

Биохимические анализы в клинической медицине

Введение

Главная задача лаборатории клинической биохимии состоит в том, чтобы обеспечивать врача биохимической информацией, необходимой для лечения больного. Такая информация представляет ценность, только если она точна, соответствует клинической ситуации и правильно используется врачом в процессе принятия решений. В этой главе рассмотрено, как могут быть получены биохимические данные и как ими следует пользоваться.

Применение биохимических анализов

Биохимические анализы широко используются в медицине в тех случаях, когда болезнь имеет очевидную метаболическую основу (например, сахарный диабет, гипотиреоз) или когда биохимические изменения являются следствием заболевания (например, почечная недостаточность, мальабсорбция). Биохимические тесты используются для диагностики, прогноза, мониторинга и скрининга (табл. 1-1).

Таблица 1-1. Цели проведения биохимических тестов

Скрининг	Диагноз
Выявление болезни на доклинической стадии	Подтверждение или отклонение диагноза
Мониторинг	Прогноз
Естественное течение заболевания или реакции на лечение	Информация о возможном исходе заболевания

Диагноз

Основанием для постановки диагноза могут быть история болезни (если она доступна), обнаруживаемые при обследовании клинические проявления заболевания, результаты специальных исследований и, иногда, ретроспективный анализ реакций на лечение. Часто диагноз можно поставить исходя из истории болезни и результатов обследования. Если это не удастся, можно составить краткий перечень вероятных диагнозов, а выбор между ними (дифференциальный диагноз) сделать на основании биохимических или других исследований.

Биохимические исследования помогают подтвердить или опровергнуть диагноз, и важно, чтобы клиницист понимал, насколько выбранный тест соответствует этой задаче. Даже неокончательный диагноз, такой, скажем, как "гипогликемия неизвестного происхождения", может позволить начать лечение.

Прогноз

Диагностические тесты можно использовать для прогноза, а некоторые анализы именно с этой целью и выполняются. Например, последовательные измерения концентрации креатинина в плазме крови при прогрессирующем заболевании почек используются, чтобы определить, когда может потребоваться диализ. Результаты анализа могут свидетельствовать о повышенном риске развития каких-либо патологических состояний. Например, риск возникновения коронарной болезни сердца повышается при увеличении содержания холестерина в плазме. Однако степень риска рассчитывается на основании эпидемиологических данных, что не позволяет делать точные предсказания в отношении конкретного индивида.

Мониторинг

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

Скрининг

Биохимические анализы широко используются для выявления субклинической стадии болезни. Наиболее известным примером является массовое обследование всех новорожденных на фенилкетонурию (ФКУ), проводимое во многих странах, включая Великобританию и США. Определение “биохимического профиля” с помощью наборов биохимических тестов (часто именуемых “батареями”), которое выполняется с помощью многоканальных автоматических анализаторов, будет рассмотрено в этой главе ниже.

Отбор образцов для анализов

Запрос на анализ

Для того чтобы данные биохимического анализа представляли клиническую ценность, при заборе образцов анализируемого материала и их транспортировке в лабораторию должны выполняться определенные требования. Первое из них — это составление запроса на анализ, в котором должно быть указано следующее:

- Имя, отчество, фамилия, пол и дата рождения пациента.
- Палата, больница, адрес.
- Имя врача, делающего запрос (в срочных случаях — с указанием телефона).
- Клинический диагноз (описание проблемы).
- Требуемые анализы.
- Тип анализируемого материала.
- Дата и время взятия пробы.
- Назначенное лечение (например, медикаменты).

На практике часть этой важной информации нередко упускается, что либо вызывает задержку

в выполнении анализа и поступлении его результатов, либо делает невозможной их интерпретацию.

Соответствующие случаю клинические данные и сведения о лечении, особенно медикаментозном, нужны сотрудникам биохимической лаборатории для оценки результатов анализа в их клиническом контексте. Лекарственные препараты могут влиять на химические процессы *in vitro* или вызывать изменения *in vivo*. Например, эстрогены увеличивают содержание тироксинсвязывающего глобулина и, таким образом, повышают концентрацию общего тироксина. Если есть сомнения относительно того, какие анализы и на каком материале лучше делать, следует проконсультироваться по этим вопросам в лаборатории.

