого-либо компонента (белка или фермента), участвующего в системе транспорта моносахаридов через мембрану. Описаны патологии, связанные с дефектом натрийзависимого белка-переносчика глюкозы.

Для диагностики различных нарушений переваривания используют пробы с нагрузкой определенными углеводами. Недостаточность кишечных дисахаридаз можно диагностировать с помощью нагрузки дисахаридом и последующим определением концентрации глюкозы в крови. Для большей чувствительности этот тест проводят, вводя сначала дисахарид (1 г/кг массы), а затем эквивалентное количество составляющих его моносахаридов (по

0,5 г/кг каждого). После нагрузки концентрация глюкозы в крови увеличивается примерно на 50% относительно нормы. При патологии отмечают незначительную гипергликемию.

### **Сахарный диабет**

Сахарный диабет (СД) – заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным дефицитом инсулина. По данным медицинской статистики пациенты с СД составляют около 5% населения во многих странах. Риск заболевания СД удваивается на каждые 20% избыточного веса, а среди пожилых людей (старше 65 лет) СД болен почти каждый пятый. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, СД классифицируют с учетом патогенеза и клинического течения на две основные формы: диабет I типа – инсулин-зависимый (ИЗСД) и диабет II типа – инсулиннезависимый (ИНСД).

**Инсулинзависимый сахарный диабет** вызван нарушением структуры и/или функции  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Деструкция  $\beta$ -клеток часто является следствием аутоиммунных реакций, в которых принимают участие лимфоциты и макрофаги. Эти клетки продуцируют цитокины, которые либо непосредственно повреждают  $\beta$ -клетки, либо опосредуют клеточные реакции против них. Провоцировать возникновение ИЗСД может вирусная инфекция, вызывающая деструкцию  $\beta$ -клеток. К таким вирусам, называемым  $\beta$ -цитотропными, относятся вирусы оспы, краснухи, кори, эпидемического паротита, цитомегаловирус, аденовирус. Некоторые токсические вещества, например производные нитрозомочевины и другие нитро- и аминоксодержащие соединения, избирательно поражают  $\beta$ -клетки и индуцируют аутоиммунную реакцию. Кроме того, ИЗСД может быть результатом генетически обусловленного дефекта системы иммунологического надзора и сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями.

На долю ИЗСД приходится примерно 25-30% всех случаев СД. Когда погибает 80-95%  $\beta$ -клеток развивается абсолютный дефицит инсулина и возникают тяжелые метаболические нарушения. ИЗСД регистрируется в большинстве случаев у детей, подростков и молодых людей, но может проявиться в любом возрасте.

**Инсулиннезависимый сахарный диабет** – общее название

нескольких заболеваний, развивающихся в результате относительного дефицита инсулина, который может возникать вследствие нарушения его секреции, нарушения превращения проинсулина в инсулин, повышения скорости катаболизма инсулина, а также повреждения механизмов передачи инсулинового сигнала на клетки-мишени (дефект рецептора инсулина, повреждение внутриклеточных посредников инсулинового сигнала и др.). Все эти причины приводят к инсулинорезистентности. ИНСД поражает людей, как правило, старше 40 лет, он характеризуется высокой частотой семейных форм. Риск ИНСД у ближайших родственников пациента достигает 50%, тогда как при ИЗСД, который чаще возникает в молодом возрасте, он не превышает 10%.

Возможными причинами ИНСД могут быть: образование антител к рецепторам инсулина, генетический дефект пострецепторного аппарата инсулинзависимых тканей, нарушения регуляции секреции инсулина. К факторам, определяющим развитие и клиническое течение болезни, относятся ожирение, неправильный режим питания, малоподвижный образ жизни, стресс. Мутации генов, контролирующих секрецию инсулина, энергетический обмен в  $\beta$ -клетках и обмен глюкозы в клетках-мишенях инсулина приводят к возникновению нескольких форм ИНСД с аутосомно-доминантным наследованием. Основным провоцирующим фактором ИНСД является ожирение. Этот тип диабета часто сочетается с гиперинсулинемией (инсулинорезистентность), что является одним из факторов, провоцирующих ожирение. Ожирение и часто сопутствующая ему гипертензия являются составными частями метаболического синдрома (синдром X).

### **Нарушения метаболизма при сахарном диабете**

Для всех форм СД характерно повышение концентрации глюкозы в крови. Снижение толерантности к глюкозе наблюдается и в случаях скрытой (латентной) формы СД. Гипергликемия обусловлена снижением скорости использования глюкозы тканями вследствие недостатка инсулина или снижения биологического действия инсулина в тканях-мишенях. При дефиците инсулина уменьшается количество белков-переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-4) на мембранах инсулинзависимых клеток (жировой ткани и мышц). В гепатоцитах, миоцитах и липоцитах низкие уровни инсулина

приводят к угнетению гексокиназной (глюкокиназной) реакции, что ведет к снижению образования глюкозо-6-фосфата. Низкие концентрации инсулина, контролирующего активность ферментов гликолиза и почти всех ферментов пентозофосфатного пути, а также малые количества глюкозо-6-фосфата обуславливают угнетение гликолиза и пентозофосфатного пути.

Вследствие активации фосфорилазы и ингибирования гликогенсинтазы в гепатоцитах усиливается гликогенолиз. Так как происходит снижение активности глюкокиназы и активируется глюкозо-6-фосфатаза, фосфорилирование глюкозы ухудшается, распад фосфорилированной глюкозы возрастает, а нейтральная молекула глюкозы легко покидает гепатоцит. Вследствие активации ферментов глюконеогенеза, гепатоциты усиленно продуцируют глюкозу *de novo* (глюкагон активирует ключевые ферменты глюконеогенеза и обеспечивает глюконеогенез субстратами – усиливает липолиз, тормозит синтез белка на рибосомах). Так как мембрана покоящейся мышечной клетки не имеет рецепторов к глюкагону – мышца на глюкагон не реагирует.

Нарушается транслокация транспортера ГЛЮТ-4, обеспечивающего облегченную диффузию глюкозы в миоциты и липоциты, и снижается поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью после потребления пищи.

Полноценное функционирование цикла Кребса нарушается и, как следствие, снижается интенсивность окислительного фосфорилирования и развивается дефицит АТФ. На цикл трикарбоновых кислот в митохондриях влияют следующие факторы:

1) снижение активности ферментов цикла как результат низких уровней инсулина (половина ферментов цикла регулируется инсулином);

2) субстраты цикла (оксалоацетат и  $\alpha$ -кетоглутарат) активно отвлекаются для глюконеогенеза, резко активированном при абсолютно или относительно повышенных уровнях глюкагона;

3) содержание пирувата снижено, поскольку угнетен гликолиз;

4) анаплеротический путь восполнения оксалоацетата в условиях возрастания уровней ацетил-КоА снижает свою активность, поскольку снижены концентрации пирувата.

Как результат всех указанных явлений развивается гипергликемия.

Организм пациентов с СД удовлетворяет свои энергетические потребности, прежде всего, за счет окисления липидов. Это обуславливает глубокую перестройку липидного обмена.

В здоровом организме инсулин способствует отложению жира в жировой ткани и снижению его утилизации. Механизмы этого множественные и не сводятся только к сохранению липидов путем усиления катаболизма экзогенной глюкозы:

- инсулин усиливает синтез жирных кислот из глюкозы в гепатоцитах и адипоцитах. Под его влиянием активируется реакция карбоксилирования ацетил-КоА с последующим образованием малонил-КоА, мишенью гормона служит фермент ацетил-КоА-карбоксилаза (ацетил-КоА:  $\text{CO}_2$ -лигаза);

- инсулин противодействует эффектам всех липолитических гормонов (адреналин, глюкагон, СТГ, глюкокортикоиды), а также способствует созданию избытка изоцитрата и  $\alpha$ -кетоглутарата – активаторов ацетил-КоА-карбоксилазы;

- известно, что жирные кислоты транспортируются из печени в жировую ткань в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), секретируемых печенью. Инсулин усиливает активность липопротеинлипазы, осуществляющей клиренс ЛПОНП с переходом жирных кислот в адипоциты;

- инсулин ускоряет транспорт глюкозы в адипоциты и ингибирует основной липолитический фермент клеток жировой ткани – гормонзависимую липазу;

- под действием инсулина активация гликолиза обеспечивает липогенез пластическим путем (через  $\alpha$ -глицерофосфат), а активация пентозофосфатного пути поставляет НАДФН<sup>+</sup>.

При ИЗСД увеличена скорость липолиза и содержания СЖК в крови. Липиды, освобождаемые адипоцитами, при этом ресинтезируются в печени, и поэтому обе формы диабета приводят к стеатозу печени. При ИЗСД ожирение печени наблюдается, несмотря на общую потерю массы и липиды могут составлять до 1/3 веса печени. Поэтому диабет (особенно ИНСД) часто сопровождается гиперлипопротеинемией IV типа (с накоплением в крови ЛПОНП). Из-за снижения активности липопротеинлипазы при ИЗСД может наблюдаться гиперлипопротеинемия I типа (персистирование хиломикрон) и сочетание I и IV типов – гиперлипопротеинемия V типа.

Вторичные гиперлипопротеинемии при диабете способны

ускорить развитие атеросклероза (IV тип) и панкреатита (I тип). Механизмы взаимосвязи развития атеросклероза и диабета особенно важны для возникновения осложнений ИНСД. При диабете количество антиатерогенных липопротеинов высокой плотности снижено, а при ИЗСД повышена концентрация высокотромбогенных липопротеинов низкой плотности.

В условиях преобладания эффектов глюкагона и других контринсулярных гормонов (СТГ, глюкокортикоиды), изменения в липидном обмене способствуют усилению кетогенеза в печени и торможению утилизации ацетоуксусной кислоты в периферических тканях. Это важный механизм развития диабетического кетоацидоза.

Вторичные гиперлиппротеинемии при СД способствуют развитию атеросклероза и панкреатита.

При СД дефицит инсулина приводит к снижению скорости синтеза белка и усилению его распада. Это вызывает повышение концентраций свободных аминокислот в крови. Аминокислоты поступают в печень, где дезаминируются. Безазотистые остатки гликогенных аминокислот включаются в глюконеогенез, что еще больше усиливает гипергликемию. Образующийся при этом аммиак вступает в орнитиновый цикл, что приводит к увеличению концентрации мочевины в крови и, соответственно, в моче. Усиление распада белков при СД особенно характерно для скелетных мышц. Этот процесс сопровождается выходом калия и других внутриклеточных ионов в кровь с последующей экскрецией их с мочой в условиях полиурии. Гипокалиемия и потеря мышечных белков обуславливают симптом мышечной слабости при СД.

Высокие концентрации глюкозы, кетоновых тел, мочевины приводят к усиленной экскреции их из организма. Однако, поскольку концентрационная способность почек ограничена, резко увеличивается выделение жидкости. Диурез у пациентов с СД возрастает в несколько раз и может достигать 8-9 литров в сутки, но чаще составляет 3-4 литра. Полиурия способствует формированию постоянной жажды.

Нарушения обмена углеводов, липидов и белков при СД могут приводить к развитию коматозных состояний (острые осложнения). Диабетическая кома проявляется резким нарушением всех функций организма с потерей сознания. Основные причины диабетической комы – ацидоз и дегидратация тканей. Коматозные состояния при

СД могут характеризоваться тремя основными формами: кетоацидотической, гиперосмолярной и лактацидотической.

Отсутствие лечения или неадекватное лечение могут быть причиной:

- 1) диабетического кетоацидоза;
- 2) гиперосмолярной комы;
- 3) гипогликемии.

Причины развития гипогликемии при СД – передозировка препаратов инсулина и его аналогов; голодание на фоне проводимой терапии; прием алкогольных напитков; физические нагрузки.

**Поздние осложнения сахарного диабета.** Главная причина поздних осложнений СД – гипергликемия. Она приводит к окислительному стрессу, вызывающему повреждение кровеносных сосудов. Поздними осложнениями СД являются нарушения в ключевых органах и тканях:

- 1) диабетическая макроангиопатия;
- 2) диабетическая ретинопатия;
- 3) диабетическая нефропатия;
- 4) диабетическая нейропатия;
- 5) синдром диабетической стопы.

Одним из основных механизмов повреждения тканей при СД является гликозилирование белков, приводящее к изменению их конформации и функций. Некоторые белки в норме содержат углеводные компоненты (гликопротеины) и их образование протекает, в основном, ферментативно. Однако в организме человека может происходить и неферментативное взаимодействие глюкозы со свободными аминогруппами белков – гликозилирование белков. В тканях здоровых людей эта реакция протекает медленно, а при гипергликемии она резко ускоряется. Степень гликозилирования белков зависит от скорости их обновления. В медленно обменивающихся белках накапливается больше изменений. К одним из первых признаков СД относят увеличение в 2-3 раза количества гликозилированного гемоглобина (норма 5,8-7,2%). Еще одним примером медленно обменивающихся белков служат кристаллины – белки хрусталика. При гликозилировании кристаллины образуют мультимолекулярные агрегаты, прозрачность хрусталика уменьшается, возникает его помутнение или катаракта. К медленно обменивающимся белкам

относятся белки межклеточного матрикса и базальных мембран. Увеличение плотности и толщины базальных мембран, одно из характерных осложнений СД, являющихся одной из причин развития диабетических ангиопатий.

Причиной многих поздних осложнений СД является также повышенное превращение глюкозы в сорбитол. Реакция превращения глюкозы в сорбитол (шестиатомный спирт) катализируется ферментом альдозоредуктазой. Сорбитол не используется в других метаболических путях и скорость его диффузии из клеток невелика. У пациентов с СД сорбитол накапливается в сетчатке и хрусталике глаза, клетках клубочков почек, шванновских клетках, в эндотелии. Сорбитол в высоких концентрациях токсичен для клеток. Его накопление в нейронах приводит к увеличению осмотического давления, набуханию клеток и отеку ткани.

### **Диагностика сахарного диабета**

Обычно диагноз СД можно поставить на основе классических его симптомов – гипергликемии, полиурии, полидипсии, полифагии, ощущению сухости во рту. Важнейшими биохимическими критериями ИЗСД являются:

1. *Тест толерантности к глюкозе.* Уровень глюкозы в плазме крови выше 10 ммоль/л через 2 часа после сахарной нагрузки свидетельствует о СД.

2. *Определение гликозилированного гемоглобина.* При СД его уровень увеличивается в 2-3 раза (норма – 5,8-7,2% от суммарного содержания гемоглобина).

3. *Отсутствие или низкий уровень инсулина и С-пептида в крови и моче.* В норме инсулин и С-пептид секретируются в эквимолярных концентрациях. Поскольку печенью задерживается примерно 2/3 инсулина, соотношение инсулин/С-пептид в воротной вене и периферических сосудах в норме составляет 1/3. Величина уровня С-пептида в сыворотке крови или моче позволяет достаточно точно оценить функциональное состояние  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

4. *Альбуминурия.* При СД суточное выведение альбумина составляет примерно 30-300 мг – микроальбуминурия (в норме – около 8 мг).

Критерии диагностики сахарного диабета представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Критерии диагностики сахарного диабета

		Глюкоза цельной крови, ммоль/л		Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	
		венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет	натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
	через 2 часа	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$
Нарушение толерантности к глюкозе	натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$	$< 7,0$
	через 2 часа	$\geq 6,7$ $< 10,0$	$\geq 7,8$ $< 11,1$	$\geq 7,8$ $< 11,1$	$\geq 8,9$ $< 12,2$
Нарушенная гликемия натощак	натощак	$\geq 5,6$ $< 6,1$	$\geq 5,6$ $< 6,1$	$\geq 6,1$ $< 7,0$	$\geq 6,1$ $< 7,0$
	через 2 часа	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$	$< 8,9$

Поскольку ИНСД развивается значительно медленнее, его классические симптомы – гипергликемия и дефицит инсулина – диагностируют позднее, часто в сочетании с симптомами поздних осложнений СД.

### Нарушения обмена гликогена

Гликогеновые болезни – группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза или распада гликогена, либо нарушение регуляции этих ферментов.

**Гликогенозы** – заболевания, обусловленные дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена. Для них характерна либо нефизиологическая структура гликогена, либо его избыточное накопление в печени, сердечной или скелетных мышцах, почках и других органах (табл. 3.3). Термин «гликогеноз» был предложен супругами Кори, они же предложили систему нумераций этих болезней. Однако в настоящее время преобладает деление гликогенозов на 2 группы: печеночные и мышечные.

Таблица 3.3. – Характеристика некоторых гликогеновых болезней

Гликогенозы			
Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Проявления болезни	Тип, название болезни
Печеночная	Глюкозо-6-фосфатаза	Гипогликемия, гиперацилглицеролемиа, гиперурикемия, ацидоз (вследствие накопления лактата), характерное выражение лица («лицо	I Болезнь Гирке

Гликогенозы			
Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Проявления болезни	Тип, название болезни
		китайской куклы»)	
	Амило-1,6-глюкозидаза («деветвящий» фермент)	Накопление гликогена с короткими внешними ветвями (лимитодекстрин). Остальные проявления менее выражены, чем при типе I	III Болезнь Форбса-Кори, лимитодекстриноз
	Амило-1,4→1,6-глюкозил-трансфераза («ветвящий» фермент)	Накопление структурно измененного гликогена с очень длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления.	IV Болезнь Андерсена
	Фосфорилаза	Накопление гликогена нормальной структуры. Умеренная гипогликемия, гепатомегалия, клинические проявления похожи, но менее выражены, чем при гликогенозах I и III типов. Аналогичны VI типу Аналогичны VI типу	VI Болезнь Херса  IX X
Мышечные	Киназа фосфорилазы Протеинкиназа A	Боли в мышцах, судороги при физической нагрузке (даже умеренной). Накопление в мышцах гликогена нормальной структуры.	V Болезнь МакАрдла
	Гликогенфосфорилаза	Аналогичны V типу Аналогичны V типу Аналогичны V типу	VII

Гликогенозы			
Форма гликогеноза	Дефектный фермент	Проявления болезни	Тип, название болезни
Смешанные	Фосфофруктокиназа Фосфофруктофураза Лактатдегидрогеназа (М-протомер) Лизосомная А-1,4-гликозидаза	Генерализованное накопление гликогена в лизосомах, а затем в цитозоле.	II Болезнь Помпе

**Печеночные формы гликогенозов** характеризуются нарушением использования гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови. Общий симптом для этих форм – гипогликемия в постабсорбтивный период. К этой группе заболеваний относятся гликогенозы I, III, IV, VI, IX типов.

Болезнь Гирке (гликогеноз I типа) – встречается чаще всего среди всех гликогенозов. Описание основных симптомов этого типа гликогеноза может служить основанием для понимания симптомов всех остальных типов. Причина гликогеноза I типа – наследственный дефект глюкозо-6-фосфатазы в печени, фермента, обеспечивающего выход глюкозы в кровоток. Болезнь Гирке проявляется гипогликемией, гипертриглицеролемией, гиперурикемией. Гипогликемия является следствием нарушения образования свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата. В крови повышается количество лактата, поэтому возможен ацидоз. В тяжелых случаях результатом гипогликемии могут быть судороги. Гипертриглицеролемия возникает вследствие снижения активности липопротеинлипазы в жировой ткани, которая обеспечивает усвоение триглицеролов адипоцитами. Гиперурикемия является следствием ряда факторов – избыточного синтеза, а, следовательно, и катаболизма пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом которого является мочевая кислота; снижением выведения мочевой кислоты с мочой. При диагностике данной патологии определяют активность глюкозо-6-фосфатазы в биоптатах печени. Кроме того, используют тест со стимуляцией распада гликогена глюкагоном или адреналином,

который в случае болезни дает отрицательный результат – т. е. после инъекции гормона уровень гликемии изменяется незначительно. Лечение состоит в ограничении употребления продуктов, содержащих глюкозу. Рекомендуется исключить из диеты продукты, содержащие сахарозу и лактозу, так как образующиеся из них галактоза и фруктоза после превращения в глюкозо-6-фосфат способствуют дальнейшему накоплению гликогена. Для предотвращения гипогликемии используют частое кормление.

**Мышечные формы гликогенозов** характеризуются доминированием нарушений в энергоснабжении скелетной мышцы, которые, чаще всего, выявляются при физической нагрузке такими симптомами как боли в мышцах, мышечная слабость, судороги, ферментемия мышечных энзимов. К ним относят гликогенозы V и VII типов, а также нумерованный по классификации Кори: дефицит мышечной фосфоглицеромутаза и дефект M-субъединицы лактатдегидрогеназы.

Несколько особняком в группе гликогенозов стоит гликогеноз II типа (болезнь Помпе). Это генерализованный гликогеноз, поражающий все гликогенсодержащие клетки. Фактически, это лизосомальная болезнь, так как наблюдается дефект лизосомальной  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Заболевание встречается достаточно часто и составляет почти 10% от всех гликогенозов. Среди гликогенозов эта форма наиболее злокачественная, не существует эффективного лечения и заболевшие умирают в грудном возрасте.

### **Агликогеноз**

Агликогеноз (гликогеноз O по классификации) – заболевание, возникающее в результате дефекта гликогенсинтазы. В печени и других тканях пациентов наблюдают очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в пост-абсорбтивном периоде. Характерный симптом – судороги, проявляющиеся особенно часто по утрам. Пациенты жизнеспособны, но нуждаются в частом кормлении.

## **Нарушения метаболизма фруктозы**

Могут проявляться в двух нижеперечисленных клинических формах.

**Эссенциальная фруктозурия** – обусловлена недостаточностью активностью фруктокиназы, катализирующей превращение фруктозы в фруктозо-1-фосфат, что исключает ее включение в метаболизм. Фруктоза накапливается в крови и выделяется с мочой, где её можно обнаружить лабораторными методами. Клинические проявления отсутствуют. Важно не отождествлять эту безвредную аномалию с сахарным диабетом. Эссенциальная фруктозурия встречается с частотой 1:130000.

**Наследственная непереносимость фруктозы** возникает при генетически обусловленном дефекте фруктозо-1-фосфатальдолазы. Заболевание не проявляется во время грудного вскармливания, т. е. пока пища не содержит фруктозы. Клинические симптомы возникают, при введении в рацион фруктов, соков и сахарозы. Рвота,

боли в животе, диарея, гипогликемия, судороги и даже кома могут возникнуть через 30 минут после приема пищи, содержащей фруктозу. У детей, продолжающих принимать фруктозу, развиваются хронические нарушения функций печени и почек.

Дефект альдолазы фруктозо-1-фосфата сопровождается накоплением фруктозо-1-фосфата, который ингибирует активность фосфоглюкомутазы, превращающей глюкозо-1-фосфат в глюкозо-6-фосфат. Происходит торможение распада гликогена на стадии образования глюкозо-1-фосфата, в результате чего развивается гипогликемия. Как следствие, ускоряется мобилизация липидов из депо, окисление жирных кислот и синтез кетоновых тел. Результатом торможения гликогенолиза и гликолиза является снижение синтеза АТФ. Накопление фосфорилированной фруктозы ведет к нарушению обмена неорганического фосфата и гипофосфатемии. Для восполнения уровня внутриклеточного фосфата ускоряется распад адениловых нуклеотидов с образованием мочевой кислоты. Повышение количества мочевой кислоты и снижение экскреции уратов в условиях метаболического ацидоза проявляются в виде гиперурикемии. Следствием гиперурикемии может быть подагра даже в молодом возрасте.

## Другие энзимопатии углеводного обмена

*Галактоземия* – возникает при нарушении обмена галактозы, обусловленном наследственным дефектом одного из трех ферментов, включающим галактозу в метаболизм. Галактоземия, вызванная недостаточностью *галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ)* наиболее хорошо изучена. Это заболевание проявляется в раннем возрасте и особенно опасно, так как основным источником углеводов для детей является материнское молоко, содержащее лактозу. Ранние симптомы дефекта ГАЛТ: рвота, диарея, дегидратация, уменьшение массы тела, желтуха, гепатомегалия, катаракта, задержка психического развития. Лабораторные исследования при этом выявляют галактоземию, галактозурию, галактозо-1-фос-фатемию, тенденцию к гипогликемии.

При дефекте фермента галактокиназы у пациентов отмечается галактоземия, галактозурия, катаракта. Гораздо реже причиной возникновения галактоземии является дефект уридилфосфат-4-эпиме-разы, при котором не отмечается тяжелых клинических проявлений.

При диагностике галактоземии исследуют мочу на содержание галактозы, собранную после нескольких кормлений молоком. При обнаружении у ребенка катаракты его обследуют на недостаточность галактокиназы и ГАЛТ.

**Нарушения метаболизма мукополисахаридов (гликозаминогликанов).** Важнейшей составной частью соединительной ткани являются протеогликаны, состоящие из агрегированных мономерных субъединиц, содержащих центрально расположенное «белковое ядро», с которым связаны гликозидные цепи различных гликозаминогликанов (ГАГ). Количество и соотношение различных протеогликанов зависит от типа соединительной ткани. Они образуются в специальных клетках этой ткани – фибробластах, в лизосомах этих же клеток они после эндоцитоза разрушаются. Функции ГАГ – поддержание структурной целостности соединительной ткани и организация межклеточного матрикса. ГАГ взаимодействуют с компонентами клеточных мембран в таких процессах, как рост клеток, межклеточные коммуникации, восприятие информации, взаимодействие некоторых плазменных белков с сосудистой

стенкой. Разрушение ГАГ начинается с терминального моносахарида под влиянием специфических гликозидаз. Если какие-либо из этих лизосомальных ферментов отсутствуют или их активность нарушена в соединительной ткани начинается накопление неразрушенных или частично разрушенных ГАГ. Это приводит к возникновению ряда заболеваний, объединенных общим названием *мукополисахаридозы*. Мукополисахаридозы отличаются прогрессирующим течением с различной степенью тяжести. Общие признаки различных форм этих заболеваний: деформация черт лица, изменение скелета, деформация суставов, поражение печени, селезенки, сердца, кровеносных сосудов. Характерна также задержка психомоторного и умственного развития. Ниже приводится характеристика некоторых форм мукополисахаридозов.

*Синдром Гурлера* – обусловлен дефицитом  $\alpha$ -L-идуронидазы. Протекает тяжело – заболевшие умирают в возрасте до 10 лет. У детей отмечается деформация позвоночника, суставов, отставание в росте, комбинированная проводниковая и нейросенсорная глухота, гепатоспленомегалия. С мочой экскретируются гепаран- и дерматан-сульфаты.

*Синдром Моркио* – вызван дефектом галактозо-6-сульфатазы, которая расщепляет связь, имеющуюся только в кератансульфате. Это ведет к накоплению последнего в составе хрящей межпозвоночных дисков и роговицы, что и определяет клинику заболевания. Поражается преимущественно скелет – выступают нижние ребра, наступает X-образное искривление ног, характерно выпирание грудины и очень короткая шея. С мочой выделяется кератансульфат.