Пациент

Многие показатели мало зависят от возраста и пола пациентов, но эти факторы могут быть важны для стандартизации условий забора проб для анализов. Существенные в этом отношении факторы перечислены в табл. 1-2 и более подробно обсуждаются в следующих главах.

Даже если забор материала для анализов проводится в стандартных условиях, результаты повторных количественных тестов (например, ежедневные определения концентрации глюкозы в крови натощак) будут подчиняться гауссовскому распределению, группируясь вокруг “типичной” для данного индивида величины. Обычно разброс результатов, который можно оценить по величине стандартного отклонения (SD), менее значителен для показателей, регулируемых в организме более строго (содержание глюкозы в крови натощак или кальция в плазме), чем, например, активность ферментов в плазме. Биологическая вариабельность может быть выражена коэффициентом вариации (KB) для повторных определений: $KB = SD \times 100 / \text{Среднее значение}$.

Таблица 1-2. Важные факторы, влияющие на биохимические показатели

Фактор	Пример зависимого показателя
Возраст	Щелочная фосфатаза
Пол	Половые стероиды
Беременность	Тироксин (общий)
Положение тела	Белки
Физическая активность	Креатинкиназа
Стресс	Пролактин
Состояние питания	Глюкоза
Время	Кортизол

Анализируемый материал

Предоставляемый в лабораторию материал должен соответствовать требованиям, предъявляемым к тесту. Многие биохимические анализы могут быть выполнены как с использованием плазмы, так и сыворотки, но в некоторых случаях тип материала имеет критическое значение. Например, для электрофореза белков нужна сыворотка, а для определения активности ренина — плазма. При взятии пробы крови следует избегать гемолиза, и если пациенту проводится внутривенная терапия, то кровь для анализа следует брать дальше от места вливания (например, из другой руки), чтобы избежать контаминации лекарственным средством.

Сбор крови в неподходящий контейнер может привести к неожиданным (но прогнозируемым) результатам: оксалаты и ЭДТА, используемые в качестве антикоагулянтов в некоторых тестах, способны хелатировать кальций, что приводит к более низким цифрам его концентрации в плазме; аналогичным действием обладает цитрат (антикоагулянт, присутствующий в контейнерах для проб крови, в которых будут измерять концентрацию глюкозы, в них также содержится натрия фторид для ингибирования гликолиза). Очевидно, что нельзя собирать кровь для измерения концентрации лития в пробирки, обработанные антикоагулянтом — литиевой солью гепарина. Руководства по лабораторной работе должны содержать четкие указания на тип пробы и, когда необходимо, условия ее взятия для проведения любого из тестов.

Все пробы должны быть маркированы и без задержки отправлены в лабораторию, где сыворотка или плазма отделяется от форменных элементов крови и исследуется. Если выполнение анализа задерживается, либо пробы отправляются в отдаленную лабораторию, разложение лабильных веществ может быть предотвращено охлаждением или замораживанием плазмы (сыворотки).

Не меньше внимания требует сбор и транспортировка других материалов для анализа, например мочи или цереброспинальной жидкости. Все пробы должны рассматриваться как потенциальный источник инфекции. Особая осторожность требуется при работе с пробами "повышенного риска", например полученными от пациентов с гепатитом В или С или от носителей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Анализ проб и представление результатов

Анализ

Идеальный аналитический метод должен давать правильные и точные результаты (одинаковые при повторных анализах; рис. 1.1), быть чувствительным (определять низкие концентрации нужного вещества) и специфичным (не взаимодействовать с другими веществами). Кроме того, предпочтительно, чтобы он был дешевым, простым и быстрым в исполнении.