*Дефицит глюкуронидазы* – дефект, проявляющийся огрублением черт лица, гепатоспленомегалией, изменениями скелета.

Лабораторно выявляется: наличие дерматан- и гепаран-сульфатов в моче, метахроматические гранулы в гранулоцитах периферической крови, снижение активности фермента в лейкоцитах и сыворотке крови.

## ГЛАВА 4

### НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

#### **Нарушения переваривания и всасывания липидов**

Поступающие с пищей жиры, если они принимаются в умеренном количестве (не более 100-150 г), усваиваются почти полностью, и при нормальном пищеварении фекалии содержат не более 5% жиров. Остатки пищевых жиров экскретируются преимущественно в виде мыл. При нарушениях переваривания и всасывания липидов наблюдается избыток выводимых липидов – стеаторея (жирный стул). Различают 3 типа стеатореи.

*Панкреатогенная стеаторея* возникает при дефиците панкреатической липазы. Причинами такого состояния могут быть хронический панкреатит, врожденная гипоплазия поджелудочной железы, врожденный или приобретенный дефицит панкреатической липазы, а также муковисцидоз, когда наряду с другими железами экзогенной секреции повреждается и поджелудочная. В этом случае в фекалиях содержатся желчные пигменты, снижено содержание свободных жирных кислот и повышен уровень триацилглицеролов.

*Гепатогенная стеаторея* вызывается закупоркой желчных протоков. Это происходит при врожденной атрезии желчных путей, при желчекаменной болезни или обтурации желчных протоков развивающейся в окружающих тканях опухолью. Уменьшение количества желчи в просвете 12-перстной кишки приводит к нарушению эмульгирования пищевых жиров и, следовательно, к ухудшению их расщепления и абсорбции. В кале отсутствуют желчные пигменты (ахоличный кал), регистрируется высокое содержание триацилглицеролов и мыл.

*Энтерогенная стеаторея* отмечается при кишечной липодистрофии, амилоидозе, обширной резекции тонкого кишечника, то есть процессах, сопровождающихся снижением метаболической активности слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника. Для этой патологии характерен сдвиг рН кала в кислую сторону, рост содержания в нем жирных кислот.

Транспорт жиров из кишечника осуществляется по лимфатическим путям при активной сократительной деятельности ворсинок, поэтому жирный стул может наблюдаться также при

нарушении лимфооттока в случае паралича *tunicae muscularis mucosae*,

а также при туберкулезе и опухолях мезентериальных лимфатических узлов, находящихся на пути оттока лимфы. Ускоренное продвижение пищевого химуса по тонкому кишечнику также может быть причиной нарушения всасывания жира.

При стеаторее нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и незаменимых жирных кислот, поэтому при хронической стеаторее развивается недостаточность этих незаменимых факторов питания с соответствующими клиническими симптомами. При нарушении переваривания жиров плохо расщепляются и вещества нелипидной природы, так как жир эмульгирует частицы пищи и препятствует действию на них протеолитических и сахаролитических ферментов.

Лабораторный контроль переваривания и всасывания липидов включает определение следующих показателей:

1. Общего содержания липидов в кале (норма – до 5 г/24 ч);
2. Концентрации жирных кислот в кале (норма – 20 ммоль/24 ч);
3. Количество стеркобилина в кале как показатель, отражающий нормальное поступление желчи или ее нормальную продукцию. В норме этот показатель составляет 0,2-0,6 г/24 ч. Снижение или отсутствие – признак гепатогенной стеатореи. Избыток стеркобилина указывает на ускоренный гемолиз.

4. Определение альбумина в фекалиях необходимо для уточнения связи стеатореи с муковисцидозом.

### **Дислиппротеинемии**

Дислиппротеинемии – нарушения обмена липопротеинов (ЛП) крови и, соответственно, нарушения обмена липидов, транспортируемых ЛП. При дислиппротеинемиях содержание отдельных ЛП в плазме крови может быть повышено, снижено или они могут полностью отсутствовать. Дислиппротеинемии могут быть либо специфическим первичным проявлением нарушений в обмене липидов и ЛП, либо сопутствующим синдромом при некоторых заболеваниях внутренних органов (вторичные дислиппротеинемии, табл. 4.1). При успешном лечении основного заболевания вторичные дислиппротеинемии обычно исчезают.

К гиполипопротеинемиям относят следующие состояния:

1. *Абеталипопротеинемия* – возникает при редком

наследственном заболевании, дефекте гена апопротеина В, когда нарушается синтез белков апоВ-100 в печени и апоВ-48 в кишечнике.

В результате в клетках слизистой оболочки кишечника не формируются хиломикроны (ХМ), а в печени – липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к накоплению капелек жира в клетках этих органов.

2. *Семейная гипобеталипопротеинемия*: концентрация ЛП, содержащих апоВ составляет лишь 10-15% от нормального уровня, но организм способен образовывать ХМ.

3. *Семейная недостаточность α-ЛП (болезнь Тангира)*: в плазме крови практически не образуются липопротеины высокой плотности (ЛПВП), а в тканях накапливается большое количество эфиров холестерина (ХС), у пациентов отсутствует апоС-II, являющийся активатором липопротеинлипазы (ЛПЛ), что ведет к характерному для данного состояния повышению концентрации триацилглицеролов в плазме крови.

Таблица 4.1. – Нарушения липидного обмена при заболеваниях, вызывающих развитие вторичных дислипопротеинемий

Патология	Изменение уровня липидов	Изменение уровня ЛП			
		ХЛ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Сахарный диабет	↑ ТАГ	↑	↑		↓
Гипотиреоз	↑ ХС			↑	Н или ↓
Хроническая почечная недостаточность	↑ ТАГ		↑	↑	↓
Холестаз	↑ ХС			↑	↓
Алкоголизм	↑ ТАГ		↑		Н или ↑

Используемые сокращения: ТАГ-триацилглицеролы, ХС-холестерол.

Первой и весьма успешной попыткой систематизации гиперлипопротеинемий является классификация, разработанная Д. Фредериксоном, дополненная Ж. Бомоном и принятая Всемирной организацией здравоохранения. Согласно ей выделяют следующие пять типов гиперлипопротеинемий.

*Тип I – семейная гиперхиломикронемия*. Скорость удаления ХМ из кровотока зависит от активности ЛПЛ, присутствия ЛПВП, поставляющих апопротеины С-II и Е для ХМ, активности

переноса апоС-II и апоЕ на ХМ. Генетические дефекты любого из белков, участвующих в метаболизме ХМ, приводят к развитию семейной гиперхиломикронемии – накоплению ХМ в крови. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте, характеризуется гепатоспленомегалией, панкреатитом, абдоминальными болями. Как вторичный признак наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, нефротическим синдромом, гипотериозом, а также при злоупотреблении алкоголем. Лечение: диета с низким содержанием липидов (до 30 г/сутки) и высоким содержанием углеводов.

*Тип II – семейная гиперхолестеролемиа.* Этот тип делят на 2 подтипа: IIa – характеризующийся высоким содержанием в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и IIб – с повышенным уровнем как ЛПНП, так и ЛПОНП. Патология обусловлена нарушением рецепции и катаболизма ЛПНП – дефектом клеточных рецепторов для ЛПНП или изменением структуры ЛПНП, сопровождается усилением биосинтеза холестерина, апо-В и ЛПНП. Это один из факторов риска развития ИБС. Как вторичное явление

гиперлипопротеинемия II типа может развиваться при гипотиреозе, нефротическом синдроме. Лечение: диета с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров.

*Тип III – семейная дисбеталипопротеинемия* обусловлена аномальным составом ЛПОНП. Они обогащены свободным холестерином и дефектным апо-Е, тормозящим активность печеночной триглицероллипазы. Это ведет к нарушениям катаболизма ХМ и ЛПОНП. Заболевание проявляется в возрасте 30-50 лет. Состояние характеризуется высоким содержанием остатков ЛПОНП, гиперхолестеролемией и триацилглицеролемией, наблюдаются ксантомы, атеросклеротические поражения периферических и коронарных сосудов. Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса.

*Тип IV – семейная гипертриацилглицеролемиа.* Повышение уровня триглицеридов в плазме крови происходит за счет фракции ЛПОНП, аккумуляции ХМ при этом не наблюдается. Причиной таких отклонений является повышенное образование ЛПОНП в печени, либо замедленный их катаболизм вследствие уменьшения активности ЛПЛ, либо то и другое вместе взятое. Встречается преимущественно у взрослых, характеризуется развитием

атеросклероза сначала коронарных, затем периферических артерий. Заболевание часто сопровождается снижением толерантности к глюкозе. Как вторичное проявление может встречаться при панкреатите, алкоголизме. Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса.

*Тип V – гиперпребеталипопротеинемия с гиперхиломикронемией.* При этом типе патологии изменения фракций ЛП крови носят сложный характер: повышено содержание ХМ и ЛПОНП, уровень фракций ЛПНП и ЛПВП уменьшен. Пациенты часто имеют избыточную массу тела, возможно развитие гепатоспленомегалии, панкреатита, атеросклероз развивается не во всех случаях. Как вторичное явление гиперлипопротеинемия V типа может наблюдаться при инсулиннезависимом сахарном диабете, гипотиреозе, панкреатите, алкоголизме, гликогенозе I типа. Лечение: диетотерапия, направленная на снижение веса, диета с низким содержанием углеводов и липидов.

Диагностика типа нарушений метаболизма при первичных и вторичных дислипопротеинемиях необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. В специализированных центрах проводится определение содержания отдельных фракций липидов, ЛП и апопротеинов в плазме крови, в случае необходимости определяется активность ферментов, участвующих в их обмене. Обследование родственников обеспечивает генетическую диагностику и выявляет членов семьи, нуждающихся в лечении.

### **Энзимопатии липидного обмена**

Важными компонентами плазматических мембран являются сфинголипиды, которые в ходе клеточного цикла поэтапно разрушаются. Катаболизм этих соединений протекает в лизосомах и нарушение одного из этапов делает невозможным протекание последующих. В результате в лизосомах накапливаются продукты неполного расщепления липидов. Заболевания, вызванные генетическими дефектами ферментов катаболизма сфинголипидов, получили названия *сфинголипидозов*.

К этой группе заболеваний относятся:

**Болезнь Тэя-Сакса** – причиной является недостаточность фермента гексозаминидазы А, что приводит к накоплению в клетках ЦНС ганглиозида GM<sub>2</sub>. Клинически отмечается задержка

умственного развития, слепота, смерть в возрасте до 3 лет.

**Болезнь Гоше** – причиной является недостаточность фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы и накопление глюкоцереброзидов. Клиническими проявлениями являются – увеличение печени и селезенки, нарушение архитектоники длинных костей и костей таза.

**Болезнь Нимана-Пика** – возникает вследствие недостаточности фермента сфингомиелиназы и накопления сфингомиелина. У таких пациентов отмечается увеличение печени и селезенки, задержка умственного развития, наличие пенистых клеток в костном мозге.

**Генерализованный ганглиозидоз** – возникает при недостаточности фермента  $\beta$ -галактозидазы, что приводит к накоплению ганглиозида  $GM_1$  и протеогликанов. Клинически отмечается задержка умственного развития, гепатомегалия.

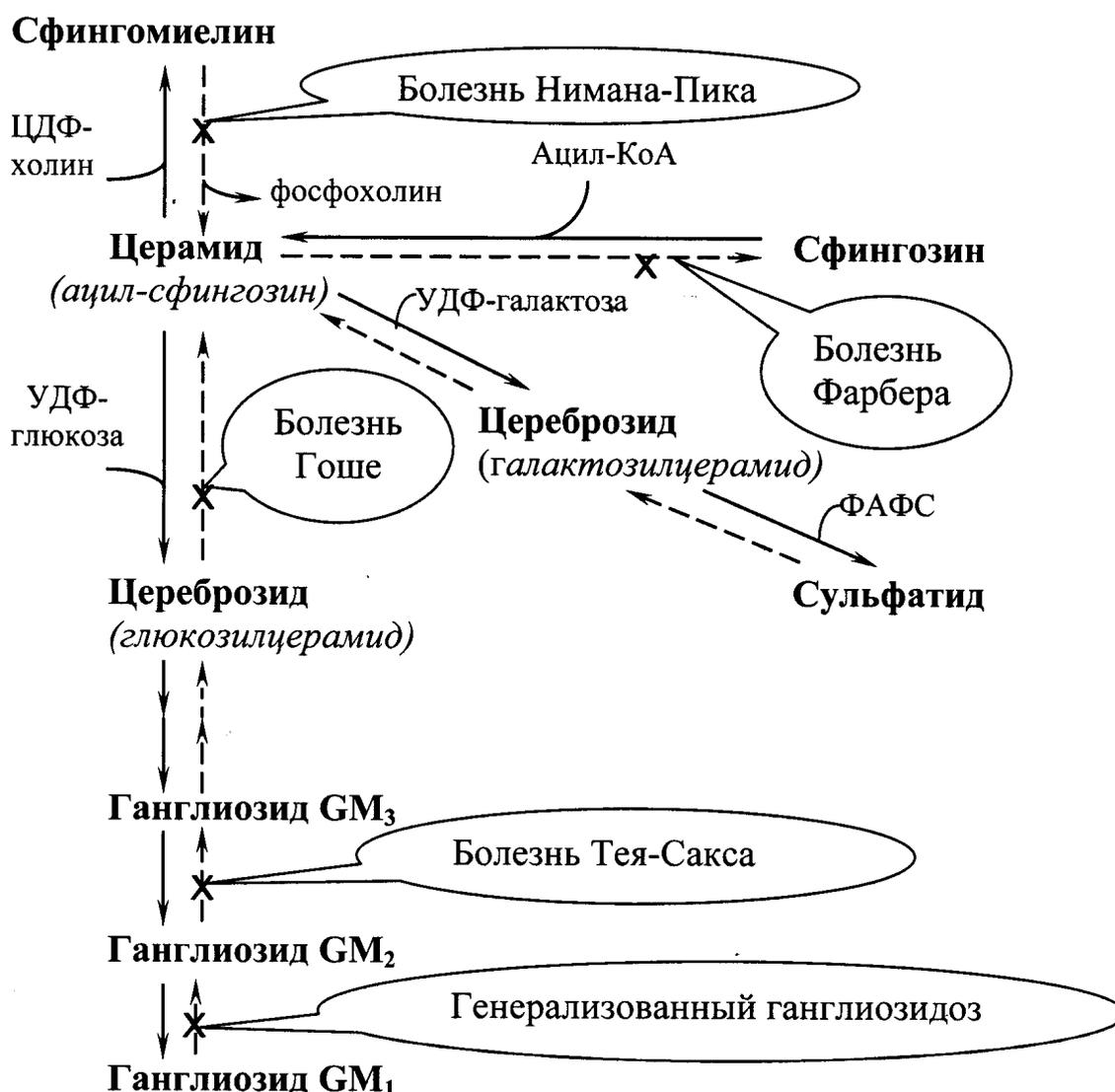


Рисунок 4.1. – Биосинтез ( —→ ) и распад ( ----→ ) сфинголипидов с указанием биохимических нарушений при сфинголипидозах

### Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – патологическое состояние, при котором в желчном пузыре образуются камни (конкременты) желчного пузыря и желчевыводящих путей в 80% всех случаев имеют в своем составе холестерол, который выступает как основное вещество. Помимо распространенных холестериновых, имеются и пигментные камни, а также конкременты смешанного состава.

Выделение ХС в желчь должно сопровождаться пропорциональным выделением желчных кислот и фосфолипидов, удерживающих гидрофобные молекулы ХС в желчи в мицеллярном

состоянии. Причинами, приводящими к изменению соотношения желчных кислот и ХС в желчи, являются: богатая ХС пища, высококалорийное питание, застой желчи в желчном пузыре, нарушение энтерогепатической циркуляции желчи, нарушения синтеза желчных кислот, инфекции желчного пузыря.

У пациентов с ЖКБ синтез ХС увеличен, но синтез желчных кислот из него замедлен, что приводит к диспропорции количества ХС и желчных кислот, секретируемых в желчь. В итоге ХС, имеющий низкую растворимость начинает осаждаться в желчном пузыре в виде кристаллов, которые постепенно увеличиваются в объеме и содержат другие компоненты желчи (белки, билирубин, неорганические соли кальция). Камни, образующиеся в желчном пузыре, могут состоять только из ХС (холестериновые камни) или из смеси ХС, билирубина, белков и кальция. Холестериновые камни обычно белого цвета, а смешанные камни – коричневые, разных оттенков. Если камни начинают перемещаться из желчного пузыря в желчные протоки, то они вызывают спазм желчного пузыря и протоков, что приводит к болевому синдрому. Если камень перекрывает проток, то нарушается поступление желчи в кишечник, желчные пигменты проходят через мембраны гепатоцитов в сторону синусоидов и попадают в кровь, что приводит к развитию обтурационной желтухи.

В начальной стадии образования камней можно применять в качестве лекарства хенодезоксихолевую кислоту. Попадая в желчный пузырь, эта желчная кислота постепенно растворяет холестериновые камни, однако это медленный процесс, длящийся несколько месяцев.

### **Гиперхолестеролемиа**

Холестерол (ХС) – важнейший представитель липидов, который входит в состав ЛП, клеточных мембран, является исходным материалом для синтеза стероидных гормонов, желчных кислот. Содержание общего ХС в крови взрослых людей в норме составляет 3,6-5,2 ммоль/л. Повышение уровня ХС в крови может являться следствием самых разных факторов.

Гиперхолестеролемиа часто развивается при избыточном поступлении с пищей ХС, а также углеводов и липидов. Гиперкалорийное питание – один из распространенных факторов развития гиперхолестеролемии, так как для синтеза ХС

необходимы ацетил-КоА, АТФ и НАДФН. Все эти метаболиты образуются при окислении глюкозы и жирных кислот, поэтому избыточное поступление данных компонентов пищи способствует развитию гиперхолестеролемии. В норме поступление ХС с пищей снижает синтез эндогенного ХС в печени, однако с возрастом эффективность этих регуляторных механизмов снижается. Правильное питание в течение всей жизни – важный фактор профилактики гиперхолестеролеми.

По происхождению гиперхолестеролемии подразделяются на первичные и вторичные.

*Первичные (наследственные) гиперхолестеролемии.*

1. Семейная гиперхолестеролемиа (гиперлипопротеинемия II типа).

2. Семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипопротеинемия III типа).

3. Гиперхолестеролемиа при семейной гипертриацилглицеролемии (гиперлипопротеинемия IV типа).

*Вторичные (приобретенные) гиперхолестеролемии.*

Они, как сопутствующий синдром, могут наблюдаться при следующих заболеваниях и состояниях:

- механическая желтуха;
- первичный билиарный цирроз печени;
- сахарный диабет;
- гипотериоз;
- синдром Кушинга;
- нефротический синдром;
- гепатома;
- беременность;
- отравление хлорорганическими соединениями.

### **Биохимические аспекты атеросклероза**

Атеросклероз – это хроническое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся появлением атерогенных бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки.

Главными факторами риска атеросклероза, по данным многолетних эпидемиологических популяционных исследований являются:

- дислипидемии (первичные и вторичные);
- гипертензия;

- сахарный диабет;
- курение;
- принадлежность к мужскому полу.

К дополнительным факторам риска относят – ожирение, гиподинамию, хронический стресс, гиперурикемию.

Одна из основных причин развития атеросклероза – нарушение баланса между поступлением ХС с пищей, его синтезом и выведением из организма. У пациентов, страдающих атеросклерозом, повышены концентрации ЛПНП и ЛПОНП. Существует обратная зависимость между концентрацией ЛПВП и вероятностью развития атеросклероза. Это согласуется с представлениями о роли ЛПНП как переносчиков ХС в ткани, а ЛПВП – из тканей.

Базовой метаболической «предпосылкой» развития атеросклероза является гиперхолестеролемиа, которая может возникать в силу вышеперечисленных причин. Важную роль в механизмах развития атеросклероза играет модификация ЛП. Изменение нормальной структуры белков и липидов в составе ЛП делает их чужеродными для собственного организма и поэтому более доступными для захвата фагоцитами. Модифицированные липопротеины образуются в организме из нормально синтезированных и секретированных в кровь ЛП. Причиной их модификации могут быть: повышенные концентрации свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, увеличение уровней в крови и межклеточной жидкости некоторых метаболитов (например, глюкозы), а также ферментов различного спектра действия. Неферментативная и ферментативная модификация ЛП может происходить по нескольким механизмам, что приводит к образованию различных продуктов:

- гликозилированные ЛП;
- перекисно-модифицированные ЛП;
- аутоиммунные комплексы ЛП-антитело;
- продукты ограниченного протеолиза ЛП;
- комплексы ЛП с гликозаминогликанами;
- агрегированные ЛП.

Гликозилирование – весьма распространенный вид посттрансляционной модификации белков, в ходе которой происходит неферментативное ковалентное присоединение моносахаридов к ε-аминогруппе белка. Гликозилирование ЛП

имеет место в норме, но особенно активно оно протекает у лиц с гипергликемией. Конечные продукты превращений гликозилированных ЛП сами по себе способствуют развитию атеросклероза: повышают проницаемость эндотелия, способствуют адгезии на нем клеток крови, активируют хемотаксис макрофагов в артериальную стенку, пролиферацию гладкомышечных клеток. Гликозилирование ЛП следует рассматривать как их атерогенную модификацию. У пациентов с сахарным диабетом рано развивается атеросклероз и около 80% пациентов погибают от его осложнений.

Из всех классов ЛП перекисное окисление липидов (ПОЛ) затрагивает в первую очередь ЛПНП. ПОЛ в частицах ЛП – сложный и многоступенчатый процесс. Постоянно возникающие в организме свободные радикалы генерируют образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав различных липидов. Особенно чувствительны к окислению глицерофосфолипиды. В результате их окисления образуются более полярные молекулы с укороченными ацильными радикалами. Перекисно-модифицированные ЛП слабо распознаются соответствующими рецепторами, обогащены продуктами ПОЛ, содержат меньше ненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов, обладают цитотоксичностью. Такая модификация делает ЛП (в первую очередь ЛПНП) более высокоатерогенными.

В крови пациентов с атеросклеротическими признаками часто обнаруживают иммунные комплексы, содержащие ЛП в качестве антигена: ЛПНП-IgG или ЛПОНП-IgG. Одной из причин образования антител к ЛП может являться их модификация и, как следствие этого, приобретение ими аутоантигенных свойств. Этому также способствуют такие особенности структуры и свойств ЛП, как вариабельность состава и конформации белковых компонентов, возможность комплексообразования с другими соединениями, частичная деградация в крови и тканях под действием ферментов, процессов ПОЛ и большого числа других факторов, которые воздействуют на белок-липидные комплексы в норме и при патологии.

Развитие атеросклероза проходит несколько стадий. Схематично цепь событий выглядит здесь следующим образом: повреждение эндотелия → адгезия тромбоцитов → секреция тромбоцитарного фактора роста → пролиферация гладкомышечных клеток → начало образования бляшки (инфильтрация интимы

сосудов холестерином) → фиброз и кальцификация зоны повреждения → сформированная атеросклеротическая бляшка. Процесс начинается с повреждения эндотелия сосудов, причем оно может иметь различные механизмы. Важнейший механизм – повреждение эндотелия модифицированными ЛП, например, в результате активации ПОЛ. В процессе ПОЛ в ЛПНП изменяется не только структура липидных компонентов, но и апопротеинов. Модифицированные ЛПНП захватываются макрофагами. Этот процесс не регулируется количеством поглощенного ХС, как в случае его поступления в клетки через специфические рецепторы, поэтому макрофаги содержат чрезмерные количества ХС и превращаются в «пенистые клетки» которые проникают в субэндотелиальное пространство. Это приводит к образованию липидных пятен или полосок в стенке кровеносных сосудов. На этой стадии эндотелий сосудов может сохранять свою структуру. В норме клетки эндотелия секретируют простагландины, которые ингибируют агрегацию тромбоцитов. При увеличении количества «пенистых клеток», происходит повреждение эндотелия и активация тромбоцитов. Последние секретируют тромбоксан А<sub>2</sub>, который стимулирует агрегацию тромбоцитов, что может привести к образованию тромба в области атеросклеротической бляшки. Кроме того, тромбоциты начинают продуцировать тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию гладкомышечных клеток. Они мигрируют из медиального во внутренний слой артериальной стенки, способствуя, таким образом, росту бляшки. Далее происходит прорастание бляшки коллагеном и эластином, клетки под фиброзной оболочкой некротизируются, а ХС откладывается в межклеточном пространстве. На данном этапе в центре бляшки могут образовываться холестериновые кристаллы. На последних стадиях развития бляшка пропитывается солями кальция и становится очень плотной. В области бляшки часто образуются тромбы, перекрывающие просвет сосуда, что сопровождается острым нарушением кровообращения в соответствующем участке ткани и развитием инфаркта. Чаще всего эти процессы развиваются в артериях миокарда, поэтому наиболее распространенное заболевание, сопутствующее атеросклерозу – инфаркт миокарда.

Достаточно часто атеросклероз протекает на фоне других

атерогенных нарушений и такое сочетание получило название метаболический X-синдром. При метаболическом X-синдроме у пациентов отмечается: ожирение, гипертензия, сахарный диабет, гиперурикемия, гиперлиппротеинемия и атеросклероз.

В последние годы повышенный уровень гомоцистеина в крови рассматривается как одна из причин развития атеросклероза. Проатерогенное действие повышенных концентраций гомоцистеина заключается в повреждении стенки артерий, что ведет к накоплению в этом месте липидных субстанций. Циркулирующие иммунные клетки связываются с местами повреждений и вызывают воспалительный процесс, а артериальные клетки активно пролиферируют для ликвидации повреждения, что ведет к образованию бляшек на стенке артерий. Помимо этого, высокий уровень гомоцистеина способствует окислению ЛПНП, нарушению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов и усилению тромбообразования.

### **Биохимические основы лечения атеросклероза**

Важным лечебным фактором, снижающим риск развития гиперхолестеролемии и атеросклероза, является гипокалорийная и гипохолестериновая диета. Поступление ХС с пищей не должно превышать 300 мг/сут. ХС – стероид животного происхождения и он поступает в организм при употреблении животных жиров и жирного мяса. Растительная пища не содержит ХС, поэтому у людей среднего и старшего возраста она должна составлять основу рациона. К лечебным и профилактическим факторам относят обогащение пищи полиеновыми жирными кислотами, уменьшающими риск тромбообразования и способствующими выведению ХС из организма. Одновременно полиеновые кислоты подавляют синтез тромбоцитарного фактора роста и таким образом замедляют развитие атеросклеротических бляшек. Витамины С, Е, А, обладающие антиоксидантными свойствами, ингибируют ПОЛ, поддерживая тем самым нормальную структуру ЛПНП и их метаболизм.