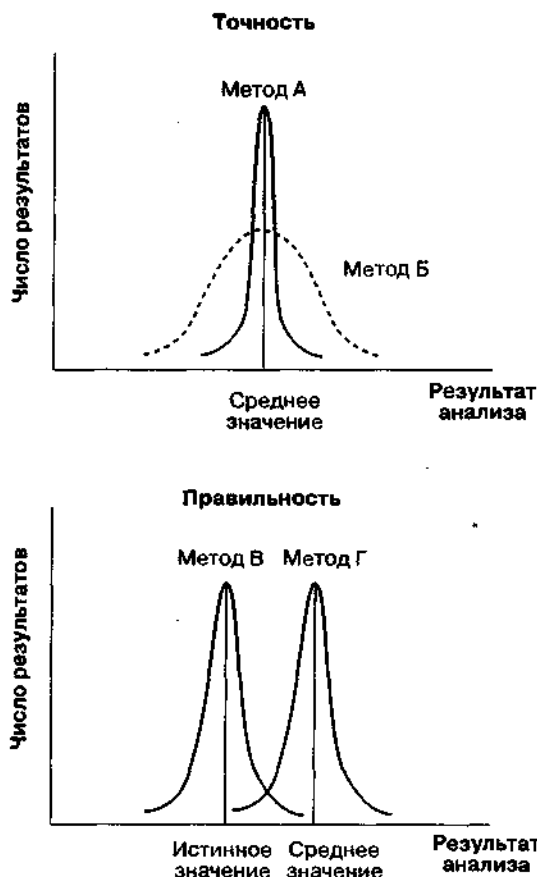


Рис. 1.1. Точность и правильность биохимических тестов. Графики показывают распределение результатов повторных анализов одной и той же пробы различными методами. **Точность:** в обоих случаях средние значения одинаковы, но разброс у метода А меньше, чем у метода Б, поэтому метод А более точен. **Правильность:** оба метода одинаково точны, но у метода Г среднее значение отличается от истинного; оба метода одинаково точны, но метод В более правильный

На практике ни один метод не является идеальным, но специалист должен быть уверен, что получаемые результаты достаточно надежны, чтобы быть полезными для клиники. Сотрудники лаборатории прилагают к этому немалые усилия, а аналитические методы подвергаются строгим проверкам качества и достоверности.

Тем не менее в каждом результате содержится возможность некоторой неточности, или аналитической погрешности. Ее степень можно оценить с помощью повторных анализов, использующих один и тот же метод и образец (сравните с биологической вариабельностью). Результаты при этом будут группироваться вокруг среднего, для которого можно вычислить стандартное отклонение. Неточность анализа может быть выражена через коэффициент вариации: $KV = SD \times 100 / \text{Среднее}$. Понимание сути биологической и аналитической вариабельности очень важно для интерпретации данных лабораторных анализов.

Важно осознавать и то, что результаты, получаемые разными методами, нельзя считать в полной мере сравнимыми. Для того чтобы сравнение результатов было корректно, они должны быть получены одним и тем же аналитическим методом.

Часто уместно выполнять несколько связанных между собой анализов на одной пробе. Например, значение концентраций кальция, фосфата и активности щелочной фосфатазы в плазме полезно для диагностики заболеваний костной ткани. Можно сгруппировать несколько анализов для оценки функции печени. Такие группы иногда называют "биохимическими профилями". Экономящие труд лаборантов многоканальные автоматические анализаторы и аналогичные приборы могут одновременно выполнять более 20 анализов на одном образце сыворотки. Однако, хотя при этом возникает соблазн провести на каждой пробе все возможные анализы, в результате такого подхода можно получить чрезмерное количество информации, значительная часть которой окажется ненужной, будет игнорироваться или получит неверную интерпретацию. А хуже всего то, что лишние показатели могут отвлечь врача от действительно нужных. Предпочтение следует отдавать выборочным анализам, т. е. таким, в которых выполняются только необходимые тесты.

Представление результатов

Когда анализы выполнены и подтверждена их точность, результаты могут быть предоставлены врачу. В настоящее время в медицинских лаборатори-

ях для обработки данных все шире используются компьютеры. Результаты лабораторных исследований могут быть представлены с помощью компьютеров, подключенных к аналитической аппаратуре либо работающих независимо. Компьютерные возможности хранения и обработки данных существенно облегчают подготовку сводных результатов, позволяющих одним взглядом улавливать тенденции изменений в результатах анализов.