Меры по коррекции диеты недостаточны при лечении выраженной гиперхолестеролемии и атеросклерозе. В этом случае лечение, как правило, комплексное. Одним из принципов лечения – «размыкание» цикла энтерогепатической циркуляции желчных

кислот. Для этого используют препараты типа холестирамина – полимера, который в кишечнике адсорбирует желчные кислоты, выводится с фекалиями, уменьшая, таким образом, возврат желчных кислот в печень. В печени при этом увеличивается захват ХС из крови для синтеза новых желчных кислот. Препараты типа холестирамина называют *секвестрантами желчных кислот*.

Наиболее активные препараты, применяемые для лечения атеросклероза, это ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Такие препараты, например антибиотик мевакор, эффективно ингибируют синтез собственного ХС в организме. В этих условиях печень значительно увеличивает захват ХС из крови. Для этого в клетках печени существенно увеличивается синтез белков-рецепторов ЛПНП и, соответственно, возрастает захват ЛПНП из крови. Вследствие этого уровень ХС в крови может практически нормализоваться даже у пациентов с семейной гиперхолестеролемией.

Фибраты (клофибрат, фенофибрат) – лекарственные препараты, которые ускоряют катаболизм ЛПОНП, активируя липопротеинлипазу. Данные препараты также активируют окисление жирных кислот в печени, уменьшая тем самым синтез триацилглицеролов и эфиров ХС и, как следствие, секрецию ЛПОНП печенью. Клофибрат индуцирует синтез ферментов пероксисом, которые способны окислять жирные кислоты. Фибраты, как правило, применяют при сочетании гипертриглицеролемии и гиперхолестеролемии. Для эффективного лечения атеросклероза обычно применяют комбинированное воздействие нескольких лекарственных препаратов.

Таблица 4.2. – Эффекты некоторых гиполипидемических препаратов

Препарат	Первичный эффект	Влияние на уровень липидов и ЛП крови				
		ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Секвестранты желчных кислот (холестирамин, холестипол)	Активация катаболизма ЛПНП в печени	↓↓↓	↑	↑	↓↓	
Статины (ловастатин, провастатин, мевакор и др.)	Угнетение синтеза ХС в печени	↓↓↓	↓	↓	↓↓↓	↑
Фибраты	Активация	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	↑

(клофибрат, фенофибрат, безафибрат и др.)	катаболизма ЛПОНП					
Никотиновая кислота и ее производные	Угнетение образования ЛПОНП	↓	↓↓	↓↓	↓	↑

### **Нарушения липидного обмена при ожирении**

Ожирение – это избыточное накопление жира в адипоцитах. Состояние, когда масса тела на 20% превышает идеальную для данного индивидуума, считают ожирением. Ожирение – достаточно распространенное явление, им страдают до 50% взрослого населения некоторых стран. Это важнейший фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии, желчнокаменной болезни. Ожирение развивается, когда в жировой ткани преобладают процессы липогенеза. Образование адипоцитов происходит во внутриутробном периоде, начиная с последнего триместра беременности, и заканчивается в препубертатный период. После этого жировые клетки могут увеличиваться в размерах при ожирении или уменьшаться при похудании, но их количество не изменяется в течение жизни. Одна из классификаций ожирения основана на размерах и количестве адипоцитов. При повышении общего числа этих клеток говорят о гиперпластическом ожирении (развивается в младенческом возрасте, наследственное), увеличение размеров адипоцитов ведет к гипертрофическому ожирению. Согласно другой классификации, выделяют первичное и вторичное ожирение.

*Первичное ожирение* – развивается в результате алиментарного дисбаланса, избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии. Суточные потребности организма в энергии складываются из двух компонент: основного обмена (энергии, необходимой для поддержания жизни) и энергии, необходимой для физической активности. В зависимости от интенсивности нагрузки и возраста суточная потребность в энергии колеблется у женщин от 2000 до 3000 ккал в сутки, у мужчин – от 2300 до 4000 ккал. Количество потребляемой пищи определяется многими факторами, в том числе и химическими регуляторами чувства голода и насыщения. Последние определяются концентрацией в крови глюкозы и гормонов, которые инициируют

чувство насыщения – холецистокинина, нейротензина, бомбезина, лептина.

Причинами первичного ожирения являются:

1. Генетические нарушения (до 80% случаев ожирения – результат генетических нарушений).

2. Состав и количество потребляемой пищи.

3. Уровень физической активности.

4. Психологические факторы.

Первичное ожирение характеризуется множеством гормональных и метаболических особенностей. Метаболические различия между тучными и худыми людьми до настоящего времени не могут быть определены однозначно. Существует несколько объяснений этих различий. Одно из них – генетически детерминированная разница в функционировании так называемых «бесполезных» циклов. Эти циклы состоят из пары метаболитов, превращаемых друг в друга с помощью двух ферментов (глюкоза → глюкозо-6-фосфат; фруктозо-6-фосфат → фруктозо-1,6-дифосфат). Реакции требуют АТФ. Если эти субстраты превращаются друг в друга с одинаковой скоростью, то происходит «бесполезный» расход АТФ и, соответственно, источников энергии, то есть жиров. У людей, склонных к ожирению, имеется более выраженное сопряжение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Отмечается разное соотношение аэробного и анаэробного гликолиза. Анаэробный гликолиз, как менее эффективный, «сжигает» гораздо больше глюкозы, в результате чего снижается ее превращение в жиры. У отдельных индивидуумов имеется различие в активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, функционирование которой требует до 30% энергии, потребляемой клетками.

Установлено, что у человека и животных имеется ген ожирения – *obese gene*. Продуктом экспрессии этого гена является гормон лептин, который синтезируется и секретируется адипоцитами и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. В результате его действия снижается секреция нейропептида Y, стимулирующего потребление пищи. У большей части пациентов с ожирением (80%) имеется генетический дефект рецепторов лептина в гипоталамусе, поэтому, несмотря на продукцию этого гормона, центр голода в гипоталамусе продолжает секрецию нейропептида Y. В ряде случаев имеются изменения в первичной структуре

лептина вследствие мутаций его гена, что ведет к развитию ожирения.

Адипоциты динамично реагируют на изменения эндокринно-метаболического статуса, так как имеют обширный набор поверхностных рецепторов к нейромедиаторам и гормонам. Это позволяет динамично изменять равновесие между процессами липогенеза и липолиза. Следует отметить, что первичное ожирение является не просто следствием чрезмерного потребления пищи, а результатом действия многих факторов, то есть его следует рассматривать как полигенное заболевание.

*Вторичное ожирение* – развивается в результате какого-либо основного заболевания, чаще всего эндокринопатии. Вторичное ожирение подразделяют на центральное (гипоталамо-гипофизарное) и периферическое. К центральным формам относится вторичное ожирение при: базофильной аденоме гипофиза; гипофизарном нанизме; травмах, опухолях, инсультах с повреждением гипоталамуса. Периферические формы вторичного ожирения наблюдаются при: синдроме Иценко-Кушинга, инсулиннезависимом сахарном диабете, гипотиреозе, гипогонадизме.

### **Изменение липидного обмена при голодании**

Голодание может быть кратковременным, в течение суток (I фаза), продолжаться в течение недели (II фаза) или несколько недель (III фаза). В условиях отсутствия пищи в крови снижается уровень глюкозы, аминокислот и триацилглицеролов. Снижается инсулин/глюкагоновый индекс и повышается концентрация контринсулярных гормонов, в первую очередь кортизола. Формируется состояние, для которого характерно преобладание процессов катаболизма жиров, гликогена и белков на фоне общего снижения скорости метаболизма. Под влиянием контринсулярных гормонов в этот период происходит интенсивный обмен субстратами между печенью, жировой тканью, мышцами и мозгом. Данный обмен выполняет две функции: 1) поддержание концентрации глюкозы в крови для обеспечения глюкозозависимых тканей – мозг, эритроциты; 2) мобилизация других источников энергии, в первую очередь жиров, для обеспечения энергией всех других тканей. Жирные кислоты, образующиеся в процессе мобилизации жиров из жировых депо, становятся основным источником энергии для большинства органов в первый период

голодания. Во II фазе продолжается мобилизация жиров и концентрация жирных кислот в крови возрастает в 3-4 раза по сравнению с постабсорбтивным состоянием. В первые дни голодания активизируется биосинтез кетоновых тел, а во II фазе этот процесс значительно возрастает. Концентрация кетоновых тел в крови в этот период может достигать 200-300 мг/л (в норме 10-30 мг/л). Кетоновые тела используются в основном мышечной тканью. Во II и III фазе голодания часть энергетических потребностей мозга обеспечивается кетоновыми телами.

## ГЛАВА 5

### НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

**Наследственные нарушения обмена аминокислот (первичные аминокислотапатии)** – это большая группа врожденных заболеваний, в основе которых лежит генетически обусловленное нарушение синтеза различных ферментов, а основным клиническим проявлением – является метаболическая энцефалопатия. Заболевания этой группы моногенного происхождения и имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Нарушения метаболизма аминокислот относятся к весьма распространенным видам врожденных дефектов метаболизма, хотя они и не всегда угрожают жизни пациента. Сюда входят и ряд состояний, сопровождающихся нарушениями умственного развития – из приблизительно 40 описанных врожденных дефектов, имеющих такие клинические проявления, 24 относятся к дефектам метаболизма аминокислот. Большинство из этих состояний можно более или менее успешно купировать при своевременном проведении правильного комплекса лечебных мероприятий. Поэтому на практике очень большое внимание уделяют диагностике таких метаболических дефектов.

Наиболее распространенные первичные аминокислотапатии:

- фенилкетонурия;
- алкаптонурия;
- цитруллинемия;
- гистидинемия;
- гомоцистинурия;
- аргининянтарная ацидурия;
- тирозинемия;
- лейциноз;
- некототическая гиперглицинемия;
- цистиноз.

Эти заболевания отличаются большим разнообразием течения, прогноз их различен – от вполне благоприятного, даже без лечения, при алкаптонурии (нарушение обмена тирозина) до тяжелой психической и физической патологии при гипервалинемии, цитруллинурии и некоторых других.

На сегодняшний день известно около 90 наследственных

дефектов обмена аминокислот.

### **Патогенетические звенья первичных аминоацидопатий:**

– нарушение поступления в организм той или другой аминокислоты;

– накопление и токсическое влияние метаболитов нарушенного белкового обмена в органах и тканях (в мозге, печени, коже, мышечной и соединительной ткани, в клетках крови и т. п.);

– нарушение синтеза метаболитов-предшественников в ситуации ограниченного ферментного дефицита.

### **Причины первичного нарушения синтеза ферментов:**

1) полная блокада (при патологии структурных генов);

2) снижение активности фермента (при патологии регуляторных генов), это объясняет почему одна и та же нозологическая форма патологии неодинаково протекает у разных пациентов.

Все наследственные ферментопатии отличаются наличием скрытого периода, когда болезнь почти не проявляется клинически, но может быть выявлена на основании биохимических, хроматографических и молекулярно-генетических исследований. Первым клиническим проявлением, позволяющим заподозрить наличие *первичной аминоацидопатии*, является отставанием в психическом развитии ребенка. Однако степень его проявления может быть различной. Наиболее выраженные изменения присущи некетолической гиперглицинемии, классической форме лейциноза, фенилкетонурии. В случае алкаптонурии, гиперфенилаланинемии и интермитирующей формы лейциноза интеллект практически не страдает.

Установить диагноз позволяет исследование аминокислотного состава и определение метаболитов аминокислот в крови и в моче. Важным вкладом в практику медико-генетического консультирования последнего десятилетия стал метод диагностики наследственных заболеваний путем амниоцентеза. Исследования амниотической жидкости позволяет диагностировать наследственные нарушения метаболизма в сроки, когда при необходимости можно прервать беременность.

## **Фенилкетонурия**

**Фенилкетонурия (ФКУ)** – наследственная патология, обусловленная недостаточностью фермента –

фенилаланингидроксилазы, необходимой для превращения аминокислоты фенилаланин в тирозин. Накапливающийся фенилаланин оказывает токсическое действие на ткань головного мозга.

Болезнь впервые была описана в 1934 А.Фёллингом. Частота случаев **фенилкетонурии** составляет 1:6000 – 1:10000 у новорожденных, независимо от пола и наиболее распространена среди европейцев. Выявлен мутантный ген, который отвечает за синтез фермента фенилаланингидроксилазы.

Фенилаланин принадлежит к числу незаменимых аминокислот. Для синтеза белков используется только часть фенилаланина,

а основное количество этой аминокислоты окисляется до тирозина. Превращение фенилаланина в тирозин прежде всего необходимо для удаления избытка фенилаланина, так как его высокие концентрации токсичны для клеток. Коферментом фермента является тетрагидробиоптерин. Реакция необратима и в ее процессе тетрагидробиоптерин окисляется в дигидробиоптерин. Регенерация последнего происходит при участии дигидробиоптеринредуктазы с использованием НАДФН<sup>+</sup>.

Если фермент фенилаланингидроксилаза не активен, то фенилаланин не превращается в тирозин, а накапливается в сыворотке крови в больших количествах в виде фенилпировиноградной кислоты (ФПВК), которая выделяется с мочой и потом, вследствие чего от пациентов исходит характерный «мышинный» запах. Высокая концентрация ФПВК приводит к нарушению формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС.

В печени здоровых людей небольшая часть фенилаланина (<10%) превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин. Этот путь катаболизма фенилаланина становится доминирующим при нарушении основного пути превращения в тирозин, катализируемого фенилаланингидроксилазой. Такое нарушение сопровождается гиперфенилаланинемией, повышением в крови и моче содержания метаболитов альтернативного пути: фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата и фенилглутамина. Это заболевание получило название – фенилкетонурия (ФКУ).

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели жизни у них развиваются клинические проявления

заболевания – **тетрада признаков**:

- 1) задержка психического развития;
- 2) судорожный синдром;
- 3) склонность к развитию дерматита;
- 4) нарушение пигментного обмена.

Дети с ФКУ обычно имеют бледную кожу, голубые глаза в результате снижения количества меланина в коже.

Эпилептиформные припадки возникают в виде кивательных, тонических и полиморфных судорог, закатывания глаз, вздрагивания. Такие клинические проявления обусловлены нейротропным влиянием ФПК, в результате чего повышаются возбудимость, тонус мышц, развиваются гиперрефлексия, тремор, а также судорожные припадки. В период между судорогами ребенок вялый, отмечается мышечная гипотония. К 3-5 месяцам младенец проявляет полное безразличие к окружающим и не узнает родителей. Умственная отсталость достигает степени имбецильности или идиотии, что ведет к инвалидизации.

В настоящее время выделяют **5 нозологических типов фенилкетонурии**, обусловленных мутацией различных звеньев биосинтеза кофактора фенилаланингидроксилазы:

**тип I** – классическая ФКУ, при которой фермент фенилаланингидроксилаза отсутствует, в крови определяется повышенное содержание фенилаланина, в моче – фенилаланин и его метаболиты (фенилпируват, фениллактат, О-гидроксифенилацетат);

**тип II** – вариантная ФКУ, наблюдается дефект фенилаланингидроксилазы, в крови – повышенное содержание фенилаланина, отсутствие метаболитов в моче;

**тип III** – транзиторная неонатальная ФКУ с дефектом фенилаланингидроксилазы, избытком фенилаланина в крови, с отсутствием метаболитов в моче;

**тип IV** – отсутствует фермент дигидроптеринредуктаза, в крови повышено содержание фенилаланина, в моче – переменное количество метаболитов;

**тип V** – связан с генетическим дефектом синтеза биоптерина, в крови – избыток фенилаланина, в моче – различные метаболиты фенилаланина.

Фенилкетонурия принадлежит к одной из наиболее распространенных аминокислотопатий. Разработана программа выявления среди ФКУ новорожденных. Скрининговое

обследование проводится в перинатальных центрах на 1-3-е сутки после рождения в утренние часы (утром уровень фенилаланина наиболее высокий). Основным биохимическим маркером всех форм ФКУ является увеличение в крови и моче концентрации фенилаланина.

Каждая форма ФКУ характеризуется умственной отсталостью и тяжелой неврологической симптоматикой. Вариантные формы фенилкетонурии резистентны к диетотерапии, которая является основой лечения классической ФКУ.

**Классическая ФКУ** – наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене фенилаланингидроксилазы, которые приводят к снижению активности или полной инактивации этого фермента. При этом концентрация фенилаланина в крови повышается в 20-30 раз (в норме 1-2 мг%), в моче – в 100-300 раз по сравнению с нормой (30 мг%). Содержание фенилпирувата и фениллактата в моче достигает 300-600 мг% при полном их отсутствии в норме. Ранние симптомы болезни – повышенная возбудимость, гиперреактивность, экземопоподобная сыпь. В последующем формируются нарушения умственного и физического развития, судорожный синдром. При отсутствии лечения пациенты не доживают до 30 лет. Частота заболевания – 1:10000 новорожденных, оно наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Тяжелые симптомы ФКУ обусловлены токсическим действием на клетки головного мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата, фениллактата. Большие концентрации фенилаланина лимитируют транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез некоторых нейромедиаторов – дофамина, норадреналина, серотонина. Прогрессирующее нарушение умственного и физического развития у детей с ФКУ можно предотвратить диетой с очень низким содержанием или полным исключением фенилаланина. Если такое лечение начать сразу после рождения ребенка, то повреждение мозга предотвращается. Считается, что ограничения в питании могут быть ослаблены после 10-летнего возраста, когда в основном заканчиваются процессы миелинизации. Однако, в последнее время многие педиатры склоняются в сторону «пожизненной диеты» при ФКУ.

**Вариантная ФКУ** является следствием мутаций в генах, контролирующих метаболизм тетрагидробиоптерина. Последний

необходим для реакций гидроксилирования не только фенилаланина, но также тирозина и триптофана, поэтому при недостатке этого кофермента нарушается метаболизм всех трех аминокислот, в том числе и синтез нейромедиаторов. Клинические проявления – близкие, но не полностью совпадающие с классической ФКУ. Заболевание характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями и ранней смертью.

Для диагностики ФКУ используют методы качественного и количественного анализа патологических метаболитов в моче, определение концентрации Фен в крови и моче. Дефектный ген, ответственный за ФКУ, можно обнаружить у фенотипически нормальных гетерозиготных носителей с помощью теста толерантности к фенилаланину. Для этого обследуемому натошак дают 10 г фенилаланина в виде раствора и через часовые интервалы определяют содержание тирозина в крови. В норме концентрация тирозина в крови после фенилаланиновой нагрузки значительно выше, чем у гетерозиготных носителей гена ФКУ. Данный тест используется в генетической консультации для определения риска рождения больного ребенка. Разработана схема скрининга для выявления новорожденных детей с ФКУ. Чувствительность теста практически достигает 100%.

В настоящее время диагностику мутантного гена, ответственного за ФКУ проводят с помощью методов ДНК-диагностики: рестрикционного анализа и полимеразной цепной реакции.

### **Нарушения метаболизма тирозина**

Обмен тирозина значительно многообразнее, чем обмен фенилаланина. Кроме использования в синтезе белков, тирозин в разных тканях является предшественником таких соединений, как катехоламины, гормоны щитовидной железы и меланины, а также катаболизируется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Нарушения этих путей метаболизма тирозина приводит к возникновению ряда заболеваний.

**Тирозинемия.** В основе заболевания лежит повышенная концентрация тирозина в крови, что приводит к увеличению выделения с мочой метаболитов тирозина. Тирозинемия и экскреция тирозина возникают при ряде наследуемых ферментопатий: недостаточности фумарилацетоацетилазы (тип I),

тирозиламинотрансферазы (тип II), 4-гидроксифенилпируватгидроксилазы (тип III).

**Тирозинемия типа I** (гепаторенальная тирозинемия) возникает при недостаточности фумарилацетоацетилазы (КФ 3.7.1.2). Накапливающиеся метаболиты снижают активность ряда ферментов и транспортных систем для аминокислот. Известны острая и хроническая форма тирозиноза. Клинические проявления при острой форме развиваются в период новорожденности, и проявляются гепаторенальным синдромом, поражением нервной системы. Новорожденный ребенок отстает в физическом и (в меньшей степени) в нервно-психическом развитии; отмечается общее возбуждение сменяющееся сомнолентностью, периферические невриты и параличи, слабость мышц; имеет место кровоточивость, гипогликемия, желтуха, развитие цирроза печени, рахитоподобное поражение костной системы (синдром Фанкони).

Хроническая тирозинемия характеризуется сходными, но менее выраженными симптомами, летальный исход наступает в возрасте примерно 10 лет. Содержание тирозина в крови у пациентов в несколько раз превышает норму, повышено содержание и некоторых других аминокислот, особенно метионина.

**Лабораторные данные:**

- тирозинемия, тирозинурия, аминоацидурия, метионинемия и метионинурия;
- недостаточность фумарилацетоацетилазы при исследовании активности фермента в биоптатах печени;
- увеличение сукцинилацетата в крови;
- гипогликемия, гипофосфатемия, гипопротеинемия.

**Тирозинемия типа II** возникает при недостаточности тирозин-аминотрансферазы (КФ 2.6.1.5). Клинические проявления возникают в раннем возрасте. Отмечается задержка умственного и физического развития. У таких детей выявляются изъязвления роговицы, кератоз ладоней и стоп.

**Лабораторные данные:**

- недостаточность тирозинаминотрансферазы при исследовании активности фермента в биоптатах печени;
- тирозинемия, тирозинурия, аминоацидурия, метионинемия и метионинурия.

**Тирозинемия типа III** – результат недостаточности 4-гидроксифенилпируватгидроксилазы (КФ 1.13.11.27). Характерны

отставание в развитии, эпизоды атаксии, метаболический ацидоз.

**Лабораторные данные:**

- повышенная экскреция тирозина, 4-гидроксифенилпирувата, 4-гидроксифениллактата, анизоцитоз, сфероцитоз;
- недостаточность 4-гидроксифенилпируватгидроксилазы при исследовании активности фермента в биоптатах печени;
- возможен пренатальный диагноз (определение сукцинилацетата в амниотической жидкости) или активности ферментов.

**Нарушения метаболизма метионина**

Наиболее известным нарушением обмена метионина является гипергомоцистеинемия.

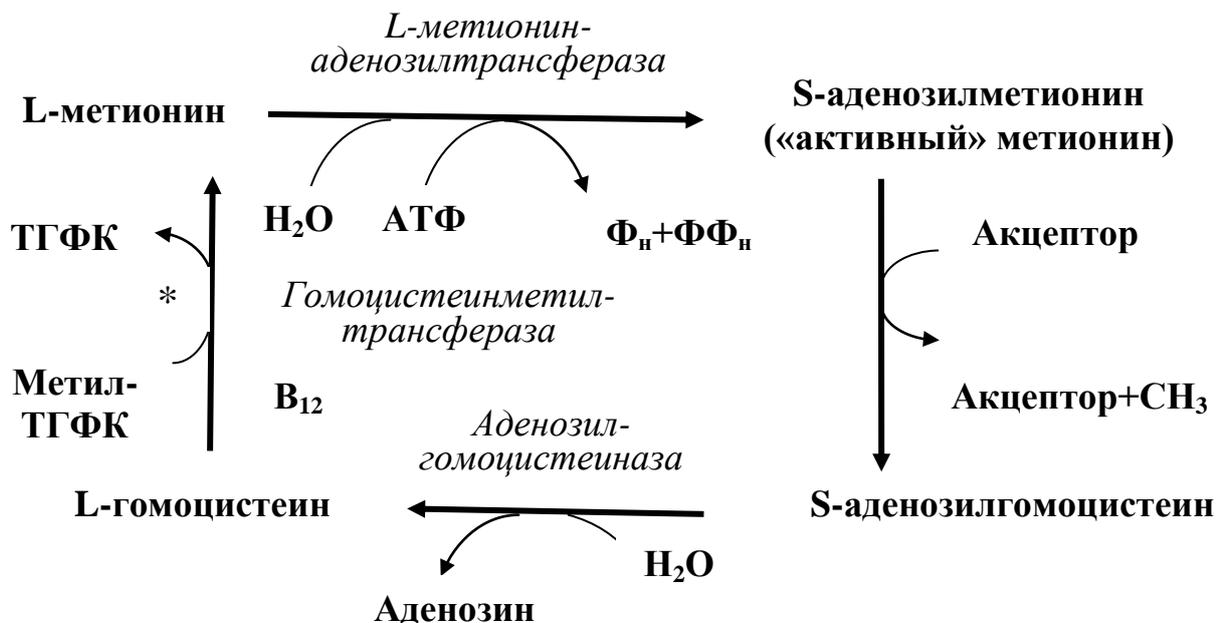
Гомоцистеин является деметилированным производным метионина. Основная часть гомоцистеина циркулирует в крови в связанной с альбумином форме. Несвязанная форма гомоцистеина существует в виде двух разновидностей дисульфидов: гомоцистеин-цистеин и гомоцистеин-гомоцистеин (гомоцистин).

Гомоцистеин подвергается внутриклеточному метаболизму, включающему его превращение в метионин и цистеин.

В метионин гомоцистеин может превращаться путем метилирования (рис. 5.1). Реакция может происходить как с использованием N<sup>5</sup>-метилтетрагидрофолиевой кислоты, так и с участием метилкобаламина (коферментная форма витамина B<sub>12</sub>). Основной же путь дальнейшего превращения гомоцистеина состоит в его использовании для синтеза цистеина по следующей схеме:



Ферменты, катализирующие синтез и распад цистатионина (цистатионин-β-синтаза и цистатионаза), содержат пиридоксальфосфат.



**Рисунок 5.1. – Метаболизм метионина и образование гомоцистеина**

Таким образом, нормальный метаболизм гомоцистеина возможен только при нормальном содержании в организме фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>. В норме содержание общего гомоцистеина в плазме крови составляет 5-15 мкмоль/л. Умеренно повышенным считается содержание в 15-30 мкмоль/л, повышением средней степени – 30-100 мкмоль/л, значительно повышенным – более 100 мкмоль/л. Причины гипергомоцистеинемии представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. – Причины гипергомоцистеинемии

Врожденные	Приобретенные
Нарушение реметилирования метионина	Дефицит витаминов В <sub>12</sub> , В <sub>6</sub> , фолиевой кислоты
Дефицит цистатионинсинтетазы	Почечная недостаточность
Нарушение переноса серы	Гипотиреоз
Дефект транспорта витамина В <sub>12</sub>	Острый лимфобластный лейкоз
Дефект синтеза коферментной формы В <sub>12</sub>	Рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы
Дефект метионинсинтетазы	Псориаз
Дефект или дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы	Прием лекарственных препаратов (метотрексат, карбамазепин, фенитоин, метилксантины)

### Другие энзимопатии метаболизма аминокислот

**Гистидинемия** – обусловлена дефектом гистидазы, катализирующей первую реакцию в цепи превращений гистидина в 5-фор-минотетрагидрофолиевую кислоту. Заболевание диагностируется к концу первого года жизни или позднее: дефект речи, связанный с нарушением слуховой памяти, в части случаев – снижение интеллекта. Для постановки диагноза необходимо выявить гистидинурию и количественно определить гистидин в крови:

норма –  
4-10 мг/л, у заболевших – от 20 до 270 мг/л.

**Гомоцистинурия** – связана с дефектом фермента **цистатинин-β-синтетазы**. Клинические симптомы проявляются после

3-10 лет жизни: остеопороз, искривление голени, в половине случаев наблюдается умственная отсталость, у 10-15% – судороги. Гомоцистеин может соединяться с серином, образуя цистатинин, или подвергаться реметилированию с превращением в метионин. Дефект цистатинин-β-синтетазы блокирует синтез цистатинина и сопровождается усиленным превращением метионина в гомоцистин. Избыток гомоцистина тормозит образование нормальных поперечных сшивок в коллагене, блокируя активные группы лизина и оксилизина, участвующие в образовании поперечных сшивок.

Лабораторный признак заболевания – повышение уровня гомоцистина в крови и обнаружение его в моче.

**Гиперлизинемия** – связана со значительным снижением активности **лизин-α-кетоглутаратредуктазы**, катализирующей соединение лизина с α-кетоглутаровой кислотой (образование сахаропина) и редуцирование сахаропина (образование аминокислоты). В типичных случаях наблюдается: глубокая задержка умственного развития, аутизм, необычное лицо, сросшиеся брови, низкорослость, глухота, судороги. Основной биохимический признак – гиперлизинемия без гипераммониемии.

**Алкаптонурия** – наследственное метаболическое нарушение, описанное в медицинской литературе еще в XVI веке. Болезнь представляет определенный исторический интерес, поскольку

именно на основе ее изучения была выдвинута гипотеза о наследственных метаболических нарушениях. Причиной болезни является дефект **диоксигеназы гомогентизиновой кислоты**. Для этого заболевания характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует темные пигменты алкаптоны. Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, является пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит. Частота алкаптонурии – 2-5 случаев на 1 млн новорожденных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Диагностических методов выявления гетерозиготных носителей дефектного гена к настоящему времени не разработано.

**Альбинизм.** Понятие «альбинизм» охватывает целый спектр клинических синдромов, характеризующихся гипомеланозом, который возникает вследствие наследственных нарушений в пигментных клетках (меланоцитах) глаз и кожи. Причина метаболического нарушения – врожденный дефект **тирозиназы**. Этот фермент катализирует превращение Тир в диоксифенилаланин в меланоцитах. В результате дефекта тирозиназы нарушается синтез пигментов меланинов. Клиническим симптомом, общим для всех 10 форм альбинизма глаз и кожи у человека, является пониженная пигментация глаз и кожи. Различия между формами устанавливаются на основе клинических, биохимических, ультраструктурных и генетических характеристик.

У пациентов с альбинизмом, отрицательным по тирозиназе, полностью отсутствует зрительный пигмент. Волосяные луковицы этих людей не способны превращать тирозин в пигмент, а их меланоциты содержат непигментированные меланосомы. У пациентов с альбинизмом, положительным по тирозиназе, имеется небольшое количество зрительного пигмента. Волосы в этом случае могут принимать различные оттенки. Меланоциты волосяных луковиц содержат слабо пигментированные меланосомы, способные превращать тирозин в пигмент.

Альбинизм наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У пациентов часто снижена острота зрения, возникает светобоязнь.

### **Энзимопатии, приводящие к нарушению синтеза мочевины**

Несмотря на постоянную продукцию аммиака в различных тканях, его концентрация в крови низкая (100-200 мкг/л). Это связано с высокой токсичностью этого соединения, а следовательно, с необходимостью его эффективного связывания и выведения из организма. В норме печень быстро захватывает аммиак из портальной крови практически освобождая ее от этого соединения. Одной из причин токсичности аммиака на молекулярном уровне является его способность к восстановительному аминированию  $\alpha$ -кетоглутарата в глутамат, который в последующем превращается в глутамин. Ферменты глутаматдегидрогеназа и глутаминсинтетаза, катализирующие эти реакции, наиболее активны в ткани головного мозга. Это приводит к ряду негативных последствий:

- $\text{NH}_3$  легко проникает через мембраны в клетки и сдвигает глутаматдегидрогеназную реакцию в сторону образования глутамата;
- уменьшение концентрации кетоглутарата вызывает:
  - торможение обмена аминокислот;
  - нарушение синтеза нейромедиаторов;
  - снижение скорости ЦТК;
  - гипоэнергетическое состояние в мозге;
  - ускоряет синтез оксалоацетата из пирувата, а значит потребление  $\text{CO}_2$ ;
  - способствует развитию алкалоза (щелочная рН),
  - увеличивается сродство гемоглобина к  $\text{O}_2$ , что приводит к гипоксии и энергодефициту;
  - стимулирует синтез глутамина (повышение осмотического давления, набухание астроцитов, отек мозга);
  - уменьшается синтез ГАМК (основной тормозной нейромедиатор) из глутамата;
  - нарушается проведение нервного импульса – судороги;
  - изменяется трансмембранный перенос катионов натрия и калия, что также влияет на проведение нервных импульсов.

Нарушение реакций обезвреживания аммиака может вызвать повышение его содержания в крови – гипераммониемию. Причинами гипераммониемии могут являться как генетические дефекты ферментов синтеза мочевины (орнитинового цикла) в печени, так и вторичные поражения печени в результате цирроза, гепатита и других заболеваний. Гипераммониемия сопровождается появлением

следующих симптомов – тошнота, повторяющаяся рвота, головокружение, судороги, потеря сознания, отек мозга (в тяжелых случаях), отставание умственного развития (при хронической, врожденной форме).

Описаны несколько вариантов первичной гипераммониемии, обусловленные врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла:

– Гипераммониемия I типа – дефект карбамоилфосфатсинтетазы I.

– Гипераммониемия II типа – дефект орнитинкарбамаилтрансферазы.

– Цитруллинемия – отсутствие аргининосукцинатсинтетазы.

– Аргининосукцинатацидурия – дефект аргининосукцинатлиазы.

– Гипераргининемия – дефект аргиназы.

Полная потеря активности хотя бы одного из ферментов орнитинового цикла мочевинообразования приводит к летальному исходу.

Вторичные (приобретенные) гипераммониемии возникают при поражениях печени, когда ее функции, в том числе и мочевинообразование, снижаются. Это приводит к накоплению аммиака в организме, так как только в гепатоцитах присутствует весь набор ферментов для синтеза мочевины. При циррозе печени развиваются коллатерали между портальной и нижней полых венами, аммиак попадает в общий кровоток и вызывает интоксикацию. При усилении катаболических процессов (обширные травмы, опухоли, кахексия) печень перегружается поступающим аммиаком, который не успевает превратиться в мочевины.

Лечение пациентов с дефектами орнитинового цикла в основном направлено на снижение концентрации аммиака в крови за счет малобелковой диеты, введение в рацион кетоаналогов аминокислот и стимуляцию выведения аммиака в обход нарушенных реакций. Это достигается путем связывания и выведения аммиака в составе фенилацетилглутамина и гиппуровой кислоты, а также повышением концентрации промежуточных метаболитов орнитинового цикла (аргинина, цитруллина, глутамата), образующихся вне блокируемых реакций.

Назначение пациентам с дефектом карбамоилфосфатсинтетазы I в качестве пищевой добавки фенилацетата улучшает их состояние. При этом фенилацетат конъюгируется с глутамином, образуя фенилглутамин, который экскретируется почками. Аналогичный эффект оказывает введение бензоата, который связывает молекулу глицина с образованием гиппуровой кислоты. Гиппурат выводится с мочой, обеспечивая выведение азота из организма. При гипераммониемии II типа (дефект орнитинкарбамоилтрансферазы) назначение больших доз цитруллина стимулирует синтез мочевины из аспартата, что также способствует выведению азота из организма. Введение больших доз аргинина при аргининосукцинатурии активизирует регенерацию орнитина и выведение азота в составе цитруллина и аргининосукцината.

### **Цитруллинемия**

**Цитруллинемия** (дефицит синтеза аргининянтарной кислоты). В основе заболевания лежит недостаточность **аргининсукцинатсинтетазы**, в результате чего происходит резкое повышение цитруллина в плазме и усиленное выведение этой аминокислоты с мочой. Встречается редко (частота не установлена).

**Клиническая картина.** Существуют значительный клинический и генетический полиморфизм от бессимптомных форм до – тяжелых с летальным исходом. Тяжёлая форма заболевания (тип I), которая манифестирует с рождения и протекает с выраженной клинической симптоматикой со смертельным исходом еще в периоде новорождённости. Цитруллинемия II типа встречается в более поздние сроки и обусловлена снижением активности аргининсукцинатсинтетазы только в печени. Для всех форм характерна умственная отсталость и неврологическая симптоматика. При полном блоке фермента уже в первый день жизни на фоне кормления грудным молоком наступает заторможенность, гипотония, судороги, кома. Смерть может наступить в первые сутки жизни. При морфологическом исследовании головного мозга умерших детей выявляется дегенерация нейронов и нарушения миелинизации.

#### **Лабораторная диагностика:**

– увеличение в плазме концентрации цитруллина;

- снижение активности аргининсукцинатсинтетазы в лейкоцитах, фибробластах, клетках печени;
- гипераммониемия у новорожденных с цитруллинемией обнаруживается не всегда. Клинические симптомы не коррелируют с концентрацией аммиака в плазме крови;
- снижение ферментной активности аргининсукцинатсинтетазы в культуре амниотической жидкости.

**Прогноз.** У новорожденных с выраженными клиническими симптомами заболевания прогноз крайне неблагоприятный. При стертых формах, прогноз благоприятный, пациенты обычно хорошо реагируют на диетотерапию с ограничением белка.

### **Аргининянтарная ацидурия**

Обусловлена недостаточностью фермента аргининсукциназы, который катализирует образование аргинина и фумарата из аргининянтарной кислоты. Заболевание впервые описано в 1958 году S. Alan. Мутантный ген локализован на 7-й хромосоме. Частота выявления 1: 60 000.

Выраженность клинических проявлений и биохимических изменений значительно колеблется. Выделяют 2 клинические формы аргининянтарной ацидурии: неонатальную и подострую (позднюю).

При **неонатальной форме** заболевания гипераммониемия развивается в течение первых нескольких дней жизни, когда после короткого бессимптомного периода наблюдается отказ от пищи, анорексия, рвота, гепатомегалия, респираторные расстройства, мышечная гипотония, судорожный синдром. Затем новорожденные становятся сонливыми, отмечаются признаки угнетения ЦНС, в конечном итоге наступает кома и смерть вследствие апноэ и остановки сердца.

При **подострых** или поздних формах заболевания первые клинические проявления могут возникать в раннем детском возрасте. Важным симптомом являются неврологические нарушения: судороги, транзиторная атаксия, задержка психомоторного развития либо умственная отсталость. Наблюдаются такие признаки, как рвота, гепатомегалия, повышенная ломкость и сухость волос.

#### **Лабораторные данные:**

- увеличение концентрации аргининянтарной кислоты в

моче, крови и спинномозговой жидкости;

- умеренное повышение активности печеночных ферментов;
- повышение аргининянтарной кислоты в амниотической жидкости.

## ГЛАВА 6

### НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нарушение функционирования эндокринных желез в современной литературе объединяют под термином *эндокринопатии*. Среди большого разнообразия этиологических факторов, приводящих к развитию эндокринопатий, можно выделить следующие основные:

- 1) некроз;
- 2) опухоль;
- 3) воспалительный процесс;
- 4) бактериальные и вирусные инфекции;
- 5) интоксикации;
- 6) алиментарные нарушения (дефицит йода, избыточное потребление углеводов);
- 7) ионизирующая радиация;
- 8) врожденные хромосомные и генные аномалии.

Негативное влияние на обмен веществ в организме оказывает как недостаточная (гипофункция) или повышенная (гиперфункция) активность эндокринных желез. Однако гипо- и гиперфункция не исчерпывает всего многообразия клинико-метаболической характеристики эндокринной патологии. Объясняется это тем, что каждая эндокринная железа является источником двух и более гормонов. В одном только гипофизе вырабатываются не менее десяти различных гормонов. Из коркового вещества надпочечников выделено около пятидесяти стероидных соединений, многие из которых обладают гормональной активностью. Эндокринные заболевания возникают вследствие усиления или ослабления продукции гормонов, вырабатываемых данной железой. Например, уменьшение функционирующего объема аденогипофиза (передней доли гипофиза), возникающее вследствие воспалительного процесса или кровоизлияния, ведет к прекращению продукции всех синтезируемых в нем гормонов – возникает тотальная аденогипофизарная недостаточность. В то же время для других эндокринных расстройств часто характерным является изолированное нарушение секреции того или иного гормона, которое обозначают как селективную гипер- или гипофункцию.

Таково, например, происхождение некоторых форм гонадотропного гипогонадизма.

Гипофункция эндокринной железы может иметь место вследствие действия различных механизмов. Среди них наиболее распространенная причина – аутоиммунное повреждение клеток железы. Инсулинзависимый сахарный диабет, первичный гипотериоз, первичная недостаточность надпочечников часто обусловлены воздействием аутоантител и другими деструктивными факторами, характерными для аутоиммунных синдромов. К разрушению или частичному повреждению эндокринных органов, снижающему синтез и секрецию гормонов и вызывающих синдром гипофункции, приводят гранулематозные заболевания (саркоидоз), инфекции, злокачественные новообразования. Хирургическое удаление и деструкция железы под воздействием лекарственных препаратов и облучения также приводят к гормональной недостаточности.

Гипофункциональное состояние может возникать при мутации гена, приводящей к изменению структуры гормона. Иногда ткани-мишени не реагируют на действие гормона, то есть имеет место состояние «гормональной резистентности». Синдромы резистентности установлены для многих гормонов и обусловлены аномальными изменениями поверхности клеток, внутриклеточных рецепторов, нарушением метаболизма гормона в клетке или другими дефектами передачи сигнала, влияющими на функцию гормона. Резистентность к действию гормона может быть наследственной, приобретенной или сочетанной. При большинстве резистентных состояний отмечается избыточное количество гормона в крови, потому что при недостаточности функции гормона, как правило, увеличивается его выработка. Вследствие наличия этого компенсаторного механизма (системы обратной связи) многие резистентные состояния не распознаются до тех пор, пока не происходит его истощение.

Механизмы гиперфункциональных эндокринных состояний также разнообразны. Вещества, похожие по структуре на гормон, связываются с его рецептором и инициируют внутриклеточную последовательность событий, которую вызвал бы истинный гормон. Эндокринные или неэндокринные опухоли, вырабатывающие избыточные количества гормонов, также приводят к развитию гиперфункциональных состояний.

Целесообразно в качестве самостоятельной формы эндокринопатий выделить **дисфункцию эндокринных желез**. Она характеризуется разнонаправленными изменениями продукции гормонов и биологически активных предшественников их биосинтеза в одном и том же эндокринном органе или образованием и поступлением в кровь атипичных гормональных продуктов. Так, патогенез врожденного аденогенитального синдрома, ведущего к возникновению псевдогермафродитизма, связан с блокадой определенных ферментов биосинтеза стероидов, в результате которой резко уменьшается образование кортизола и повышается продукция андрогенов.

### **Основные механизмы развития эндокринопатий**

В зависимости от уровня повреждения эндокринной системы различают следующие механизмы развития эндокринопатий:

1. Нарушения центральной регуляции эндокринных функций.
2. Нарушения биосинтеза и секреции гормонов.
3. Нарушения транспорта, метаболизма и реализации биологического действия гормонов.

**Нарушения центральной регуляции эндокринных функций.** Несмотря на определенную автономность, эндокринные железы подчиняются регуляторному влиянию нервной системы. Нарушение нервной регуляции нередко приводит к развитию эндокринопатий. Так, психическая травма может стать причиной сахарного диабета, тиреотоксикоза. Существование психогенных эндокринопатий подтверждает важное значение коры больших полушарий головного мозга в патогенезе нарушений деятельности эндокринных желез.

Центральная регуляция эндокринных функций осуществляется двумя путями – нейрогуморальным (нейроэндокринным, трансгипофизарным) и нервно-проводниковым (парагипофизарным). Расстройства нейроэндокринной регуляции могут быть обусловлены первичным поражением гипоталамуса или связанных с ним вышележащих отделов головного мозга. Именно в гипоталамусе сосредоточены главные центры регуляции секреции гормонов гипофиза и, следовательно, ряда «подчиненных» ему эндокринных желез. Поэтому при нарушении центральных механизмов регуляции могут возникать множественные заболевания эндокринной системы.

Возникновение некоторых эндокринных расстройств связано с нарушением механизма обратной связи между периферическими эндокринными железами и гипоталамо-гипофизарной системой. Эндокринное равновесие в организме поддерживается по принципу саморегуляции. Нарушение нормального функционирования механизма обратной связи является важнейшим патогенетическим звеном ряда эндокринных расстройств. Так, патогенез болезни Иценко-Кушинга характеризуется повышением порога возбудимости гипоталамических нейронов к действию кортикотропина и вторичной гиперплазией коркового вещества надпочечников.

**Нарушения биосинтеза и секреции гормонов.** Патологические процессы в эндокринных железах изменяют их функциональную активность. Гипофункция может развиваться вследствие уменьшения массы паренхимы железы (атрофия, некроз), недостаточности кофакторов и ферментных систем биосинтеза гормонов (НАДФН, фолиевая кислота, микроэлементы и др.), нарушения механизмов клеточного депонирования гормонов и их секреции. Напротив, источником избыточной продукции гормонов (гиперфункция) является увеличение массы железистой ткани (гиперплазия, гипертрофия), активация ферментов биосинтеза гормонов и др. Особенностью гормонально-активных опухолей желез внутренней секреции, контролируемых гипофизом, является автономный характер продукции гормонов. Поэтому уменьшение выброса соответствующего тропного гормона аденогипофизом по механизму обратной связи не снижает образования гормонов в опухолевых клетках периферической эндокринной железы.

Нарушение скорости образования и выделения гормонов может происходить вследствие изменения чувствительности желез к нервным и гуморальным регуляторам. Так, уменьшение числа рецепторов лютропина на мембранах интерстициальных клеток яичек, вызываемое длительной стимуляцией половых желез экзогенным хориогонадотропином, приводит к недостаточному ответу на эндогенный гонадотропин и снижает образование тестостерона. Избыток прогестерона в циркулирующей крови угнетает чувствительность гипофиза к рилизинг-фактору лютропина. Причиной изменения чувствительности железы может стать нарушение ее иннервации. Например, после перерезки

симпатических нервных волокон изменяется ответная реакция коркового вещества надпочечников на стимуляцию кортикотропином.

Функциональная активность желез, которые не находятся под контролем рилизинг-факторов и тропных гормонов гипофиза, непосредственно зависит от концентрации отдельных соединений в крови, специфически регулируемых гормонами этих желез.  $\beta$ -клетки поджелудочной железы реагируют на увеличение концентрации глюкозы в крови усилением секреции инсулина. Гипокальциемия служит стимулирующим фактором для клеток паращитовидных желез, вырабатывающих паратгормон. Различают абсолютную и относительную (скрытую) недостаточность эндокринных желез. Последняя выявляется при повышенной потребности организма в гормонах, тогда как в условиях функционального покоя показатели синтеза и секреции гормонов имеют нормальные величины. Неполюценность гормональных резервов устанавливаются с помощью специальных функциональных проб (нагрузок). В частности, нагрузка глюкозой с последующим определением её содержания в крови позволяет выявить истощение функциональных возможностей  $\beta$ -клеток, вырабатывающих инсулин.

**Нарушение транспорта, метаболизма и реализации биологического действия гормонов.** Эти состояния могут наблюдаться при:

- изменении концентрации гормон-связывающих белков плазмы крови;
- инактивации гормонов аутоантителами;
- нарушении процессов метаболизма гормонов (цирроз печени, гепатит, изменение активности ферментов метаболизирующих гормон);
- нарушении гормональной рецепции в клетках органов-мишеней.

Указанные изменения формируют внежелезистый механизм эндокринопатий, которые возникают на фоне нормальной секреции гормонов. Эндокринные нарушения могут быть обусловлены изменением концентрации гормон-связывающих белков плазмы крови. Так, гипертиреоз может развиваться в результате уменьшения концентрации тироксин-связывающего глобулина. Довольно распространенным механизмом нарушения действия гормонов

является их инактивация аутоантителами.

При нарушении процессов метаболизма гормонов (цирроз печени, гепатит, низкая или высокая активность отдельных ферментов метаболизма) также возникают гормональные нарушения. Изменение гормональной рецепции в клетках органов-мишеней также влияет на биологические эффекты гормонов.

Отклонения в системе иммунного гомеостаза при эндокринных заболеваниях выражаются в появлении антител против антигенов тканей железы или циркулирующих в крови гормонов. Классическим примером таких состояний может служить аутоиммунный тиреоидит, возникающий в результате повреждения щитовидной железы органоспецифическими антителами. Аутоантитела к гормонам способны нейтрализовать их биологическую активность. В крови пациентов нередко обнаруживают антитела к инсулину, соматотропину и другим гормонам прежде всего белковой и пептидной природы.

### **Роль эндокринных взаимоотношений в патогенезе эндокринопатий**

Все звенья эндокринной системы функционируют в тесном взаимодействии. Поэтому нарушение функции одной эндокринной железы, как правило, приводит к цепной реакции гормональных сдвигов. Так возникают сопряженные (коррелятивные) эндокринные расстройства – недостаточность половых желез при сахарном диабете, функциональное напряжение, а затем истощение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при гиперфункции коркового или мозгового вещества надпочечников. Ответная реакция эндокринной железы на первичное повреждение другого звена эндокринной системы нередко является компенсаторной и направлена на сохранение гомеостаза.

Направленность сопряженных сдвигов в эндокринных железах определяется характером влияния вырабатываемых ими гормонов на биохимические и физиологические процессы. По этому признаку гормоны делятся на антагонисты и синергисты. Так гипогликемический эффект инсулина может быть нейтрализован кортизолом или адреналином. Соотношение между гормонами – антагонистами и синергистами – занимает центральное место в патогенезе некоторых эндокринных заболеваний. Например, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия могут

развиваться в результате усиленного выделения контринсулярных гормонов – глюкагона, соматотропина или кортикостероидов.

### **Несахарный диабет**

Несахарный диабет (НД) характеризуется выделением из организма пациента больших количеств мочи низкой плотности и компенсаторной жаждой, которая приводит к потреблению больших количеств жидкости. НД встречается у 0,5% всех эндокринологических больных, чаще всего – у подростков и молодых людей. Он может быть врожденным или приобретенным. Имеются две главные этиологические разновидности НД:

1. Центральный или нейрогенный несахарный диабет.
2. Нефрогенный (периферический) несахарный диабет.

*Центральный НД* – результат нарушения синтеза и секреции вазопрессина (антидиуретического гормона). Он вызван поражением гипоталамуса или же гипофиза и гипоталамуса. В зависимости от степени нарушения синтетической способности вазопрессин-продуцирующих клеток различают несколько типов центрального НД. При первом типе полностью утрачена способность синтезировать гормон, поэтому нет секреции вазопрессина в ответ на дегидратацию или введение гипертонических растворов. Другие типы центрального НД характеризуются сниженной секрецией гормона в ответ на изменение осмоляльности плазмы крови и осмоляльности мочи. Клиническая тяжесть течения первого типа наиболее выражена.

Центральный НД может быть наследственным и приобретенным. Наследственная форма центрального НД наблюдается изолированно и в структуре синдрома Вольфрама. Это расстройство объединяет, помимо НД, сахарный диабет, атрофию зрительного нерва, глухоту, вестибулярные нарушения. Этиология центрального приобретенного НД включает многочисленные поражения гипоталамуса: примерно треть случаев приходится на опухоли, еще треть – на гранулемы, травмы, воспаления. Для развития симптомов болезни необходимо поражение более 80% вазопрессин-секретирующих клеток. В ряде случаев причиной приобретенного НД является аутоиммунный гипоталамический энцефалит и/или аутоиммунный гипофизит, с лимфоидной инфильтрацией вазопрессин-продуцирующих структур, аутоантителами к наонапептидам и гормон-синтезирующим

нейронам (с дегенерацией последних). Именно такие формы НД провоцируются вирусными инфекциями: вирусами гриппа, энцефалита. Центральные формы НД не всегда являются необратимыми и могут разрешаться по мере регенерации и нормализации состояния вазопрессин-продуцирующих структур.

**Нефрогенный НД** – обусловлен не дефицитом вазопрессина, а неспособностью клеток дистальных отделов нефрона реагировать на гормон. Это состояние может быть обусловлено рецепторными или пострецепторными дефектами  $V_2$ -рецепторов почек, либо поражением клеток-мишеней вазопрессина. У части таких пациентов вазопрессин не вызывает цАМФ-зависимого ответа при стимуляции  $V_2$ -рецепторов. Другой вариант развития данной патологии – когда цАМФ-зависимый компонент пострецепторного механизма срабатывает, но отсутствует последующая активация аквапорина-2.

Вследствие потери воды без сопутствующей экскреции натрия (а сам вазопрессин обладает даже некоторым натрийуретическим действием, которое отсутствует при НД), развивается гипотоническая полиурия. Объем мочи, обычно возрастает до 3-6 литров, в крайних случаях достигая 15-18 литров. Умеренно растет концентрация натрия в плазме, что вызывает жажду. Это ведет к полидипсии. Если пациент имеет возможность регулярно утолять жажду, его состояние компенсируется. При ограниченном потреблении воды гиперосмоляльность межклеточной жидкости прогрессирует вплоть до развития гиперосмоляльной комы.

***Диагностические признаки несахарного диабета:***

1. Полиурия (>3 литров).
2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета).
3. Низкая относительная плотность мочи (не более 1,005).
4. Гипоосмолярность мочи (<30 мОсм/кг).
5. Отсутствие патологии почек.

### **Болезнь Аддисона**

Хроническое поражение коркового вещества надпочечников у человека известно под названием болезни Аддисона (БА) или бронзовой болезни. Этиологическим фактором БА чаще всего (в 98% случаев) является аутоаллергический процесс. Часто мишенью аутоиммунных реакций при БА являются ферменты, синтезирующие стероиды. Особенно часто регистрируют

аутоантитела к 21-стероидгидроксилазе, катализирующей превращение прогестерона в дезоксикортикостерон. Нередко, особенно при раннем начале болезни, обнаруживаются аутоантитела к 17- $\alpha$ -гидроксилазе. Так как данный фермент присутствует в большом количестве и в гонадах, у пациентов регистрируется взаимодействие иммуноглобулинов с цитоплазмой надпочечников и стероид-продуцирующих клеток гонад. Вторая по значению причина БА – туберкулез коры надпочечников (1-2% случаев). Еще одной из причин БА может являться адренолейкодистрофия (1-2% случаев). Это X-сцепленное рецессивное заболевание, при котором наследуется дефект ферментных систем, осуществляющих метаболизм длинноцепочечных жирных кислот. В результате происходит их аккумуляция в белом веществе ЦНС и коре надпочечников, приводящая к дистрофическим изменениям. Клинически БА проявляется исхуданием, быстрой психической и физической утомляемостью, плохим аппетитом, дисфункцией желудочно-кишечного тракта, прогрессирующей гиперпигментацией кожи. Механизм гиперпигментации связан с усилением меланоцитостимулирующей активности гипофиза, которая сопутствует возникающему при гипoadренокортицизме увеличению секреции кортикотропина. Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. Выраженность похудания колеблется от умеренного (3-6 кг) до значительного (15-25 кг), особенно при исходно избыточной массе.