Выполнение анализов у койки больного

Не все анализы необходимо выполнять в центральной лаборатории. Уже давно доступны индикаторы для исследования пробы мочи непосредственно в клинике или прямо у койки больного. С их помощью можно определять разнообразные субстанции, включая глюкозу, белок, билирубин, кетоновые тела, нитриты (свидетельствующие о наличии инфекции в мочеполовых путях).

Внелабораторный анализ таких показателей крови, как содержание глюкозы, ионов водорода и газов крови, также стал доступен с некоторых пор. Совершенствование приборов позволяет больным диабетом контролировать концентрацию глюкозы в крови в домашних условиях и коренным образом изменило лечение этой патологии. Все больше внедряется оборудования, с помощью которого быстро выполняется широкий спектр анализов непосредственно у койки больного. Это особенно важно для пациентов, находящихся в отделениях (палатах) интенсивной терапии, для которых быстрота получения результата исследования имеет критическое значение. Совершенно очевидно, что такое оборудование должно быть столь же точным и давать достоверные результаты, как и находящиеся в центральной лаборатории. Портативные лабораторные приборы, как правило, просты в эксплуатации, но любой сотрудник, проводящий измерение, должен пройти цикл специальной подготовки и придерживаться установленной инструкции (протокола) по работе с ним. Вопросы подготовки и контроля качества работы на портативном оборудовании возлагаются на штатных сотрудников лаборатории.

Концепция выполнения наиболее срочных анализов непосредственно у койки больного распространилась настолько, что в некоторых медицинских учреждениях штаты центральных лабораторий уменьшились значительно. Но в таком подходе есть и определенные недостатки. В частности, оче-

видно, что врачи-клиницисты не смогут во всех случаях получить исчерпывающей информации от специалистов лабораторий, как правильно использовать результаты анализов в лечении пациентов.

Источники ошибок

Ошибочные результаты — это, в лучшем случае, неприятность, а в худшем — потенциальная угроза жизни человека. Количество ошибок может быть уменьшено, если придерживаться правильного, согласованного протокола проведения анализов. Ошибки возникают на разных стадиях процесса выполнения анализов:

- преаналитические происходят за пределами лаборатории — взятие неправильного образца, неверная маркировка, неправильное хранение;
- аналитические ошибки, обусловленные человеческим фактором или плохой работой приборов;
- постаналитические, когда правильный результат неверно записан в медицинскую карту пациента.

Многих из встречающихся даже в хороших лабораториях ошибок удается избежать за счет проведения дополнительного контроля, повышения внимательности персонала при работе. Ряд упущений настолько очевидны, что обнаруживаются легко, но, к сожалению, полностью исключить риск возникновения ошибок невозможно.

Интерпретация результатов

Когда результат биохимического анализа получен, необходимо рассмотреть следующие вопросы:

- Является ли результат нормой?
- Существенны ли его отличия от предыдущих результатов?
- Соответствует ли он клиническим наблюдениям?

Вопрос о норме

Употребление слова “нормальный” сопряжено с определенными трудностями. В статистике оно применяется к распределению результатов повторных измерений одной и той же величины и описывается колоколоподобной гауссовской кривой (рис. 1.2). Гауссовское распределение свойственно многим биологическим показателям, и у большинства представителей определенной популяции их значения близки к среднему, а частота, с которой встречается

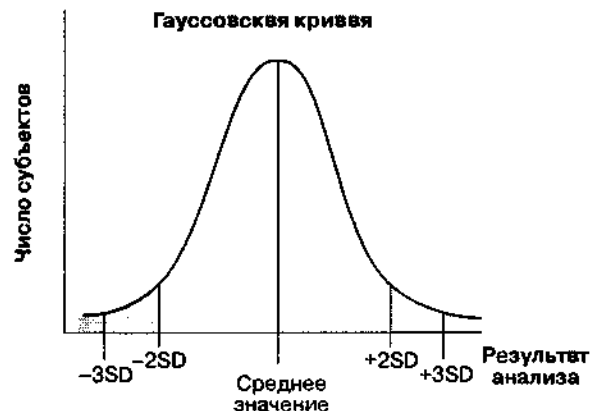


Рис. 1.2. Гауссовское распределение

каждое конкретное значение показателя, снижается с увеличением его отличия от среднего.

Нередко встречаются асимметричные распределения (например, концентрация билирубина в плазме), которые математически трансформируются в нормальное. Если распределение смещено вправо от среднего, его часто можно привести к нормальному, перенеся на полулогарифмическую шкалу.

Если измеряемый параметр в популяции имеет нормальное (гауссовское) распределение, то, по теории статистики, примерно 95 % значений параметра в популяции должны лежать в области, определяемой средним значением \pm два стандартных отклонения (SD) (рис. 1.2). Из оставшихся 5 % половина будет больше, а половина меньше пограничных значений этой области.

При определении области значений конкретного показателя у здоровых людей принято сначала исследовать репрезентативную группу, численность которой достаточна для того, чтобы выяснить, соответствует ли распределение значений данного показателя гауссовскому. После этого можно рассчитать интервал (среднее \pm два стандартных отклонения), который в статистике именуется “нормальной областью”. С этой процедурой связано несколько важных моментов:

- Хотя не допускается, что популяция здорова, у 5 % ее представителей значения показателей, по определению, лежат за пределами нормальной области. Из этого следует, что если измерения проведены в группе сопоставимых индивидов, то у одного из 20 результат окажется за пределами нормы.
- Специальное статистическое значение слова “нормальный” не совпадает со значением, кото-

рое чаще других в него вкладывают — “обычный”, “привычный”.

- Статистический смысл слова “нормальный” может не иметь отношения к еще одному распространенному значению этого слова, которое подразумевает отсутствие риска нежелательных явлений. Например, эпидемиологические данные показывают, что существует связь между повышенным риском развития ишемической болезни сердца и содержанием холестерина в плазме крови даже в пределах области нормальных значений.

Таким образом, нормальная область значений анализируемого показателя, установленная и расчитанная так, как описано выше, имеет строгие ограничения. Она определяет только наиболее часто встречающиеся индивидуальные значения, которые не обязательно являются нормальными в смысле “идеальные” и не означают отсутствие риска развития заболевания. Кроме того, она, по определению, исключает результаты, получаемые у некоторых здоровых индивидов. В любом случае подобное должно сравниваться с подобным. Если концентрация анализируемого вещества зависит от физиологических факторов (табл. 1-2), оценку индивидуального результата надо проводить, сравнивая его с ожидаемым значением для сопоставимой группы здоровых людей. Поэтому может возникнуть необходимость определения границ нормы для разных подгрупп популяции, выделяемых по возрасту или полу.

Для того чтобы обойти проблемы, связанные с употреблением слова “нормальный”, сотрудники лабораторий широко пользуются термином “относительный интервал” ОИ (часто используют равнозначный термин “относительная область”), определяя числовые значения (относительные пределы) на основе среднего значения $\pm 2SD$. Результаты можно сравнивать с “относительным интервалом” без каких-либо предположений о значении слова “нормальный”. На практике термин “нормальная область” по-прежнему широко используется как синоним “относительной области”. И в этой книге он использован как синоним “относительной области”. Относительные интервалы значений для наиболее распространенных анализов, принятые в лаборатории, где работает автор книги, приведены на с. 362.

Когда при оценке индивидуального результата пользуются понятием “относительный интервал”, то индивидуум сопоставляется с популяцией. Некоторым параметрам свойственна значительная

биологическая вариабельность, но сочетанная биологическая и аналитическая вариабельность у индивида будет меньше, чем в популяции. Например, хотя “относительная область” для содержания креатинина в плазме составляет 60–120 мкмоль/л, индивидуальные значения при ежедневном определении варьируются в меньших пределах. Поэтому результат теста может быть ненормальным для индивида, но укладываться в принятую “нормальную область”.