Нарушения углеводного обмена при БА проявляются склонностью к гипогликемии, резком снижении количества гликогена в печени и мышцах. Снижается синтез белков в печени, что обуславливает развитие гипопроteinемии. Уменьшается масса мышечной ткани и подкожной жировой клетчатки. Последнее связано с замедлением скорости липогенеза и усилением липолиза. Водно-солевой обмен при БА изменен по типу гипoadльдостеронизма. Многие пациенты испытывают неодолимую тягу к потреблению поваренной соли, при исключении потребления соли может наступить смерть. Развивается гиповолемия на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации.

### **Синдром Кушинга**

Синдром Кушинга – клинический синдром, обусловленный

гиперфункцией коры надпочечников (опухоль) или длительным приемом кортикостероидов. Синдром Кушинга вызывается гормонально-активной опухолью коркового вещества надпочечников или, реже, гормонально-активными опухолями других внутренних органов. Клинически проявляется ожирением, гипертензией, остеопорозом, гипофункцией половых желез, вторичным сахарным диабетом (стероидный диабет).

Известны следующие формы синдрома Кушинга:

1. Болезнь Иценко-Кушинга – гипоталамо-гипофизарное заболевание, характеризующееся вторичным гиперкортицизмом: избыточная продукция кортикостероидов (главным образом глюкокортикоидов) связана с избыточным образованием адренокортикотропного гормона (АКТГ).

2. Автономное повышение продукции стероидных гормонов, обусловленное аденомой или карциномой коры надпочечников. Аденома секретирует преимущественно кортизол, а карцинома – андрогены. Секреция АКТГ и, соответственно, его содержание в кровотоке снижены вследствие обратной отрицательной связи.

3. Паранеопластическое образование АКТГ опухолями вилочковой железы, поджелудочной железы, яичника или щитовидной железы, карциномой бронхов.

***Проявления синдрома Кушинга:***

- ожирение (в 90% случаев);
- атрофия мышц и кожи (стрип);
- остеопороз (переломы);
- кардиомиопатии;
- стероидный сахарный диабет;
- гипергликемия, глюкозурия;
- гиперлиппротеинемия (ЛПНП, ЛПОНП);
- гиперхолестеролемиа;
- гипернатриемия;
- гипокалиемия;
- отеки.

При гиперкортицизме нарушаются все виды метаболизма. Углеводный обмен при этом характеризуется ослаблением эффектов инсулина, усиленным синтезом глюкозы из липидов и аминокислот. Жировая ткань и мышцы уменьшают потребление глюкозы в пользу ЦНС, миокарда, гонад и надпочечников, куда глюкозу доставляют инсулин-независимые транспортеры. В

результате формируются такие симптомы, как гипергликемия, глюкозурия, полиурия и полидипсия – характеризующие стероидный диабет, выявляемый примерно у 10% пациентов. Стероидный диабет резистентен к лечению инсулином. Нарушение липидного обмена при гиперкортицизме проявляется в виде особой формы вторичного ожирения, названной по характеру распределения жира «центральной». Липиды накапливаются на животе, в сальнике, брыжейке, на лице, между лопаток. Столь неравномерное распределение жира отражает особенности глюкокортикоидных, инсулиновых и андрогенных рецепторов на адипоцитах. У таких пациентов выявляется гиперлипопропротеинемия, как правило II типа – накопление ЛПНП, ЛПОНП, гиперхолестеролемиа, гипертриглицеролемиа. Обмен белков, в целом, изменяется в сторону усиления катаболических процессов в большинстве клеток. Это приводит к отрицательному азотистому балансу. Наиболее явно катаболическая направленность обмена белков при данном синдроме проявляется в скелетной мышечной ткани, коже, соединительной ткани, костях, лимфоидной ткани, в меньшей степени это происходит в печени и ЦНС. Водно-солевой обмен у пациентов с гиперкортицизмом характеризуется тенденцией к гипернатриемии, задержке воды, отёкам, гипокалиемии и ускоренной потере кальция с мочой.

В разных литературных источниках имеются определенные несоответствия понятий болезнь и синдром Иценко-Кушинга. Этиология этих состояний различна, но клиническая картина и патогенез нарушений весьма сходны. Болезнь Иценко-Кушинга возникает вследствие чрезмерной секреции кортикотропина при опухоли аденогипофиза или нарушении диэнцефальной регуляции. Синдром Иценко-Кушинга является следствием первичного поражения коркового вещества надпочечников опухолью, реже, гормонально активными опухолями в других органах.

### **Синдром Конна**

Первичный гиперальдостеронизм известен как синдром Конна. Его самая типичная причина – альдостерома коры надпочечников, вырабатывающая минералокортикоиды в автономном режиме. Чаще всего, это аденома, но описаны и альдостеронпродуцирующие карциномы коры надпочечников. Под

влиянием избытка альдостерона в организме задерживаются ионы натрия и вода, а также усиливается выведение калия и ионов водорода почками. Повышенная концентрация ионов натрия в клетках, в частности в сосудистой стенке, повышает их чувствительность к симпатическим медиаторам. Потеря значительного количества ионов калия и хлора является причиной миастении и парезов, приступов судорог скелетных мышц, нарушения сократительной функции миокарда. Канальцы нефронов подвергаются дистрофическим изменениям и теряют способность реагировать на вазопрессин. Так возникает полиурия, объясняющая отсутствие отеков при первичном гиперальдостеронизме.

### **Гипертиреоз**

Избыточное действие тиреоидных гормонов формирует состояние, называемое гипертиреозом. Повышение продукции тиреоидных гормонов (гипертиреоз), ослабление прочности связи тироксина с тироксин-связывающим глобулином, нарушение метаболизма гормонов щитовидной железы или повышение чувствительности тканей-мишеней к их действию ведут к развитию *тиреотоксикоза*. Наиболее частым его проявлением является диффузный токсический зоб (базедова болезнь, болезнь Грейвса). Болезнь Грейвса – аутоиммунное заболевание при выработке антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), проявляющееся поражением щитовидной железы, развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией.

#### ***Проявления болезни Грейвса:***

- похудание на фоне повышенного аппетита (катаболический синдром);
  - тремор, потливость;
  - раздражительность, плаксивость;
  - тахикардия;
  - мышечная слабость (миопатия);
  - глазные симптомы тиреотоксикоза;
  - диффузное увеличение щитовидной железы;
  - гипергликемия;
  - гипохолестеринемия;
  - повышение содержания тироксина и трийодтиронина;
- снижение уровня тиреотропного гормона.

Болезнь Грейвса характеризуется типичным

симптомокомплексом: увеличением щитовидной железы, пучеглазием, повышением основного обмена, усилением теплопродукции, тахикардией, дрожанием пальцев рук, повышением психической возбудимости. Эти и многие другие патологические явления обусловлены токсическим действием избыточного количества тироксина и трийодтиронина. Представления о гиперпродукции тиротропина как ведущем патогенетическом звене базедовой болезни в последнее время подвергнуты пересмотру. Основное значение придают нарушению иммунологических процессов и увеличению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. В крови пациентов присутствует длительно действующий стимулятор щитовидной железы (LATS) – иммуноглобулин типа IgG. В патогенезе тиреотоксикоза и его осложнений имеют значение также циркулирующие с кровью антитела к белкам головного мозга, рецепторам тиреотропина и другим антигенам.

При избытке тироксина и трийодтиронина происходит увеличение числа митохондрий в клетке, их набухание, повышение активности ряда ферментов, контролирующих окислительно-восстановительный статус клетки и ее энергетический обмен (сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и др.

Отрицательный азотистый баланс при тиреотоксикозе свидетельствует о преобладании катаболизма белков. Вследствие усиленного распада гликогена в печени и мышцах отмечается гипергликемия. Утилизация глюкозы тканями ускорена, активность гексокиназы повышена. Избыток тиреоидных гормонов тормозит переход углеводов в жиры, ускоряет распад холестерина и его утилизацию в тканях, интенсифицирует окисление липидов в печени, а также повышает чувствительность жировой ткани к липолитическому действию адреналина. Следствием этих изменений является усиленная мобилизация липидов из депо, гипохолестеролемиа, кетонемия.

Тиреоидные гормоны нарушают метаболизм сердечной мышцы. Обнаруживаются дистрофические изменения в миокарде, нарушается его энергетическое и пластическое обеспечение.

### **Гипотиреоз**

Гипотиреоз – стойкое снижение функциональной активности

щитовидной железы. Этиологическими факторами развития гипотериоза являются врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов, врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы, аутоиммунные и инфекционные воспалительные процессы в железе, удаление значительной части железы при хирургических вмешательствах, повреждение железы тиреостатическими препаратами, радиоактивное заражение местности, недостаточное поступление в организм йода.

***Причины первичного гипотиреоза:***

- аутоиммунный тиреоидит;
- хирургическое удаление щитовидной железы;
- тяжелый йодный дефицит;
- аномалии развития щитовидной железы.

***Причины вторичного гипотиреоза (вследствие дефицита ТТГ):***

- гипофизарная недостаточность;
- опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
- изолированный дефицит ТТГ.

Среди нозологических единиц, связанных с гипотиреозом особо выделяют раннюю и врожденную формы гипотиреоза сопровождающиеся выраженным нарушением психического и интеллектуального развития – кретинизм, и позднюю форму приобретенного гипотиреоза – микседема.

***Проявления приобретенного гипотиреоза:***

- слабость, депрессия;
- сухость кожи, выпадение волос;
- гипохромная анемия;
- атерогенная дислиппротеинемия;
- бесплодие;
- микседема (муциновый отек);
- снижение потребления кислорода тканями;
- снижение утилизации энергетических субстратов;
- снижение уровня основного обмена.

При кретинизме, вследствие недостатка тиреоидных гормонов, нарушается дифференцировка клеток головного мозга, изменяется синтез короткоживущих РНК, связанных с формированием процессов памяти, замедляется образование синаптических связей в формирующемся мозге. Слабоумие при кретинизме выраженное, с неспособностью к обучению и

самообучению.

Микседема характеризуется плохим аппетитом, запорами, ожирением, гиперхолестеролемией. При дефиците тиреоидных гормонов уменьшается продукция предсердного натрийуретического полипептида. Создаются предпосылки к задержке натрия и воды в организме. Замедляется распад гликозаминогликанов. Их гидрофильные скопления в коже, подкожной клетчатке, голосовых связках, языке, некоторых внутренних органах задерживают в этих тканях воду, чем способствуют слизистому отеку и утолщению кожи, огрублению лица. Микседема сопровождается увеличением языка, расширением границ сердца, водянкой серозных полостей. В связи с аутоиммунным характером во многих случаях микседемы в крови могут присутствовать антитиреоидные аутоантитела.

## ГЛАВА 7

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление – сложный патобиохимический и патоморфологический процесс, с помощью которого организм реагирует на гибель клеток или повреждение тканей и целью которого является инициация репаративных механизмов, восстанавливающих поврежденные структуры.

Воспалительная реакция направлена на уничтожение патогенов и сопровождается фазой, в которой погибшие и отмирающие клетки, поврежденный внеклеточный матрикс и остатки клеток удаляются, чтобы в конечном итоге в фазе восстановления, добиться полностью функционального состояния ткани и органа. С этой точки зрения, воспаление развивается как адаптивный ответ на повреждение ткани или гомеостатический дисбаланс. Следовательно, в то время как патологическое состояние представляет собой нарушение гомеостаза, локальное воспаление является ответом ткани, направленным на восстановление местного гомеостаза. Очевидно, что противовоспалительная активность на этом этапе потенциально вредна для организма-хозяина, она должна строго контролироваться, чтобы избежать чрезмерного повреждения ткани. Эту функцию контролирует иммунная система.

#### **Классификация повреждающих факторов**

##### **I. Экзогенные факторы:**

1. Микроорганизмы и вирусы.
2. Простейшие, гельминты, яды насекомых и т.д.
3. Физические факторы:
  - а) термические воздействия (холод, тепло);
  - б) ультрафиолетовое излучение;
  - в) радиоактивное и рентгеновское излучение;
  - г) механические воздействия (инородные тела, давление, повреждение ткани).
4. Химические факторы:
  - а) кислоты;
  - б) щелочи;
  - в) токсические вещества и ксенобиотики.

##### **II. Эндогенные факторы.**

Они возникают в самом организме в результате тех или иных

заболеваний или нарушений метаболизма (доброкачественные и злокачественные опухоли, накопление эндогенных метаболитов – глюкоза, билирубин, желчные кислоты и т. п., образование камней в мочевыводящих путях, тромбоэмболии и т. д.).

Развитию воспаления, помимо повреждающего фактора, способствует сочетанное воздействие различных биологически активных веществ (включая гормоноподобные факторы и цитокины), активация определенных субпопуляций клеток иммунной системы, формирование новых межклеточных и клеточно-матриксных взаимоотношений, приводящих к локальным изменениям в тканях и общему ответу организма. Таким образом, в ответ на действие повреждающего фактора сначала возникает местная реакция (наиболее часто – окислительный стресс), которая в последующем вызывает общую реакцию организма и развитие острой фазы воспаления (рис. 7.1).



**Рисунок 7.1. – Общая схема развития воспаления**

У млекопитающих на уровне организма острая фаза воспаления характеризуется выраженной стресс-реакцией, патофизиологическими компонентами которой является повышение температуры, нарушение проницаемости сосудов, изменение белкового и метаболитного профиля многих тканей и органов (в крови увеличивается количество и активность органоспецифических ферментов, отдельных метаболитов в результате нарушения функционирования специфических метаболитических путей, повышается соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов). Таким образом, в развитии острой фазы воспаления задействованы все системы организма: иммунная, нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая, мышечная и другие.

Для острой фазы воспаления характерны:

– неспецифичность и универсальность возникающих изменений – схожий комплекс изменений наблюдается как при инфекционной патологии, так и после физического нарушения целостности тканей;

– направленность на локализацию очага повреждения и запускание механизмов репарации.

В классическом понимании на макроуровне принято выделять три стадии воспаления:

- 1) альтерацию (повреждение);
- 2) экссудацию;
- 3) пролиферацию.

Однако практически сложно определить четкие границы между вышеперечисленными стадиями воспаления и преобладание какого-либо из этих процессов. Соответственно различают: альтеративное воспаление, экссудативное воспаление, пролиферативное (продуктивное) воспаление и, как его отдельный вариант, гранулематозное воспаление.

В зависимости от процессов, преобладающих на определенном этапе воспаления, в настоящее время его стадийность представляется следующим образом:

- 1) стадия альтерации:
  - а) первичная альтерация;
  - б) вторичная альтерация;
- 2) стадия экссудации и эмиграции;
- 3) стадия пролиферации и репарации:
  - а) пролиферация;
  - б) завершение воспаления.

*Первичная альтерация.* Воспаление всегда начинается с повреждения клеток или тканей. После воздействия повреждающего фактора в клетках происходят структурные и метаболические изменения, которые в зависимости от степени воздействия и природы повреждающего фактора, типа клеток, степени их зрелости и т.д., приводит к апоптозу или некрозу. При этом большая часть клеточного сообщества продолжает функционировать, а часть активизирует свои функции, оказывая стимулирующее или ингибирующее действие на воспалительный процесс. Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента, поэтому ее выраженность при прочих равных условиях

(реактивность организма, локализация) зависит от свойств повреждающего фактора.

Первичная и, особенно, вторичная альтерация сопровождаются возникновением комплекса разнообразных структурных, физико-химических, обменных и функциональных изменений как в повреждённых структурах, так и вокруг них. Альтерация – пусковой механизм развития патоморфобиохимических изменений в тканях, развивающихся по типу цепной реакции. Они разнообразны, проявляются на различном уровне организации и обычно включают деструкцию следующих структур:

- микрососудов (капилляров, пре- и посткапилляров, сфинктеров, артериол, венул, артериоло-венульных шунтов);
- соединительной ткани (волокон, межклеточного вещества, клеток), нервных, перенхиматозных, тучных клеток и клеток крови;
- протоплазмы, ядер, различных органелл (особенно лизосом, митохондрий, рибосом, эндоплазматического ретикулума);
- клеточных мембран и мембран органелл;
- транспортных каналов для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  и других; углеводов, липидов, белков и т. д.;
- активности ферментов, ответственных за транспорт.

Комплекс физико-химический изменений включает следующие изменения, нарастающие в динамике воспалительного процесса:

- ацидоз (снижение pH);
- гипертонию (увеличение количества  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  и др.);
- нарушение ионного гомеостаза (увеличение внеклеточного  $\text{K}^+$  и внутриклеточного  $\text{Na}^+$ );
- гиперосмию (увеличение осмотического давления);
- увеличение онкотического давления;
- увеличение дисперсности и гидрофильности белков паренхиматозных, нервных и, особенно, соединительнотканых структур и т. д.

**Метаболические изменения в зоне альтерации.** Комплекс метаболических изменений – следствие как структурных, так и физико-химических изменений, главным образом, функции митохондрий и лизосом в клетках. Он включает следующие процессы:

- активацию катаболизма белков, липидов, углеводов и их

соединений;

- торможение анаболических процессов;
- усиление аэробного и, особенно, анаэробного гликолиза;
- активацию тканевого дыхания, сменяющуюся его ингибированием;
- интенсификацию процесса окислительного фосфорилирования (сопровождающегося увеличением синтеза макроэргов), сменяющегося его снижением и разобщением (при этом нарастает дефицит АТФ);
- усиление процесса теплопродукции, сменяющегося его ослаблением;
- накопление разнообразных недоокисленных продуктов метаболизма (повышение содержания лактата, пирувата, кетоновых тел и др.).

*Вторичная альтерация.* Если первичная альтерация является результатом непосредственного действия воспалительного агента, то вторичная – не зависит от него и может продолжаться и тогда, когда этот агент уже не оказывает влияния. Например, после инициации окислительного стресса, накапливающиеся в тканях продукты перекисного окисления липидов, свободные радикалы кислорода и пероксинитриты оказывают разрушительное действие независимо от наличия повреждающего фактора. Свободные радикалы в физиологических условиях выполняют в клетках сигнальную функцию, но в ситуациях чрезмерного накопления инициируют повреждение тканевых макромолекул, вызывая нарушение функции клеток.

Повреждающий фактор является инициатором, запуская механизм воспаления, которое будет протекать по законам, свойственным определенной ткани или органу. Продолжающие функционировать клетки, начинают вырабатывать медиаторы воспаления, влияющие на дифференцировку клеток иммунной системы, секретирова т. н. маркеры воспаления, концентрация которых в зоне воспаления является наиболее высокой, но, которые одновременно влияют на функционирование других органов и систем (рис. 7.2).



**Рисунок 7.2. – Общая схема патогенеза воспаления**

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, капилляры, артериолы и кровь внеклеточных протеаз и гликозидаз, а также продуктов свободнорадикального окисления. Их источником служат клетки в состоянии апоптоза, некротические ткани, активированные рекрутированные и резидентные макрофаги и дендритные клетки. У животных, имеющих лейкопению, стадия альтерации выражена слабо. Определенную роль в альтерации может играть также литический комплекс комплемента C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости. Вторичная альтерация не зависит от природы повреждающего агента, для ее развития необязательно дальнейшее его присутствие. Она является реакцией организма на уже вызванное повреждение. Это

целесообразный и необходимый компонент воспаления как защитно-приспособительная реакция, направленная на скорейшее отграничение (локализацию) патогена и (или) повреждения ткани от остального организма. Ценой повреждения достигаются и другие важные защитные явления: более выраженный микробицидный и литический эффект лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода, поскольку он осуществляется не только в фагоцитах, но и внеклеточно; вовлечение других медиаторов воспаления и клеток, усиленная экссудация, эмиграция и фагоцитоз. В результате воспалительный процесс завершается быстрее. Однако альтерация целесообразна лишь в известных пределах. Так, например, при дисбалансе в соотношении лизосомальные протеиназы/ингибиторы возникают избыточные проявления альтерации с преобладанием некроза.

В зависимости от силы повреждающего агента, интенсивности и локализации воспаления морфологические проявления альтерации широко варьируют: от едва заметных структурно-функциональных изменений до полной деструкции (некробиоз) и гибели (некроз) тканей и клеток. Повышение проницаемости и повреждение мембран сопровождаются выходом разнообразных ферментов, играющих роль в разрушении органелл и субклеточных структур. Изменяются форма и величина цистерн эндоплазматического ретикулума, в цитоплазме появляются везикулы, концентрические структуры и др. Отмечаются краевое расположение хроматина, повреждение мембраны ядра. В строме наблюдаются мукоидное и фибриноидное набухание вплоть до некроза, растворение коллагеновых и эластических волокон.

### **Клетки воспаления**

**Макрофаги** – они вырабатывают ряд биологически активных веществ, каждое из которых вносит свой вклад в воспаление. К ним относятся: эстеразы, протеазы и антипротеазы; лизосомальные гидролазы – коллагеназа, эластаза, лизоцим,  $\alpha$ -макроглобулин; монокины – интерлейкин-1, колониестимулирующий фактор, фактор, стимулирующий рост фибробластов; антиинфекционные агенты – интерферон, трансферрин, транскобаламин; компоненты комплемента: C1, C2, C3, C4, C5, C6; производные арахидоновой кислоты: простагландин  $E_2$ , тромбоксан  $A_2$ , лейкотриены. Важнейшая функция макрофагов – фагоцитоз, а также кооперация с

другими клетками воспаления.

Фагоцитозу подвергаются молекулы, молекулярные комплексы или частицы размерами 0,1-10,0 мкм. На поверхности макрофагов (на их цитоплазмической мембране) для них существует по меньшей мере три типа рецепторов. Первым из них является рецептор для Fc-части молекулы IgG. Он действует при фагоцитозе антигенных частиц покрытых с поверхности специфическими IgG.

Вторым типом рецепторов являются рецепторы для комплемента, особенно для его компонента C3b. Очевидно, при фагоцитозе имеет значение образование комплекса антиген-антитело, особенно в том случае, если антитело образовано IgM. Третий тип рецепторов является неспецифическим и может фагоцитировать денатурированный белок или даже индифферентные частицы (полистерол).

Скорость фагоцитоза в этом случае, однако, гораздо меньше, чем в предыдущих.

**Тучные клетки.** Эти клетки вырабатывают гистамин, гепарин, факторы хемотаксиса эозинофилов и активации тромбоцитов. Метаболизм тучных клеток специализированный. Прежде всего здесь происходит синтез всех макромолекулярных соединений, входящих в состав гранул, т.е. белков и гепарина. Это подразумевает наличие в клетках всех ферментов, принимающих участие в процессах синтеза данных соединений, наличие достаточного количества АТФ, получаемого в результате аэробных процессов, протекающих в митохондриях. Гистамин образуется под действием

L-гистидиндекарбоксилазы (кофактор – пиридоксальфосфат) на гистидин. Образующийся гистамин связывается в гранулах. Транспорт гистамина в гранулы пассивный; это относится и к гистамину, выходящему во внеклеточное пространство. Подобным же образом образуется и серотонин (из 5-гидрокситриптофана). Его транспорт в гранулы тоже пассивен. Механизм выхода гранул во внеклеточное пространство до сих пор окончательно не выяснен. Предполагается, что имеет место двухфазный процесс:

1-я фаза – выведение гранул целиком (очевидно, в результате воздействия фосфолипазы 2 на цитоплазматическую мембрану);

2-я фаза – последующий распад гранул в водной среде в присутствии  $\text{Na}^+$ .

**Нейтрофилы.** Главная функция этих клеток – фагоцитоз. Они попадают из костного мозга в кровь, эмигрируют из сосудов и в больших количествах скапливаются в воспаленной ткани. В нейтрофилах вырабатываются лейкотриены, ряд ферментов, фактор активации тромбоцитов и антимикробные факторы. Эти клетки чаще всего встречаются в воспалительном экссудате. Они имеют типичный вид и структуру: сегментированное ядро, слабо развитый (или отсутствующий) эндоплазматический ретикулум, не несущий рибосом, отсутствие или очень малое количество митохондрий, хорошо выраженный аппарат Гольджи и наличие 50-200 гранул различного вида и размеров.

Главным источником энергии нейтрофилов является глюкоза, которая или прямо утилизируется, или накапливается в цитоплазме в виде гликогена. Более чем 90% необходимой энергии (в виде АТФ) нейтрофилы получают за счет анаэробного гликолиза; роль аэробных путей в образовании АТФ незначительна (приблизительно 10% глюкозы превращается в пентозофосфатном цикле как источнике НАДФН). В ходе фагоцитоза скорость гликолиза (и увеличение образования лактата) повышается на 25-30%, а скорость реакций пентозофосфатного пути повышается в 10 раз. Одновременно увеличивается и интенсивность дыхания (в 10-20 раз). Это, однако, не направлено на активацию аэробных путей обмена субстратов. Кислород необходим для ряда реакций, приводящих к образованию соединений пероксидной природы, с помощью которых нейтрофилы уничтожают фагоцитированные микроорганизмы.

Все сказанное можно представить как «комплекс четырех повышений»:

- повышение потребления кислорода;
- повышение продуцирования  $O_2^-$ ;
- повышение продуцирования  $H_2O_2$ ;
- повышение скорости реакций пентозофосфатного пути.

**Эозинофилы.** Их роль в воспалении определяется рецепторами, расположенными на поверхности, и ферментами, находящимися внутри. Эозинофилы осуществляют деградацию гистамина и лейкотриенов.

**Тромбоциты.** Их роль в воспалении состоит главным образом в том, что они имеют непосредственное отношение к

микроциркуляции и свертыванию крови. В тромбоцитах вырабатываются простагландины, серотонин, гистамин, тромбоцитарный фактор роста. Тромбоциты очень интересны с метаболической точки зрения. Несмотря на отсутствие ядра, они способны выполнять практически все клеточные функции, кроме синтеза ДНК и самостоятельного деления. Поэтому их иногда, хотя и неправильно, называют клетками. Они покрыты поверхностной мембраной, состоящей из гликопротеинов, гликолипидов и фосфолипидов. В цитоплазме содержатся органоиды: митохондрии и 2 типа гранул: плотные гранулы, в которых содержатся АДФ, АТФ, катехоламины и серотонин, и так называемые  $\alpha$ -гранулы, имеющие, по всей вероятности, лизосомную природу. Плотная тубулярная система напоминает своей структурой ЭПР мегакариоцитов и является местом ограниченного синтеза белков и частиц, служащих для выведения  $Ca^{2+}$  в среду.

**Лимфоциты.** Эти клетки играют роль при любом воспалении, но особенно при иммунном.

**Фибробласты.** Действие фибробластов проявляется в последней стадии процесса, когда в очаге воспаления увеличивается число этих клеток, активизируется синтез в них коллагена и гликозаминогликанов.

Сведения о клетках воспаления представлены в таблице 7.1.

Таблица 7.1. – Клетки воспаления

Название клеток	Вырабатываемые и секретируемые вещества	Участие в воспалении
Макрофаги:	Интерлейкин-1	Фагоцитоз
<i>фиксированные</i>	ферменты	Кооперация с другими клетками воспаления. Действие на фибробласты, лимфоциты, гепатоциты, нейроны
<i>подвижные</i>	интерферон	
<i>печеночные</i>	фрагменты комплемента	
<i>легочные</i>	простагландины	
<i>селезеночные</i>	ингибиторы протеаз	
Тучные клетки	Гистамин, фактор хемотаксиса эозинофилов, гепарин, фактор активации тромбоцитов, медленно реагирующая субстанция	Выработка биологически активных веществ

Название клеток	Вырабатываемые и секретируемые вещества	Участие в воспалении
Нейтрофилы	Фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, ферменты, антимикробные факторы	Хемотаксис, фагоцитоз, цитотоксическое действие
Эозинофилы	Гистаминаза, арилсульфатаза, большой катионный белок	Деградация гистамина, лейкотриенов
Тромбоциты	Простагландины, тромбоксан, лейкотриены; тромбоцитарный фактор роста, фактор проницаемости, катионные белки, серотонин, гистамин, гидролазы, адреналин	Свертывание крови
Лимфоциты Т и В	Интерлейкины, лимфокины, иммуноглобулины	Иммунитет, киллерное действие
Фибробласты	Коллаген, гликозамингликаны, фибронектин	Миграция, пролиферация, созревание; восстановление дефекта

### Медиаторы воспаления

Медиаторами воспаления называются биологически активные вещества, которые синтезируются в клетках или в жидкостях организма и оказывают непосредственное влияние на воспалительный процесс.

Медиаторы воспаления можно разделить на:

#### *А. Клеточные*

1. Биогенные амины (гистамин, серотонин)
2. Фактор активации тромбоцитов, медленно реагирующая субстанция анафилаксии и др.
3. Простагландины
4. Цитокины

#### *Б. Гуморальные*

1. Компоненты кининовой системы: калликреин, брадикинин
2. Факторы свертывающей системы: фактор Хагемана
3. Компоненты системы комплемента: С3а, С5а

Гуморальные медиаторы воспаления синтезируются в плазме и в тканевой жидкости в результате действия соответствующих ферментов. Первоначальной причиной появления (или увеличения количества) этих веществ является альтерация. Именно в

результате повреждения клеток освобождаются и активируются лизосомальные ферменты, которые активируют другие ферменты, в том числе содержащиеся в плазме, в результате чего возникает целый ряд биохимических реакций. Поначалу они носят хаотичный характер (так называемый «пожар обмена»), а продукты расщепления не имеют физиологического значения, нередко токсичны.

Постепенно, однако, в этом процессе появляется определенный биологический смысл. Протеолитические ферменты расщепляют белки не до конца, а только до определенного этапа (ограниченный протеолиз), в результате чего образуются специфические вещества, действующие целенаправленно и вызывающие специфический патофизиологический эффект. Одни из них действуют преимущественно на сосуды, повышая их проницаемость, другие – на миграцию лейкоцитов, третьи – на размножение клеток.

Основными источниками клеточных медиаторов являются клетки иммунной системы.

**Нейтрофилы** выделяют катионные белки, стимулируют высвобождение биогенных аминов из тромбоцитов и тучных клеток, содержат ингибитор высвобождения гистамина и гистаминазу. Протеазы нейтрофилов участвуют в образовании кининов и активных фрагментов комплемента (C3a, C3b). Нейтрофилы образуют простагландин E<sub>2</sub> и ряд эйкозаноидов. Ферменты нейтрофилов участвуют как в свертывании крови, так и фибринолизе.

**Макрофаги** экспрессируют ангиотензин-конвертазу, которая инактивирует брадикинин, превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Они синтезируют простагландин E<sub>2</sub>, а также тромбоксаны и лейкотриены. Поскольку простагландин E<sub>2</sub> препятствует высвобождению клеточных медиаторов воспаления и подавляет агрегацию тромбоцитов, макрофаги, помимо провоспалительной, обладают и противовоспалительной функцией. Макрофаги синтезируют различные компоненты комплемента, а также протеины, обладающие свертывающей и фибринолитической активностью.

**Эозинофилы** являются отрицательными модуляторами воспаления. Они содержат гистаминазу, кининазу, ферменты, расщепляющие лейкотриены C и D (лизофосфалипазу,

арилсульфатазу В, фосфолипазу D), основной щелочной белок, осуществляющий цитотоксическую функцию и нейтрализующий гепарин. Таким образом, ферменты эозинофилов нейтрализуют секреторные продукты тучных клеток, способствуют уничтожению клеточных обломков. Эозинофилы фагоцитируют секреторируемые тучными клетками гранулы и подавляют высвобождение гистамина. Присутствующие в эозинофилах лизофосфолипазы расщепляют частично деградированные фосфолипиды, содержащиеся в мембранах погибших клеток. Высвобождая из фосфолипидов свободные жирные кислоты, лизофосфолипаза способствует увеличению внутриклеточного количества арахидоновой кислоты, используемой для синтеза простагландинов и лейкотриенов.

**Тучные клетки и базофилы** секретируют гистамин, серотонин, гепарин, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, протеолитические ферменты, протеазу, превращающую кининоген в кинин, а также пероксидазу, супероксид-анион и пероксид водорода.

**Тромбоциты** секретируют факторы роста и свертывания крови, вазоактивные амины и липидные медиаторы, нейтральные и кислые гидролазы.

**Производные комплемента** являются наиболее важными из гуморальных медиаторов воспаления. Среди почти 20 различных белков, образующихся при активации комплемента, непосредственное отношение к воспалению имеют его фрагменты C5a, C3a, C3b и комплекс C5b-C9. Компоненты C5a и C3a являются медиаторами острого воспаления и анафилатоксинами (т.е. стимуляторами высвобождения гистамина из тучных клеток), таким образом, они повышают проницаемость капилляров как прямо, так и опосредованно через увеличение продукции гистамина. C5a и C3a образуются в плазме и тканевой жидкости под влиянием карбоксипептидазы и повышают проницаемость посткапиллярных венул.

Одним из основных клеточных медиаторов воспаления является **гистамин**. Он содержится в гранулах тканевых базофилов (тучные клетки) в комплексе с гепарином и химазой в неактивной форме. В свободном состоянии он вызывает дилатацию мелких сосудов (капилляры, венулы), увеличивает проницаемость сосудистой стенки. В малых дозах гистамин расширяет артериолы,

в больших – суживает вены. Выброс гистамина осуществляется вместе с выбросом всех или части гранул тканевых базофилов при их дегрануляции. Этому может способствовать воздействие тепла, ионизирующего или ультрафиолетового излучения, растворов солей, кислот, белков, синтетических полимеров и мономеров, поверхностно-активных веществ. Дегрануляция всегда наблюдается при иммунных реакциях, т. е. при воздействии антигена с антителом на поверхности тканевых базофилов.

Другим клеточным медиатором воспаления является **серотонин**. У человека он содержится в тромбоцитах, хромоаффинных клетках слизистой оболочки кишечника, а также в некоторых нервных структурах. Внеклеточный серотонин вызывает повышение проницаемости сосудов.

Роль **гепарина** при воспалении заключается в том, что он препятствует образованию фибрина на эндотелии капилляров, способствует увеличению проницаемости их стенки.

**Цитокины** при воспалении продуцируются главным образом стимулированными моноцитами и макрофагами (монокины), а также нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными и другими клетками. Провоспалительные цитокины повышают сосудистую проницаемость, адгезию и эмиграцию лейкоцитов. Наряду с провоспалительными свойствами цитокины важны и для непосредственной защиты организма, поскольку стимулируют фагоцитоз с участием нейтрофилов и моноцитов. Стимулируя раневое очищение, пролиферацию и дифференцировку клеток, цитокины усиливают репаративные процессы. Наряду с этим они могут регулировать интенсивность и степень тканевой деструкции (деградацию хрящевого матрикса и резорбцию кости) и, таким образом, играть роль в патогенезе заболеваний соединительной ткани, в частности ревматоидного артрита. Действие цитокинов вызывает также ряд метаболических эффектов, лежащих в основе общих проявлений воспаления – лихорадки, сонливости, анорексии, изменения обмена веществ, а также стимуляции гепатоцитов к усиленному синтезу белков острой фазы, активации системы крови и т. д. Цитокины взаимодействуют между собой, с простагландинами, нейропептидами и другими медиаторами.

К медиаторам воспаления относится также ряд **лимфокинов** – полипептидов, продуцируемых стимулированными лимфоцитами. Лимфокины координируют взаимодействие нейтрофилов,

макрофагов и лимфоцитов, регулируя воспалительную реакцию в целом. Описано более десяти различных лимфокинов. При воспалении наибольшее значение имеют три из них: фактор, угнетающий

эмиграцию макрофагов, фактор, активирующий макрофаги, фактор хемотаксиса.

В лейкоцитах и тромбоцитах образуется еще одна группа веществ, играющих важную роль в динамике воспаления. Это простагландины. Источником их образования являются фосфолипиды клеточных мембран. Нарушение строго упорядоченной структуры фосфолипидов в мембране делает их доступными действию фосфолипазы  $A_2$ , в результате чего отщепляется арахидоновая кислота. С нее начинается каскад химических реакций, идущих в двух направлениях. Если на арахидоновую кислоту действует фермент циклооксигеназа, то в итоге образуются простагландины ( $PGE_2$ ,  $PGF_2$ ) или простациклины, если же свою активность проявляет прежде всего липооксигеназа, то получаются лейкотриены. Дальнейшее превращение простагландинов происходит под влиянием тромбоксансинтетазы, в результате чего образуется тромбоксан А. Последний способствует сужению сосудов, агрегации тромбоцитов, тромбозу, отеку и развитию болевого синдрома.

Другой путь биосинтеза простагландинов заключается в том, что под влиянием простациклинсинтетазы образуется простациклин ( $PGI_2$ ). Этот процесс происходит в эндотелиоцитах, где локализуется данный фермент. Простациклин оказывает действие, противоположное тромбоксану: расширяет сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов. Таким образом, арахидоновая кислота является предшественником соединений с противоположными эффектами, причем выбор одного из путей биосинтеза, по-видимому, связан с состоянием эндотелия. В неповрежденных эндотелиальных клетках содержится достаточно простациклинсинтетазы и образуется простациклин. Если же эндотелий поврежден, следствием чего является дефицит фермента, будет образовываться больше тромбоксана 2. Арахидоновый каскад представляет интерес еще и потому, что в ходе его образуются свободные радикалы, которые могут повреждать клеточные мембраны, в том числе и лизосом.

Лейкотриены оказывают хемотаксическое и хемокинетическое (нецеленаправленное движение) действие, повышают проницаемость сосудов, вызывают сокращение гладких мышц, индуцируют образование тромбоксанов.

Модуляторами воспаления являются циклические нуклеотиды. Циклические нуклеотиды амплифицируют эффекты других медиаторов, стимулируют выделение клетками лизосомальных ферментов. Для клеток иммунной системы характерно противоположно направленное действие цАМФ и цГМФ. Так, первый подавляет выделение гистамина и лизосомальных ферментов, а второй, наоборот, способствует.

Кинин-калликреиновая система – группа белков крови, играющих важную роль в воспалении, контроле артериального давления, коагуляции и возникновении болевых ощущений. Важнейшими компонентами данной системы являются брадикинин и каллидин.

Кинин-калликреиновая система состоит из группы высокомолекулярных белков, небольших полипептидов, а также набора активирующих и деактивирующих компоненты системы ферментов. Калликреины – сериновые протеазы, катализирующие образование кининов из кининогенов. Из прекалликреинов получают калликреины, а из кининогенов под действием калликреинов образуются биологически активные пептиды – кинины, например, брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием и понижающий кровяное давление.

Кинин-калликреиновая система участвует в регуляции активности каскадных протеолитических систем плазмы крови: кининогенеза, гемокоагуляции, фибринолиза, комплемента и ренин-ангиотензиновой системы, обеспечивая процессы адаптации и защиты организма. Кинин-калликреиновая система тканей контролирует различные стадии морфогенеза клеток некоторых тканей, реакции иммунного ответа, развитие воспаления, шока различной этиологии, тромбозов, геморрагий, злокачественных новообразований и других патологических состояний.

О существовании кинин-калликреиновой системы было объявлено в 1949 г., когда на Международном конгрессе физиологов в Копенгагене бразильские ученые Роха и Сильва сообщили о новом высокоактивном гипотензивном веществе, которое назвали брадикинин (основной кинин крови). В настоящее

время кинин-калликреиновую систему относят к числу наиболее интенсивно изучаемых гуморальных протеолитических систем организма.

Одной из причин интереса к этой системе является ее полифункциональность вследствие особых свойств калликреина и образование этим ферментом семейства высокоактивных пептидов (кининов), обладающих огромным спектром биологического действия.

Универсальность кинин-калликреиновой системы обусловлена ее тесной связью и общностью компонентов с четырьмя важнейшими гуморальными протеолитическими системами: свертывания, фибринолитической, ренин-ангиотензиновой и системой комплемента. Биохимическим посредником этих систем является калликреин. Калликреин – ключевой компонент кинин-калликреиновой системы, является адаптогеном, повышает резистентность к стрессорным воздействиям. Прекалликреин и калликреин обеспечивают образование брадикинина, который играет важную роль в регуляции гемостаза, водного и электролитного баланса, сокращение гладкой мускулатуры и вазодилатации. Брадикинин является медиатором воспаления и участвует в воспалительном и аллергическом каскадах: активизирует сосудистую проницаемость и активность нейтрофилов, способствует дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина, стимулирует синтез и освобождение простагландинов и фактора некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ), высвобождает ряд интерлейкинов, способствует процессам репарации, обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями; модулирует передачу нервных импульсов в ЦНС и периферической нервной системе, изменяет состояние гематоэнцефалического барьера.

Активация кинин-калликреиновой системы является универсальной реакцией на повреждение, в том числе и структурной дезорганизации клеточных мембран вследствие активации перекисного окисления липидов.

Сывороточные ингибиторы основных протеолитических ферментов крови – тромбина, калликреина, плазмина, не являются строго специфическими, отличаются полифункциональностью и взаимозаменяемостью, при этом они тормозят активность ферментов в разной степени.

Вазоактивные полипептиды образуются в результате каскада биохимических реакций, начинающихся с активации фактора Хагемана. Соприкосновение с поврежденной поверхностью или изменение внутренней среды (температура, рН) приводит к тому, что этот фактор становится активным и действует на находящийся в плазме прекалликреин, превращая его в калликреин. Последний в свою очередь влияет на  $\alpha_2$ -глобулины, отщепляя от них полипептидную цепочку, состоящую из 9 (брадикинин) или 10 аминокислотных остатков (каллидин). Плазменные кинины оказывают непосредственное влияние на тонус и проницаемость сосудистой стенки, вызывая расширение прекапиллярных артериол и увеличивая проницаемость стенки капилляров. Кроме того, они обуславливают типичные для воспаления зуд и боль. Медиаторы калликреин-кининовой системы при воспалении влияют на реологические свойства крови, т.е. на ее способность находиться в жидком и текучем состоянии. Активный фактор Хагемана может инициировать процессы кининообразования, гемокоагуляции и фибринолиза. Выпадение нитей фибрина и образование тромбов в зоне воспаления определенным образом связаны с состоянием калликреин-кининовой системы.

К гуморальным медиаторам воспаления относятся компоненты **комплемента**. Известно, что последний является важным защитным фактором организма, но вместе с этим он может способствовать повреждению собственных тканей, что бывает при воспалении, особенно иммунном. Объясняется это тем, что из 9 компонентов комплемента 3 имеют ближайшее отношение к рассматриваемому процессу. Так, комплемент С5 обладает способностью фиксироваться на сенсibilизированных и несенсibilизированных антителами клетках и разрушать их мембраны. Фрагменты С3а и С5а, а также трехмолекулярный комплекс С567 вызывают хемотаксис лейкоцитов. Наконец, клетки, нагруженные фрагментами С3b, становятся объектом активного фагоцитоза.

Характеристика основных медиаторов воспаления приведена в таблице 7.2.

Таблица 7.2. – Медиаторы воспаления

Название	Оказываемое действие	Происхождение
<i>Клеточные медиаторы</i>		

Гистамин	Местное расширение сосудов, повышение их проницаемости, особенно венул	Гранулы тучных клеток
Серотонин	Спазм посткапиллярных венул, повышение проницаемости стенки сосудов	Тромбоциты, хромаффинные клетки слизистой оболочки пищеварительного тракта
Лизосомальные ферменты	Вторичная альтерация, хемотаксис	Гранулоциты, тканевые базофилы, макрофаги
Катионные белки	Повышение проницаемости стенки сосудов	Нейтрофильные гранулоциты
<i>Продукты расщепления арахидоновой кислоты</i>		
Простагландины (PGE <sub>1</sub> )	Проницаемость сосудов, отек, хемотаксис	Арахидоновая кислота
Тромбоксан (TXA <sub>2</sub> )	Агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция, свертывание крови	Тромбоциты
Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )	Дезагрегация тромбоцитов, расширение сосудов	Эндотелиоциты
Лейкотриены	Хемотаксис, сокращение гладких мышц, отек	Лейкоциты
<i>Гуморальные медиаторы</i>		
Кинины (брадикинин, каллидин)	Расширение капилляров, увеличение проницаемости, боль, зуд	$\alpha_2$ -глобулины крови
Система комплемента (компоненты C3a, C5a)	Хемотаксис, цитолиз	Плазма крови

Вторая стадия воспаления – **экссудация**. Это выход жидкой части крови, электролитов, белков и клеток из сосудов в ткани. Стадия экссудации наступает вслед за повреждением тканей в ответ на действие клеточных и, особенно, гуморальных медиаторов воспаления, образующихся при активации кининовой, комплементарной и свертывающей систем крови. В динамике стадии экссудации различают 2 этапа: плазматическая экссудация и клеточная инфильтрация. Выход лейкоцитов (эмиграция) занимает в этом процессе особое место.

Плазматическая экссудация обусловлена первоначальным расширением сосудов микроциркуляторного русла, усилением притока крови к очагу воспаления, что приводит к повышению гидростатического давления в сосудах. Развивается оксигенация

очага воспаления, в результате чего возникают следующие процессы:

- образование активных форм кислорода;
- приток гуморальных факторов защиты – комплемента, фибронектина, пропердина и др.;
- приток полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов и других клеток крови.

Клеточная инфильтрация – поступление в зону воспаления различных клеток, прежде всего клеток крови, что связано с замедлением кровотока в венах и действием медиаторов воспаления.

При этом развиваются следующие процессы:

- лейкоциты перемещаются на периферию осевого потока крови;
- катионы плазмы крови  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  снимают отрицательный заряд клеток эндотелия и лейкоцитов и лейкоциты прилипают к стенке сосуда (адгезия лейкоцитов);
- возникает краевое состояние лейкоцитов, т. е. остановка их у стенки сосудов.

**Пролиферация и репарация.** На этой стадии постепенно прекращаются деструктивные процессы, которые сменяются созидательными изменениями. Это проявляется размножением клеток и возмещением возникшего ранее дефекта новообразованными клетками. Одновременно идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибированием ферментов, расщеплением и выведением токсических продуктов.

В эту стадию происходят следующие процессы:

- уменьшается объем воспаленной ткани;
- снижается интенсивность эмиграции форменных элементов крови;
- уменьшается количество лейкоцитов в зоне воспаления;
- очаг воспаления постепенно заполняют макрофаги гематогенного происхождения, которые выделяют интерлейкины – хемоаттрактанты для фибробластов и стимулирующие, кроме того, новообразование сосудов;
- в очаге воспаления происходит размножение фибробластов;
- скопление в очаге воспаления клеток иммунной системы – Т- и В-лимфоцитов, плазмоцитов;

- образование воспалительного инфильтрата – скопления указанных клеток при резком уменьшении жидкой части экссудата;
- активация анаболических процессов – интенсивности синтеза ДНК и РНК, основного вещества и фибриллярных структур соединительной ткани;
- «очищение» поля воспаления за счет активации гидролаз лизосом моноцитов, макрофагов, гистиоцитов и других клеток;
- пролиферация эндотелиоцитов сохранившихся сосудов и образование новых сосудов;
- формирование грануляционной ткани после ликвидации некротического детрита.

Активность клеток воспаления тормозится разными механизмами. Что касается ингибиторов, то здесь важную роль играет

$\alpha_2$ -макроглобулин. Этот белок является главным ингибитором кининообразующих ферментов крови и таким образом устраняет их влияние: расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, он ингибирует большинство протеиназ из лейкоцитов (коллагеназу, эластазу) и тем самым предохраняет от разрушения элементы соединительной ткани.

В прекращении деструктивных явлений при воспалении важную роль играет устранение свободных радикалов. Внутри клеток свободные радикалы нейтрализует супероксиддисмутаза, а во внеклеточной среде – церулоплазмин. Изменяются взаимоотношения между клетками. Они перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать другие. Теперь на тот же медиатор клетка может дать совсем другой ответ, потому что на её поверхности изменяется состав рецепторов.

### **Биохимические изменения при воспалении**

Вне зависимости от причин, приводящих к развитию воспаления, и без специального разделения по локализации его в отдельных тканях речь идет о последствиях повреждения клеток. Эти последствия заключаются в высвобождении соединений, ранее находящихся в клетках, в основное вещество соединительной ткани, где содержатся фибриллярные компоненты и практически все белки крови. Следствием этого является усиление микроциркуляции, которое обусловлено действием биогенных аминов и продуктов

распада некоторых тканевых элементов. Одним из первых процессов при этом является высвобождение гистамина и гепарина из гранул тучных клеток. Действие этих соединений проявляется уже через несколько секунд после нанесения повреждения, что подтверждает их предварительный синтез и депонирование. Гистамин приводит к вазодилатации и повышению проницаемости сосудистой стенки. Гепарин связывает основные белки, вышедшие из разрушенных клеток, которые оказывают негативное влияние на структуру клеточных мембран.

Вместе с указанными соединениями высвобождается и серотонин, также оказывающий влияние на сосуды. Одновременно происходит гидролитическое расщепление белков гидролазами, вышедшими из лизосом поврежденных или погибших клеток. Из  $\alpha_2$ -глобулинов крови образуются кинины, которые пролонгируют повышенную проницаемость сосудов. Гистамин и серотонин сравнительно быстро инактивируется и поэтому время их действия ограничено. Повышенная проницаемость капилляров приводит к тому, что в очаг воспаления начинают выходить другие компоненты крови, прежде всего фибриноген и тромбоциты, а затем иммуноглобулины и компоненты комплемента. Фибриноген принимает участие в образовании фибрина, что, с одной стороны, приводит к ограничению очага воспаления, а с другой, способствует агрегации тромбоцитов, полимеризации фибрина и возникновению тромбов. Следствием тромбоза являются нарушения микроциркуляции с последующей гипоксией, что приводит к дальнейшим повреждениям клеток в очаге воспаления. Метаболическим результатам этого является изменение аэробного метаболизма клеток на анаэробный, повышенная выработка лактата и снижение значения pH. Тромбоциты активируются, взаимодействуя с молекулами коллагена, выделяют новые порции серотонина.

Из арахидоновой кислоты, образующейся при гидролизе фосфолипидов цитоплазматических мембран, синтезируются простагландины, которые в дальнейшем регулируют течение воспалительной реакции. Они повышают проницаемость стенок сосудов и чувствительность болевых рецепторов. При длительном течении воспалительного процесса макрофаги продуцируют простагландины, которые способны целенаправленно ингибировать

синтез некоторых медиаторов.

Вместе с высокомолекулярными компонентами плазмы крови в очаг воспаления поступают вода, ионы, глюкоза и другие низкомолекулярные соединения. Вода обычно находится в динамическом равновесии с элементами соединительной ткани и её перемещение происходит обычно быстро и всегда обратимо. При воспалении необходимо учитывать дезинтеграцию высокомолекулярных компонентов основного вещества соединительной ткани, с повышением осмотического давления в этом пространстве и перемещением воды, приводящим к образованию воспалительного отека. Длительность существования отека зависит от устранения причин воспаления. В той или иной степени вода, накапливающаяся в очаге воспаления, уменьшает концентрацию соединений, обладающих повреждающим действием, и тем самым снижает интенсивность этого действия. Вместе с водой в очаг воспаления проникают белки, являющиеся ингибиторами гидролаз, прежде всего это  $\alpha_1$ -антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин. В плазме крови их количество при воспалении увеличивается.

Кроме ингибиторов протеаз, из плазмы в очаг воспаления выходят и молекулы иммуноглобулинов, которые обуславливают протекание в нем иммунных реакций. При микробных инфекциях, да и при других условиях, их эффект связан с действием комплемента, лизирующим чужеродные клетки.

Затем в очаг воспаления активно (хемотаксически) проникают нейтрофильные лейкоциты и макрофаги (для каждого из них существуют различные хемотаксические факторы). Порядок действия этих клеток определяется величиной рН очага воспаления. При низких значениях рН (в начале воспаления) преобладают нейтрофилы, а макрофаги приходят в зону воспаления только когда значения рН смещаются до нейтральных. Они синтезируют ферменты, разрушающие структуры, находящиеся в зоне воспаления (колагеназа – коллаген, эластаза – эластин, гиалуронидаза – основное вещество соединительной ткани, активатор пламина – фибрин и т. д.), и тем самым облегчают для себя подход к клеткам или их ферментам, которые должны быть фагоцитированы. Фагоцитоз и разрушение фагоцитированных структур является главными функциями макрофагов. Они

освобождают область воспаления от продуктов распада клеток, что является основной предпосылкой для развития следующей фазы воспаления – пролиферации.

При воспалении метаболизм изменяется не только в зоне повреждения, но и в других органах и тканях. В свою очередь, общие изменения отражаются на течении воспалительного процесса в очаге. Главным органом, реагирующим на повреждение тканей с помощью производимых в нем на экспорт продуктов, является печень. Белки, синтезирующиеся в печени и выводящиеся в кровоток, определяют в известной степени течение воспалительного процесса (фибриноген, кинины, компоненты комплемента). Появление некоторых из них или изменение их содержания в кровотоке рассматривается как указание на наличие очага воспаления в организме. Это и обусловило их общее название – белки острой фазы (реактанты острой фазы).

### **Белки острой фазы**

Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в совокупности реакции воспалительного ответа организма на повреждение. Белки острой фазы синтезируются в печени, их концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что и определяет ценность этих тестов для клинической лабораторной диагностики.

Белки острой фазы – маркеры повреждения и воспаления. К ним относятся белки, представляющие различные функциональные системы:

1. Белки с иммуномодулирующими свойствами – С-реактивный белок (СРБ),  $\alpha$ 1-гликопротеин (орозомукоид).
2. Ингибиторы протеаз ( $\alpha$ 1-антитрипсин, антихимотрипсин).
3. Белки свертывания крови (фибриноген, фактор VIII).
4. Белки системы комплемента (С3, С4).
5. Транспортные белки (гаптоглобин, ферритин, церулоплазмин).

**С-реактивный белок.** В условиях нормы содержится в количестве, составляющем менее 0,01 г/л в плазме, мигрирует при электрофорезе с  $\beta$ -глобулинами. Концентрация С-реактивного белка во время воспаления быстро увеличивается в 20 и более раз, достигая максимума через 50 часов. С-реактивный белок

синтезируется гепатоцитами.

**Кислый  $\alpha_1$ -гликопротеин** (орозомукоид) – один из главных компонентов мукопротеидной фракции крови. В физиологических условиях его концентрация в крови составляет 0,2-0,4 г/л. Эта концентрация быстро увеличивается (в течение нескольких часов после начала воспаления) и достигает максимума на 2-3-й день. Кислый  $\alpha_1$ -гликопротеин синтезируется гепатоцитами и на его повышенный синтез во время воспаления оказывает влияние альтерация ткани. Повышенное содержание этого белка в крови отмечается в течение всего времени повреждения, как бы длительно оно ни было. Пусковой механизм синтеза  $\alpha_1$ -гликопротеина на молекулярном уровне неизвестен. Разрушение его также происходит в печени путем отщепления концевой сиаловой кислоты. Биологическая функция этого белка не установлена, хотя экспериментально показана его способность в зоне воспаления внесосудисто связываться с молекулами тропоколлагена и способствовать тем самым фибриллогенезу. На более поздних стадиях воспаления эту функцию принимают на себя гликопротеины, синтезируемые фибробластами.

**$\alpha_1$ -Антитрипсин.** Это  $\alpha_1$ -гликопротеин с молекулярной массой 50000 дальтон, содержащий 12 % углеводов. Концентрация его в норме в плазме крови составляет 2-4 г/л, синтезируется гепатоцитами. При воспалительном процессе синтез быстро нарастает и достигает максимума за 2-3 дня. Главное свойство антитрипсина – способность ингибировать протеазы путем образования стехиометрических комплексов (1:1). Наиболее активен по отношению к трипсину, химотрипсину, плазмину, тромбину и протеазам, высвобождающимся при распаде лейкоцитов или чужеродных клеток. На его долю приходится около 88% всей антитрипсиновой активности крови.

С клинической точки зрения представляет интерес классификация белков острой фазы по степени увеличения их концентрации. По этому признаку выделяют:

1. Главные реактанты острой фазы – их концентрация увеличивается в 100-1000 раз в течение 6-12 часов:

- С-реактивный белок;
- амилоидный белок А сыворотки крови.

2. Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение

24 часов:

- орозомукоид;
- $\alpha_1$ -антитрипсин;
- гаптоглобин;
- фибриноген.

3. Незначительное увеличение концентрации (на 20-60%) в течение 48 часов:

- церулоплазмин;
- компонент комплемента С3;
- компонент комплемента С4.

Белки острой фазы – это функционально различные белки отличающиеся по своим антигенным свойствам. Общим свойством для всех белков острой фазы является их синтез гепатоцитами и сходная динамика их концентрации в крови – она, в определенной мере, обратна динамике концентрации альбумина. Количественный анализ показал, что подъем концентрации реактантов острой фазы на ранней стадии воспаления соответствует снижению концентрации альбумина. Если количество реактантов острой фазы увеличивается, повышается и онкотическое давление плазмы, что приводит к снижению синтеза и количества альбумина в сыворотке в пропорциональных соотношениях.

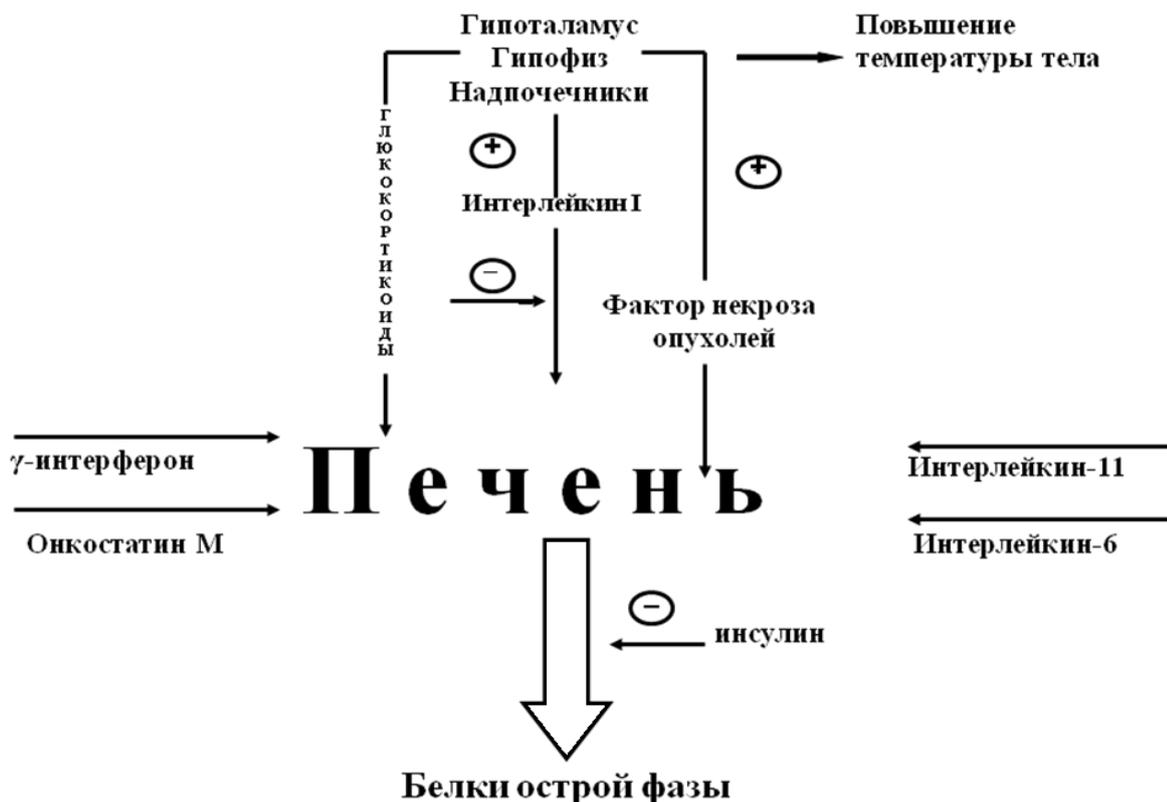
### **Регуляция и контроль синтеза белков острой фазы**

Развитие острой фазы воспалительного ответа инициируется и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды. Некоторые из них выделяются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами и другими клетками и могут оказывать как местное, так и общее воздействие. Наиболее важные растворимые факторы, регулирующие синтез белков острой фазы в печени, показаны на рис. 2. Условно их можно разделить на 4 группы:

1. ИЛ-6, сходные с ним по действию (ИЛ-1 $\beta$ , онкостатин М, др.).
2. ИЛ-1, сходные с ним по действию (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1Р, факторы некроза опухолей ФНО-ОС и ФНО-Р).
3. Глюкокортикоиды.
4. Факторы роста, к числу которых относятся инсулин, факторы роста гепатоцитов, фибробластов, тромбоцитов.

Регуляция синтеза белков ОФ не является универсальной. Это

сложный многофакторный механизм, отдельный для каждого белка. Каждый из цитокинов выполняет уникальную, независимую функцию. В общих чертах можно представить, что цитокины действуют как первичные стимуляторы генной экспрессии, глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов.



**Рисунок 7.3. – Схема регуляции синтеза белков острой фазы в печени**

Как правило, концентрация белков острой фазы увеличивается в течение первых 24-28 часов. Классически острая фаза длится несколько дней, что указывает на защитную, гомеостатическую природу этого важного ответа. Однако нормальный цикл может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов или при нарушении механизмов контроля и регуляции. Окончательно неизвестно, какое контрольное звено является критическим для перехода острофазного ответа в хроническую фазу воспаления. Но безусловно ясно, что при нарушении механизмов регуляции острой фазы повреждение тканей может продолжаться и привести к развитию последующих осложнений, например, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней накопления, таких как

реактивный амилоидоз.

## ГЛАВА 8

### **БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

Канцерогенез – это процесс развития опухолей любого типа. Он характеризуется бесконтрольным делением клеток, нарушением их дифференцировки, а также их морфологической, функциональной и биохимической нетипичностью. Клетки в результате этого процесса перестают адекватно реагировать на сигналы, регулирующие гомеостаз организма, и приобретают способность к автономному росту, инвазии в окружающие ткани и метастазированию. Метастазы – это новые очаги опухолевого процесса, которые образуются опухолевыми клетками, разносящимися по организму гематогенным или лимфогенным путем. Метастазирование – наиболее опасное свойство опухолевых клеток и признак злокачественности опухоли.

#### **Общая характеристика опухолевых клеток**

Опухолевые клетки характеризуются неконтролируемым и инвазивным ростом, а также способностью к метастазированию.

Возникновение опухоли из отдельных клеток происходит благодаря некоторым свойствам трансформированных клеток. Они способны расти при низкой концентрации компонентов сыворотки крови, легко извлекать необходимые соединения из среды, переносить гипоксию, у них отсутствует контактное ингибирование роста. Они выделяют в среду ферменты, способствующие внедрению в ткани (например, катепсин С и активатор плазминогена), вырабатывают фактор, ускоряющий васкуляризацию. При изучении биохимических изменений в культивируемых клетках, подвергшихся злокачественному перерождению, был выявлен ряд биохимических особенностей раковых клеток.

#### **Биохимические особенности опухолевых клеток**

1. Активный синтез ДНК и РНК.
2. Увеличенная скорость гликолиза и наработки лактата.
3. Изменения мембранной проницаемости и поверхностного заряда мембраны.
4. Изменения состава и структуры олигосахаридных цепей

гликопротеинов и гликолипидов плазматической мембраны.

5. Повышение активности рибонуклеотидредуктазы и торможение катаболизма пиримидинов.

6. Секреция протеаз, коллагеназ и гликозидаз, разрушающих компоненты межклеточного матрикса и способствующих инвазии опухоли в соседние ткани.

7. Изменения спектра изоферментов в сторону фетальных форм, синтез фетальных белков (раково-эмбриональный антиген,  $\alpha$ -фетопротеин).

8. Утрата одних антигенов и появление новых.

9. Синтез и секреция ряда гормонов и ростовых факторов.

Изменение метаболизма опухолевых клеток является следствием нарушения в них регуляторных процессов и проявляется интенсивным клеточным делением и ростом. Это связано с ускорением синтеза нуклеиновых кислот и белков при одновременной утрате функций, свойственных исходной ткани.

**Особенности углеводного обмена в опухолевых клетках.**

Для опухолевых клеток более типичен гликолиз – расщепление глюкозы до лактата – даже в присутствии кислорода. Характерная для многих опухолей повышенная продукция лактата названа «эффектом Варбурга» в честь немецкого биохимика, обнаружившего это явление. Недостаток АТФ, связанный с нарушением окислительного декарбоксилирования пирувата (превращения пирувата в ацетил-КоА), компенсируется ускорением распада глюкозы. Поэтому опухолевые клетки потребляют глюкозу во много раз активнее, чем нормальные. Причиной избыточной активации гликолиза и торможения аэробного распада глюкозы считают дефицит кофермента А и тиаминдифосфата, а также малое количество митохондрий в опухолевых клетках.

Опухолевые клетки, как правило, испытывают гипоксию, так как рост опухоли опережает рост питающих ее сосудов. Можно утверждать, что гликолиз в опухолевых клетках служит основным источником энергии. При этом общая продукция АТФ по сравнению со здоровой клеткой в опухолевой снижена. Более эффективным гликолиз становится благодаря действию индуцированного гипоксией транскрипционного фактора HIF-1. При недостатке кислорода этот фактор усиливает экспрессию большинства ферментов гликолиза и переносчиков глюкозы ГЛЮТ1 и ГЛЮТ3. Кроме того, HIF-1 усиливает рост опухоли за

счет экспрессии ангиогенных факторов, стимулирующих рост сосудов.

Активация гликолиза сопровождается быстрым превращением глюкозы по пентозофосфатному пути, что дает повышенное количество рибозо-5-фосфата как ключевого продукта, необходимого для ускоренного синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот соответственно.

Содержание гликогена в опухолевых тканях падает, как и во всех быстро растущих тканях. Скорость глюконеогенеза отстает от скорости гликолиза. Однако она заметно выше, чем в нормальных клетках. Основные субстраты глюконеогенеза – продукты превращения гликогенных аминокислот. Глюконеогенез из лактата как энергетически менее выгодный процесс протекает гораздо медленнее.

**Особенности обмена нуклеиновых кислот и нуклеотидов в опухолевых клетках.** Одним из первых проявлений злокачественной трансформации клеток является экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма нуклеиновых кислот. В результате активность анаболических процессов растет, а катаболических – падает. Это и приводит к накоплению нуклеиновых кислот, сопровождающему злокачественный рост.

**Особенности белкового обмена в опухолевых клетках.** Синтез белков в опухолевых клетках усиливается. Особенно это касается ядерных белков гистоновой и негистоновой природы. Предположительно, возможность ускоренного синтеза белков связана с нарушением транспортной функции мембран, проявляющимся их повышенной проницаемостью для ключевых субстратов синтеза белка. Опухолевые клетки, интенсивно синтезирующие белки, извлекают необходимые аминокислоты из крови, угнетая тем самым синтез белка в здоровых клетках. Это ведёт к отрицательному азотистому балансу, быстрому снижению массы тела и развитию кахексии. Развитию кахексии способствуют также продуцируемые опухолевыми клетками пептиды, которые вызывают анорексию.

В белковом спектре сыворотки крови также происходит ряд изменений: снижается концентрация сывороточного альбумина, во фракциях  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -глобулинов повышается уровень гликопротеинов (в частности, за счет возрастания количества кислого

$\alpha_1$ -гликопротеина,  $\alpha_1$ -антитрипсина, церулоплазмина и трансферрина). Следует отметить, что содержание вышеназванных белков увеличивается и при воспалительных процессах. Появление этих индикаторов воспалительного процесса можно объяснить следующим образом:

1) компенсаторная реакция на рост уровня лизосомальных протеаз, высвобождающихся из опухолевых клеток при их распаде,  
2) вокруг опухоли идет процесс воспалительной пролиферации, которая сопровождается ростом уровня  $\alpha_1$ -гликопротеинов, участвующих в формировании фибрилл коллагена.

Таким образом, изменения белкового спектра сыворотки крови, характерные для опухолевого роста являются неспецифичными и представляют собой лишь реакцию на альтерацию клеток. Однако если удастся исключить наличие воспалительного процесса неопухолевого происхождения, эти сдвиги в белковом спектре сыворотки крови становятся важным диагностическим признаком опухолевого роста.

Процесс злокачественного роста сопровождается появлением белков, синтез которых обычно прекращается в процессе онтогенеза. К числу таких белков, определение которых может использоваться в диагностике опухолей, относятся  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -фетопротеины, а также раковоэмбриональный антиген.

### **Факторы риска развития опухоли**

**Возраст:** опухоль может развиваться в любом возрасте, однако считается, что наиболее часто это происходит у лиц старше 55 лет. Вместе с тем определенные виды рака, такие как ретинобластома, нейробластома более характерны для детей младше 15 лет.

**Наследственность** играет важную роль в канцерогенезе. Ряд предраковых состояний наследуется. Например, предрасположенность к ретинобластоме наследуется как аутосомный доминантный признак и около 40% случаев этого заболевания являются семейными, а нестабильность хромосомной ДНК, которая обусловлена дефектами систем репарации ДНК, может наследоваться как аутосомный рецессивный признак.

**Факторы окружающей среды.** Статистика показывает, что около 80% случаев рака у человека вызваны влиянием факторов

окружающей среды. Такими факторами являются стиль жизни, особенности питания, контакт с химическими веществами, прием определённых лекарственных препаратов, а также заболевания, увеличивающие риск развития опухолей (табл. 8.1).

Агенты, стимулирующие возникновение опухоли, называют канцерогенами. Их можно разделить на 3 основные группы: физические (излучения), химические и биологические.

Таблица 8.1. – Факторы окружающей среды, способствующие развитию рака

Фактор	Пример
Образ жизни	Курение
Характер питания	Продукты могут быть загрязнены плесневыми грибами рода <i>Aspergillus</i> , которые продуцируют канцерогенный афлатоксин В <sub>1</sub>
Производственные факторы	Асбест, бензпирен, нафтиламины, бериллий
Ятрогенные факторы	Ряд лекарственных препаратов (алкилирующие агенты, антибиотики) взаимодействуют с ДНК и могут проявлять канцерогенные эффекты
Заболевания, увеличивающие риск развития опухолей	Цирроз печени, язвенный колит, лейкоплакия

### Физический канцерогенез

Канцерогенными могут быть различные типы излучений: ультрафиолетовое, рентгеновское и  $\gamma$ -излучение. Они способны повреждать ДНК как в результате прямого воздействия, так и опосредованно. Прямое воздействие излучений ведет к появлению в ДНК апуриновых и апиридиновых участков, одно- и двухцепочечных разрывов или сшивок. Ультрафиолетовое облучение может приводить к образованию тиминовых димеров. Помимо прямых эффектов, рентгеновское и  $\gamma$ -излучения индуцируют образование в тканях свободных радикалов (супероксидного, гидроксильного и др.), которые, в свою очередь, способны воздействовать на ДНК и другие макромолекулы и вызывать повреждения клеток.

Корпускулярные излучения ( $\alpha$ -частицы, нейтроны) обладают более мощным канцерогенным действием, чем электромагнитные.

### Химический канцерогенез

Канцерогенным действием на организм человека обладает целый ряд веществ. Информация об основных группах химических

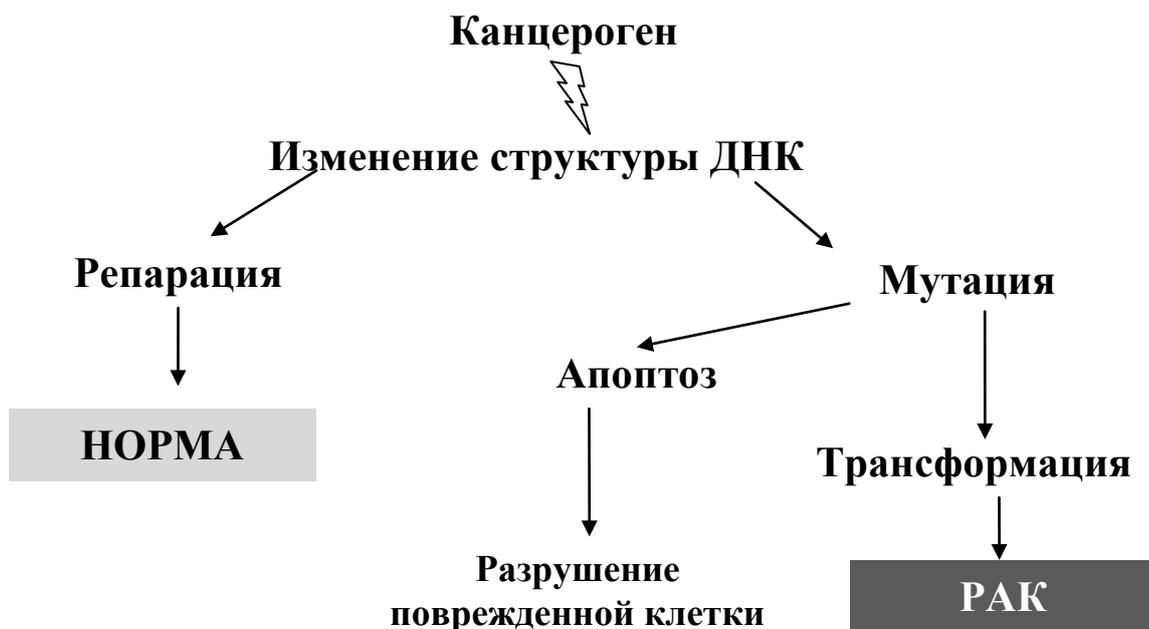
канцерогенов представлена в таблице 8.2.

Некоторые из химических канцерогенов (например, алкилирующие агенты) способны оказывать прямое действие на геном. Однако большинство являются так называемыми **проканцерогенами** – соединениями, непосредственно не взаимодействующими с генетическим аппаратом клеток, которые уже в организме превращаются в канцерогенные вещества. Такое превращение называют метаболической активацией. Она происходит с участием ферментов микросомального окисления, которые в популяции человека достаточно полиморфны. Ряд их изоформ имеют низкую активность, поэтому у некоторых индивидуумов проканцерогены медленнее подвергаются превращениям и выводятся из организма, так и не успев превратиться в канцерогены. Этим объясняется различная чувствительность людей к канцерогенам.

Таблица 8.2. – Основные химические канцерогены

Группа веществ	Представители группы
Полициклические ароматические углеводороды	<i>Бензопирен, диметилбензантрацен</i>
Ароматические амины	<i>2-Ацетиламинофлуорен, β-нафтиламин (анилин)</i>
Нитрозамины	<i>Диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин</i>
Алкилирующие агенты	<i>Циклофосфамид, диэтилстильбэстрол</i>
Природные вещества	<i>Дактиномицин, афлатоксин В<sub>1</sub></i>
Неорганические вещества	<i>Хром, бериллий, свинец, кадмий</i>

Основной и наиболее важной мишенью для химического канцерогенеза является молекула ДНК. Воздействие канцерогенов на клетку может иметь разные последствия (рис. 8.1).



**Рисунок 8.1. – Последствия воздействия канцерогенов на клетку**

Стоит отметить, что особенно опасными в плане последующей трансформации клеток являются изменения структуры ДНК в протоонкогенах и рецессивных онкогенах, поскольку продукты именно этих генов регулируют нормальный рост и дифференцировку клеток.

### **Вирусный канцерогенез**

Биологическими факторами, способствующими трансформации клеток, являются ДНК и РНК вирусов. Первоначально вирусный канцерогенез был описан только у птиц и животных, впоследствии были получены и данные об участии вирусов в развитии ряда опухолей человека. Сведения о некоторых онкогенных вирусах приведены в таблице 8.3.

**Таблица 8.3. – Онкогенные вирусы**

Род	Представители	Опухоль человека
<i>ДНК-содержащие вирусы</i>		
Паповавирус	Вирус папилломы человека, полиомы, SV 40	Рак кожи и гениталий
Аденовирус	Аденовирус 12, 18 и 31	–
Гепаднавирус	Вирус гепатита В	Карцинома печени
Герпесвирус	Вирус Эпштейна-Барр	Лимфома Бёркита
<i>РНК-содержащие вирусы</i>		
Ретровирус	Вирус Т-клеточной лейкемии	Т-клеточная лейкемия

**Механизм действия ДНК-содержащих вирусов** заключается в способности вирусной ДНК образовывать стабильные ассоциации с геномом клетки-хозяина. При этом интегрированный вирус не способен завершить свой репродуктивный цикл. На трансформацию клеток оказывают влияние те гены вируса, которые на ранних стадиях его жизненного цикла успели транскрибироваться.

Эти гены производят специфические белки, которые воздействуют на ядро и нарушают нормальную регуляцию клеточного роста.

**РНК-содержащие вирусы.** Все онкогенные РНК-содержащие вирусы являются ретровирусами. Попадая в клетку человека, они синтезируют ДНК с помощью обратной транскриптазы, а затем полностью или частично включают её в геном хозяина в виде латентного вируса (провируса). Ретровирусы делятся на быстро и медленно трансформирующие. Первая группа содержит трансформирующие последовательности, которые называют вирусными

онкогенами. Вторая группа таких последовательностей не содержит, а трансформацию вызывает по механизму инсерционного (вставочного) мутагенеза.

### **Основные механизмы канцерогенеза**

Существует несколько основных теорий, объясняющих патогенез рака.

*Мутационная теория* канцерогенеза, которая объясняет развитие опухолевого процесса как следствие мутации. Канцерогенные вещества и излучения вызывают мутационный процесс – изменяется геном, изменяется структура клеток, идет малигнизация.

*Эпигеномная теория* канцерогенеза. Наследственные структуры не изменяются, но нарушается функция генома. В основе эпигеномного механизма лежит дерепрессия в норме неактивных генов и депрессия активных генов. Основой опухолевого процесса по этой теории является дерепрессия древних генов.

*Вирусная теория.* Вирусы длительно могут персистировать в клетках, находясь в латентном состоянии. Под действием

канцерогенов, физических факторов происходит их активация. Вирус встраивается в клеточный геном, внося дополнительную информацию в клетку, вызывая нарушение генома и нарушение жизнедеятельности клетки.

### **Концепция онкогенов**

Все эти теории легли в основу современной концепции онкогенов. **Онкогенами** называют гены, которые способствуют развитию опухолевого процесса. По происхождению выделяют вирусные и клеточные онкогены. Онкогены – это структурные гены, кодирующие белки. В норме они неактивны, репрессированы, поэтому их называют **протоонкогенами**. При определенных условиях происходит активация (экспрессия) онкогенов, синтезируются онкобелки, которые осуществляют процесс превращения нормальной клетки в опухолевую.

К протоонкогенам относятся гены, кодирующие белки, которые играют центральную роль в регуляции роста и развития организма (факторы роста, их рецепторы, транскрипционные факторы и белки, участвующие в трансдукции сигналов). Обозначаются онкогены кодом из трёх строчных латинских букв, за которым может следовать буква или цифра (*ras*, *erbA*, *bcl 1*). Для обозначения вирусных онкогенов перед названием добавляют букву *v* (*v-onc*), для клеточных – *c* (*c-onc*).

К настоящему времени известно как минимум пять механизмов, ведущих к нарушению структуры и экспрессии протоонкогенов и превращающих их в онкогены, которые и вызывают перерождение клеток.

### **Механизмы активации онкогенов**

**Точечная мутация.** Протоонкоген может превратиться в онкоген в результате замены только одной пары нуклеотидов в ДНК, что в итоге ведет к замене аминокислоты в кодируемом белке и изменению свойств этого белка.

**Амплификация генов** представляет собой множественные повторы участков генетического материала. В этом случае увеличение количества онкобелков способствует превращению опухолевой клетки в злокачественную.

**Инсерция (вставка) промотора.** кДНК некоторых ретровирусов, встраиваясь в геном хозяина, способна действовать как промотор и запускать транскрипцию онкогена.

**Инсерция энхансера.** При реализации этого механизма кДНК

вируса встраивается за геном и может действовать как энхансер – регуляторный элемент, вызывающий активацию вышерасположенного онкогена и его транскрипцию.

**Транслокации** являются одним из видов хромосомных мутаций, при которых части одной хромосомы перемещаются на другую. Такое перемещение ведет к активации онкогенов.

Более половины онкогенов кодируют тирозиновые протеинкиназы. Эти ферменты катализируют перенос фосфатной группы на остатки тирозина в молекуле белка. Остальные несут информацию об укороченном факторе роста тромбоцитов, укороченном эпидермальном факторе роста и его рецепторе, ДНК-связывающих, ГТФ-связывающих и ряде других регуляторных белков. Стоит отметить, что некоторые белки организма также проявляют активность тирозиновых протеинкиназ, но она очень низка. Соответственно и количество фосфотирозина в нормальных клетках очень мало (не более 1% от всех фосфорилированных аминокислот). При опухолевом перерождении ткани активность тирозиновых протеинкиназ существенно возрастает, и количество фосфотирозина в составе белков заметно увеличивается.

Наряду с онкогенами существует и другой класс генов – антипролиферативные гены (или **гены-супрессоры опухолей**). Такими генами являются *rb1*, *p53*, *p21*, *p16* и ряд других. Их функция заключается в подавлении клеточной пролиферации, механизм их действия пока недостаточно ясен. Известно, что продукты данных генов являются ядерными белками, поэтому могут действовать как репрессоры синтеза ДНК и таким образом влиять на экспрессию других генов. Мутации, происходящие в генах-супрессорах опухолей, ведут к неконтролируемой пролиферации клеток.

### **Апоптоз, его биологическая роль и механизмы**

Апоптоз или программированная гибель клетки – это механизм, запускающий суицидальную гибель клетки с одновременным уменьшением количества сигналов, обеспечивающих её выживание. Апоптоз запускается либо в том случае, когда клетка не должна работать в организме человека, либо, когда она становится опасной для его здоровья. Развитие апоптоза могут стимулировать как внутренние, так и внешние факторы: активация специфических рецепторов, рентгеновское излучение, химиотерапевтические препараты, снижение концентрации

факторов роста. Во всех случаях программа апоптоза в клетке включается вследствие двух основных причин:

- 1) неудовлетворительное состояние самой клетки;
- 2) негативная внеклеточная сигнализация, передающаяся через специальные рецепторы.

Важную роль в развитии апоптоза играют каспазы, или цистеинзависимые аспартат-специфичные протеазы. В зависимости от функциональной нагрузки они классифицируются на инициаторы и эффекторы апоптоза. Каспазы-активаторы апоптоза стимулируют процессы аутокатализа, чем обеспечивают связь между сигналами гибели клетки и каспазной активацией. Каспазы-эффекторы апоптоза активируют протеазный каскад и являются пусковыми стимулами для каспаз-инициаторов апоптоза. Каспазы-эффекторы вовлечены в процессы разрушения клеточных субстратов.

Нарушение механизмов апоптоза может вести к возникновению рака. Кроме того, опухолевые клетки обладают способностью избегать запрограммированной гибели.

### **Биохимическая диагностика рака**

В конце XIX века в моче пациентов со множественной миеломой были обнаружены специфические белки, получившие название «белки Бенс-Джонса», спустя 80 лет в крови пациентов с гепатомой был открыт  $\alpha$ -фетопротеин. Эти исследования положили начало изучению факторов, ассоциированных с ростом злокачественных опухолей, и привели к обнаружению целого ряда соединений, получивших название «опухолевые маркеры». К онкомаркерам относят вещества различной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты, концентрация которых коррелирует с массой опухоли, её пролиферативной активностью, а в некоторых случаях – со степенью злокачественности новообразования. Их определение используют для диагностики опухолей.

## ГЛАВА 9

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Биохимическая подготовка студентов-медиков предполагает овладение ими знаниями нормальной и патологической биохимии, клинической биохимии – дисциплин, являющихся основными разделами медицинской биохимии.

**Патологическая биохимия** – это преимущественно экспериментально-теоретическая наука, которая с помощью биохимических методов на уровне молекул, клеточных органелл, клеток и органов, организма в целом изучает этиологию, патогенез, течение заболевания, особенности процесса выздоровления и реабилитации.

Патологическая биохимия обосновывает свои выводы на результатах модельных экспериментов на животных и клинко-экспериментальных исследований.

Задачи патологической биохимии включают:

- исследование химического состава организма, органов, клеток, субклеточных структур в условиях патологии;
- изучение изменений отдельных компонентов организма в течение болезни, качественную и количественную оценку отклонений от нормальных метаболических путей при заболеваниях;
- разработку биохимических показателей, характеризующих состояние здоровья или болезни;
- установление специфических признаков для выявления факторов риска, постановка точного диагноза, целенаправленного лечения, для выработки критериев контроля над течением заболевания, реконвалесценции и реабилитации.

Изучение биохимических основ заболеваний позволяет обосновать тактику обследования и лечения пациента.

**Клиническая биохимия** – это клинко-диагностическая наука, в задачи которой входят разработка и использование стандартных методов диагностики, контроля над течением заболевания с позиции биохимии.

Клиническая биохимия позволяет существенно облегчить научно-обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и

методов предупреждения заболевания. Она также изучает тактику и методологию биохимических исследований, то есть позволяет ответить на вопросы: что исследовать? Зачем? О чем говорят полученные результаты?

### **Биохимические основы патологических состояний**

Патологическая биохимия исходит из положения, что все заболевания имеют биохимическую основу и являются проявлением нарушений:

- в структуре молекул;
- в ходе химических реакций и процессов.

Необходимо учитывать, что не любые изменения в первичной структуре молекул и не любые частичные изменения в механизме превращения тех или иных веществ обязательно вызовут нарушения процессов жизнедеятельности.

В то же время любые нарушения нормальных функций организма обязательно в своей основе имеют нарушения процессов обмена на молекулярном уровне. Нет болезней молекул, а есть патологические состояния организма, выражающиеся в нарушении функций отдельных органов или целого организма.

К основным положениям, которые позволяют рассматривать заболевание с биохимических позиций, относятся следующие:

1. Многие болезни детерминированы генетически.
2. Все классы биомолекул, найденные в клетке, могут изменять свою структуру, функцию или количество при том или ином заболевании; биомолекулы могут вовлекаться в процесс первично или вторично.
3. Заболевания могут вызываться дефицитом или избытком определенных молекул (витаминов, гормонов).

4. Различные биохимические механизмы могут приводить к сходным патологическим, клиническим и лабораторным проявлениям.

Большинство факторов, ответственных за развитие заболеваний у людей, представлены в таблице 9.1.

Каждый из этих факторов вызывает развитие одной или нескольких «критических» химических реакций, образование «критических» молекул в организме.

У организма имеется ограниченный набор процессов реагирования на патогенные факторы. Эти процессы реагирования можно назвать патологическими. К ним относят: воспаление

(острое и хроническое), склероз, фиброз, дегенерацию, гипертрофию и атрофию органа, неоплазию, смерть клетки, образование камней и др.

Таблица 9.1. – Основные причины заболеваний

Физические агенты:	механическая травма, экстремальная температура, внезапные изменения в атмосферном давлении, радиация, электрический ток
Химические агенты и препараты:	токсические вещества, терапевтические препараты и т. д.
Биологические агенты:	вирусы, риккетсии, бактерии, грибы, высшие формы паразитов
Кислородная недостаточность:	прекращение доступа крови, снижение кислородопереносящей емкости крови, отравление окислительных ферментов
Иммунологические реакции:	анафилаксия, аутоиммунные заболевания
Пищевой дисбаланс:	дефицит или избыток нутриентов
Эндокринный дисбаланс:	гормональный дефицит, гормональный избыток
Генетические причины	

При переходе от состояния здоровья к состоянию болезни редко происходят резкие изменения в системах организма. Зачастую такие резкие переходы связаны с действием экстремальных патогенных факторов.

В развитии заболевания выделяют несколько стадий: преморбидную, стадию клинических симптомов, стадию выраженной болезни, стадию выздоровления.

При патологии наблюдаются изменения, вызванные как самим патологическим процессом, так и возникающими метаболическими нарушениями. Эти изменения отражаются в биохимических показателях, которые могут увеличиваться или снижаться, появляться или исчезать, может изменяться динамика роста или снижения того или иного показателя.

Назначение и трактовка результатов биохимических исследований – это неотъемлемая составная часть врачебной деятельности.

### **Биохимические исследования в клинике**

Клинические биохимические тесты составляют свыше одной трети всех лабораторных клинических исследований.

Чаще всего биохимические лаборатории выполняют «**базальные**», или «**основные**», **исследования** – наиболее часто требуемые врачами тесты, диагностически значимые у многих пациентов. Распространенными являются определенные комбинации биохимических исследований (мочевина и электролиты, тесты функции печени, газы крови).

Не каждая лаборатория оборудована для выполнения всех возможных биохимических тестов. Ряд **специальных исследований** для диагностики редких заболеваний может выполняться только в крупных лабораториях или диагностических центрах.

Еще одна группа биохимических исследований связана с необходимостью срочного принятия решения клиницистами в экстренных ситуациях – это так называемые **ургентные тесты**, или **тесты при неотложных состояниях**.

Таблица 9.2. – Спектр клинико-биохимических исследований крови

<i>Основные биохимические исследования</i>	
Натрий, калий, хлориды и бикарбонаты Мочевина и креатинин Кальций и фосфаты Общий белок и альбумин Билирубин и щелочная фосфатаза Аланиновая трансаминаза (АЛТ) и аспарагиновая трансаминаза (АСТ) Тироксин (Т <sub>4</sub> ) и тиреотропный гормон (ТТГ) γ-глутамилтранспептидаза Креатинкиназа Н <sup>+</sup> , рСО <sub>2</sub> и рО <sub>2</sub> (газы крови) Глюкоза Амилаза	
Специальные исследования	Исследования при неотложных состояниях
Гормоны Специфические белки Микроэлементы Витамины Лекарственные вещества Липиды и липопротеины Анализ ДНК	Мочевина и электролиты Газы крови Амилаза Глюкоза Салицилат Парацетамол Кальций

В настоящее время в биохимических лабораториях выполняется около 400 различных тестов: от очень простых (определение содержания натрия) до очень сложных (ДНК-анализ, скрининг лекарственных рецепторов, разделение липопротеиновых фракций).

Многие трудоемкие тесты выполняются с использованием автоматических и полуавтоматических биохимических анализаторов. В арсенале биохимических лабораторий находится широкий спектр коммерческих наборов реагентов для определения различных клинически значимых показателей.

### **Порядок проведения биохимических исследований**

Биохимическое исследование проводится с целью ответа на клинический вопрос, возникающий у врача в отношении пациента.

Проведение лабораторного обследования можно разделить на следующие этапы:

- назначение исследования;
- подготовка обследуемого лица;
- взятие материала;
- хранение и доставка его для исследования;
- регистрация анализа;
- выбор метода, подготовка, выполнение и оформление анализа;
- трактовка полученных результатов.

При заболевании наблюдаются изменения, вызванные как самим патологическим процессом, так и возникающими метаболическими перестройками организма. При этом может происходить увеличение или уменьшение содержания веществ, повышение или снижение активности ферментов, появление метаболитов или аномальных форм, не встречающихся у здорового человека, неадекватная реакция на нагрузку определенными веществами и др.

Для различных патологических состояний (кроме генетически обусловленных) биохимические сдвиги не являются строго специфическими, и поэтому учитываются главным образом такие критерии, как «больше-меньше», «продолжительнее-быстрее», «наличие-отсутствие» органоспецифических показателей, изоферментов и т. п. По сути дела, оцениваются, по сравнению с показателями у здоровых людей, степень и время возникновения в организме изменения уровня того или иного показателя,

продолжительность развившихся нарушений, поэтому диагностическая чувствительность того или иного теста тем больше, чем адекватнее его выбор, чем больше различия между показателями у здоровых и больных людей, чем продолжительнее период изменений, отражающих динамику болезни. Обнаружение соответствующих изменений и является целью биохимических исследований.

### Взятие материала

Любой биологический материал для анализа должен быть взят по определенным правилам, с учетом суточных, месячных и других колебаний отдельных показателей. Должны четко соблюдаться условия его хранения и транспортировки.

В таблице 3 представлены биологические материалы, используемые для биохимических исследований.

Биохимическое исследование **крови** в клинике получило наиболее широкое распространение. Кровь – жидкая ткань, осуществляющая в организме интеграцию биохимических процессов, протекающих в различных клетках, в единую систему.

Интегративная функция крови реализуется благодаря транспорту химических веществ между различными органами и тканями. Кроме интегративной функции кровь выполняет защитную, питательную, регуляторную, терморегуляторную и другие функции.

Химический состав крови отражает состояние обмена веществ в организме. Различные заболевания сопровождаются изменением содержания в крови тех или иных веществ.

Таблица 9.3. – Образцы, используемые для биохимических исследований

Венозная кровь, сыворотка и плазма
Артериальная кровь
Капиллярная кровь
Моча
Кал
Цереброспинальная жидкость
Мокрота и слюна
Ткани и клетки
Аспираты, например: плевральная жидкость, асцитная жидкость,

синовиальная жидкость, кишечное содержимое
---

Камни (почечные, желчные и т. д.)
-----------------------------------

Здоровый человек имеет постоянный биохимический состав крови. Содержание ее компонентов находится в определенных пределах (**референтные уровни**), характерных для человеческой популяции.

Постоянство биохимического состава крови поддерживается за счет регулярного поступления различных веществ из желудочно-кишечного тракта, через дыхательную систему, кожу, а также в результате непрерывно происходящего обмена веществ в организме при взаимодействии и взаимообусловленности функций различных органов и систем.

Для биохимических исследований, как правило, кровь берут путем венопункции. Связанные с этим эмоциональные влияния следует максимально исключить. Увеличение времени сдавливания сосудов жгутом вызывает локальный стаз и гипоксию, приводящие к изменению содержания ряда веществ: уменьшению концентрации сахара, увеличению лактата, аммиака, кальция, общего белка и белковых фракций и др. Продолжительное сдавливание или травма вены может вызывать повышение фибринолитической активности.

Величина многих биохимических показателей зависит от положения тела пациента во время взятия крови (стоя, лежа). Так, в зависимости от этого могут изменяться концентрация белка, содержание калия, кальция, альбумина, фосфора, холестерина, активность ферментов: АСТ, щелочной и кислой фосфатаз. Концентрация белка, содержание альдостерона в положении лежа ниже, чем в положении стоя.

На результаты исследования многих показателей влияет гемолиз, возникающий вследствие неправильного взятия крови. При гемолизе в сыворотку крови (или плазму) крови выделяются различные вещества из разрушенных эритроцитов.

**Моча** – биологическая жидкость, вырабатываемая почками. С мочой из организма удаляются конечные продукты обмена веществ (шлаки), избыток воды и солей, токсические вещества, поступающие в организм извне или образующиеся в ходе метаболизма.

Образование и отделение мочи является составной частью поддержания гомеостаза организма.

Биохимический анализ мочи дает представление о функциональном состоянии почек, процессах обмена веществ в различных органах и организма в целом, способствует выяснению характера патологического процесса, установлению патогенеза и прогноза заболевания, позволяет судить об эффективности проводимого лечения.

### ***Трактовка результатов***

Правильная интерпретация результатов исследования возможна только при достаточном знании особенностей биохимических сдвигов при различных состояниях организма и механизмов возникающих нарушений.

При трактовке полученных результатов необходимо учитывать ряд методологических моментов:

1. Химический состав крови и мочи отражает состояние обмена веществ организма человека. Подавляющее большинство заболеваний сопровождается изменениями в содержании отдельных веществ и ионов в крови и моче, других биологических жидкостях. Многовековой опыт медицины позволяет рассматривать кровь как зеркало обмена веществ.

2. Содержание каждого отдельного биохимического компонента в крови и моче отражает деятельность многих органов и систем, а также собственную функцию данной жидкости. В силу этого, оценивая полученные результаты, следует их рассматривать в свете одновременного воздействия многих, нередко конкурирующих друг с другом факторов, взвешивать их относительное влияние на определяемый биохимический компонент.

3. Содержание ряда веществ в крови и моче подвержено ритмическим изменениям, отражающим периодические воздействия внешних и внутренних факторов (смена времени года, лунные месяцы, смена времени суток и т. д.). Это нужно учитывать при интерпретации данных.

4. Биохимический состав крови, мочи, других биожидкостей, его изменения под влиянием стандартных нагрузок могут иметь индивидуальные колебания у отдельных людей, отражающие влияние биологических факторов (гено- и фенотип, возраст, пол, суточные, месячные, сезонные ритмы отдельных показателей), факторов социальных (особенности образа жизни, питания, трудовой деятельности; вредные привычки – курение, прием

алкоголя) и факторов природных (климатические особенности географических зон – солнечная радиация, колебания температуры, влажность окружающей среды, вода).

5. При принятии решения об отклонении биохимического параметра от нормы следует ориентироваться не на средние показатели, а на справочные величины, получаемые с учетом влияния факторов, указанных в пп. 3 и 4.

6. Для получения достоверных результатов биохимических исследований необходимо обеспечить строгое соблюдение правил взятия образцов крови и мочи, правильного их хранения и транспортировки в лабораторию. Выполнение этих правил полностью зависит от клинического персонала, самого обследуемого и должно находиться под контролем врача.

7. Диагностическое значение результатов биохимического анализа зависит от степени связи исследуемых параметров с патологическим процессом. Поскольку содержание большинства биохимических компонентов крови, мочи, биожидкостей зависит не от одного, а от нескольких факторов, большая часть установленных в ходе исследований изменений должна рассматриваться с позиций вероятностного, многофакторного подхода. Должны учитываться величины диагностической чувствительности, специфичности, эффективности используемых биохимических тестов.

8. Никогда не следует забывать, что результаты биохимических исследований – это лишь часть сведений об исследуемом человеке. Учитывая высокую вариабельность физиологических и патологических процессов в клинической диагностике, никогда нельзя опираться только на данные биохимических параметров.

### ***Способы выражения биохимических результатов***

Большинство биохимических анализов являются количественными, хотя качественный и полуколичественный анализы также имеют место при биохимических исследованиях. Многие тесты измеряют количество анализируемого вещества в небольшом объеме образцов, таких, как кровь, плазма, сыворотка, моча или другие жидкости и ткани. Результаты тестов выражаются в молярных единицах. Моль любого вещества содержит  $6 \cdot 10^{23}$  молекул. Молярное выражение концентрации характеризует, сколько молекул анализируемого вещества находится в образце.

Молярные единицы могут быть переведены в массовые единицы: один моль – это молекулярная масса вещества в граммах.

Результаты биохимических исследований обычно представляются как концентрации веществ – число молей в одном литре (моль/л).

Результаты энзимологических исследований обычно выражаются не в молях, а в единицах ферментативной активности.

Большие молекулы (белки) измеряются в граммах или миллиграммах.

### ***Вариабельность результатов исследований***

Биохимические измерения могут варьировать по двум причинам: аналитическим и биологическим.

**Аналитические вариации.** Достоверность полученных результатов определяется соблюдением ряда условий при выполнении биохимических исследований. Ряд понятий описывает результаты биохимических определений:

- точность и аккуратность;
- чувствительность и специфичность;
- референтные уровни.

**Точность** – это воспроизводимость аналитического метода. **Аккуратность** определяют как соответствие измеренных уровней реальным уровням.

**Чувствительность** определяется наименьшим количеством вещества, которое может быть идентифицировано.

**Специфичность** отражает способность метода определять исследуемое вещество при наличии потенциально похожих веществ.

**Референтные уровни.** Аналитические причины variability результатов исследований менее существенны, чем биологические. Результаты биохимических исследований обычно сравнивают с референтными уровнями показателей, характерными для здоровых людей. Референтные уровни – это пределы значений биохимических показателей, определенные на большой популяции здоровых людей. Исследуемые показатели у 95% населения находятся в пределах  $M \pm 2\sigma$  ( $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение), и только у 5% здорового населения значение показателей может выходить за эти референтные пределы.

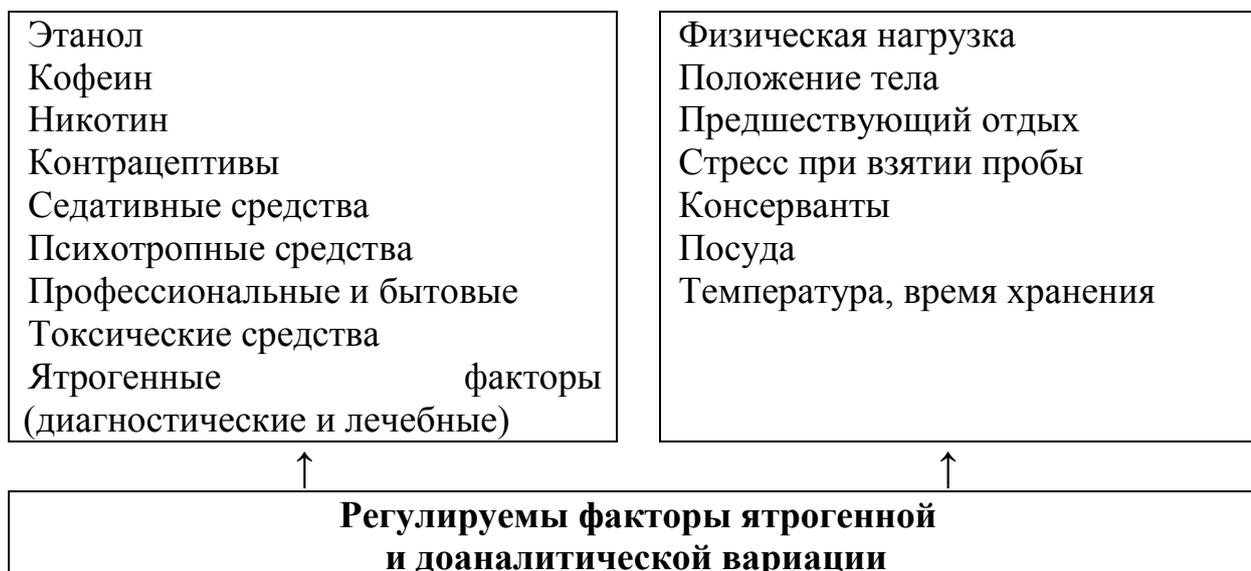
На практике жесткие разграничения биохимических

показателей у здоровых и больных людей отсутствуют. Однако, чем больше результат отличается от нижних или верхних пределов референтных уровней, тем больше вероятность наличия патологии.

Пациенты с ненормальными результатами, не обнаруживающие признаков заболевания, считаются ложнопозитивными. Пациенты, у которых определяются «нормальные» значения показателей, – ложнонегативными.

**Биологические и другие факторы, влияющие на интерпретацию результатов исследований.** Результат лабораторного анализа является итогом ряда процессов, протекающих в организме пациента наряду с патологическим. Этот результат зависит от потребляемой пищи, принимаемых лекарственных препаратов, лечебных и диагностических процедур, некоторых физиологических состояний. Каждый из этих факторов, в зависимости от силы его воздействия, способен повлиять на результат исследования вне связи с основным патологическим процессом. Поскольку эти факторы носят внелабораторный характер, учет их влияния на лабораторные результаты должен осуществлять клиницист. Некоторые из этих факторов имеют закономерный характер и влияние их легко обнаруживается и оценивается (суточные изменения содержания железа в крови, месячные изменения содержания эстрогенов у женщин в репродуктивном возрасте, изменения содержания глюкозы после приема пищи и т. п.) (рис. 9.1).





**Рисунок 9.1. – Непатологические факторы  
вариабельности результатов лабораторных исследований**

### **Биохимические исследования, проводимые вне лабораторий**

Методы определения и измерения некоторых биологических веществ в крови и моче стали такими простыми и доступными, что они могут выполняться вне лабораторий самими пациентами, врачами или медсестрами. Желание и необходимость получения быстрых результатов со стороны пациентов, ожидаемая коммерческая прибыль производителями являются хорошими стимулами для разработки необходимого оборудования и наборов реагентов.

В таблице 9.4 приведены тесты с использованием образцов крови, выполняемые вне лабораторий. Наиболее частым из них является определение концентрации глюкозы в образце крови, полученной из пальца. Особенно это важно для пациентов с сахарным диабетом, нуждающихся в постоянном контроле за уровнем глюкозы. Промышленностью выпускаются соответствующие компактные приборы для взятия пробы и определения содержания глюкозы.

Таблица 9.4. – Исследования крови, выполняемые вне лабораторий

Анализируемый показатель	Случаи применения
Газы крови	Кислотно-основной статус
Глюкоза	Сахарный диабет
Мочевина	Болезни почек
Креатинин	Болезни почек

Билирубин	Желтуха новорожденных
Холестерин	Риск ИБС
Лекарственные средства	Переносимость и токсичность
Салицилаты	Диагностика отравления
Парацетамол	Диагностика отравления

В таблице 9.5 приведены показатели, определяемые вне лабораторий при исследовании мочи. Многие используемые тест-системы являются полуколичественными; чаще всего они выполнены в виде бумажных полосок, на которые наносится небольшое количество свежей мочи. Результат обычно оценивается спустя определенное время сравнением полученного результата (изменение или появление окраски) со стандартной шкалой, находящейся на контейнере с тест-полосками.

Таблица 9.5. – Исследования мочи, выполняемые вне лабораторий

Анализируемый показатель	Случаи применения
Кетоновые тела	Диабетический кетоацидоз
Белок	Болезни почек
Эритроциты/гемоглобин	Болезни почек
Билирубин	Болезни печени, желтуха
Уробилиноген	Желтуха/гемолиз
pH	Почечный тубулярный ацидоз
Глюкоза	Сахарный диабет
Хорионический гонадотропин	Тест на беременность

Учебное издание

**Лелевич Владимир Валерьянович**  
**Шейбак Владимир Михайлович**  
**Петушок Наталья Эдуардовна**

## **БИОХИМИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

Пособие  
для студентов лечебного факультета  
(специальность 1-79 01 01 Лечебное дело)  
и медико-диагностического факультета  
(специальность 1-79 01 04 Медико-диагностическое дело)

Под редакцией профессора В. В. Лелевича

Ответственный за выпуск В. В. Воробьев

Компьютерная верстка М. Я. Милевской  
Корректурa Н. Э. Петушок

Подписано в печать 13.04.2016.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Ризография.  
Усл. печ. л. 15,81. Уч.-изд. л. 6,45. Тираж 99 экз. Заказ 48.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.