Ненормальный результат анализа не всегда указывает на наличие патологии, так же как нормальный результат — на ее отсутствие. Однако чем более ненормален результат, т. е. чем дальше он выходит за пределы “относительного интервала”, тем больше вероятность того, что это связано с патологическим процессом.

На практике редко встречается абсолютное разграничение между нормальными значениями и наблюдаемыми при заболевании. Неоднозначные результаты должны уточняться дальнейшими исследованиями. Если решение о ведении больного надо принимать на основании единственного результата анализа, чрезвычайно важно, чтобы “уровень решения” был гарантирован эффективностью теста. Например, при скрининге на ФКУ содержание фенилаланина в крови, определяющее положительный результат анализа, должно быть таким, чтобы выявлять всех детей с этим заболеванием. Другими словами, ложноотрицательных результатов быть не должно. Сказанное означает, что у некоторых здоровых детей при проведении анализов будут получены ложноположительные результаты и это потребует дополнительных исследований. Вообще говоря, редко бывает, чтобы лечение больному назначалось в зависимости от результата одного единственного анализа.

Как уже отмечалось, у 5 % здоровых людей значение показателя лежит за пределами “нормальной области”. При измерении еще одного независимого параметра вероятность того, что и его значение выйдет за пределы нормы, составит 0,05 (5 %). Однако ненормальные результаты появляются у различных индивидов, и общая вероятность такого результата будет превышать 5 %. Отсюда следует, что чем больше анализов выполняется пациенту, тем больше вероятность получения хотя бы одного ненормального результата. Для десяти независимых переменных эта вероятность составит 0,4, или, другими словами, у 40 % здоровых людей следует ожидать появления по крайней мере одного ненормаль-

Таблица 1-3. Аналитическая и биологическая вариабельность

Определяемый показатель	Аналитическая вариабельность		Биологическая вариабельность	
Натрий	1,1	ммоль/л	2,0	ммоль/л
Калий	0,1	ммоль/л	0,19	ммоль/л
Бикарбонат	0,5	ммоль/л	1,3	ммоль/л
Мочевина	0,4	ммоль/л	0,85	ммоль/л
Креатинин	5,0	мкмоль/л	4,1	мкмоль/л
Кальций	0,04	ммоль/л	0,04	ммоль/л
Фосфат	0,04	ммоль/л	0,11	ммоль/л
Общий белок	1,0	г/л	1,66	г/л
Альбумин	1,0	г/л	1,44	г/л
Аспараттрансаминаза	6,0	МЕ/л	8,0	МЕ/л
Щелочная фосфатаза	4,0	МЕ/л	15,0	МЕ/л

Примечание. Аналитическая вариабельность: типичные значения стандартных отклонений для повторных измерений, выполняемых с помощью многоканального автоматического анализатора на одной пробе сыворотки с концентрациями в пределах нормальной области. Биологическая вариабельность: средние значения стандартных отклонений для повторных измерений, выполняемых через недельные интервалы в группе здоровых индивидов в течение 10 нед.

ного результата. Для 20 переменных вероятность составит 0,64.

Хотя биохимические параметры часто бывают до некоторой степени взаимозависимыми (например, содержание альбумина и общего белка), применение многоканальных автоматических анализаторов для получения “биохимических профилей” неизбежно приводит к определенному числу якобы ненормальных результатов. Прежде чем на основании таких результатов принимать какое-либо решение, надо получить информацию об их прогностическом значении, т. е. о вероятности их обусловленности патологическим процессом. Этот вопрос будет рассмотрен ниже.

Вопрос о различиях

При наличии результата предыдущего анализа клиницист может сравнить результаты и решить, являются ли различия между ними значимыми. Решение будет зависеть от точности метода как такового (его воспроизводимости) и от естественной биологической вариабельности. Примеры вариабельности наиболее распространенных биохимических параметров приведены в табл. 1-3.

Вероятность того, что различие между двумя результатами *аналитически* значимо при уровне $p < 0,05$, равна *аналитическому* стандартному отклонению, помноженному на 2,8. Например, если аналитическое стандартное отклонение для концентрации кальция в плазме крови равно 0,04 ммоль/л, то увеличение концентрации кальция от 2,54 до 2,62 ммоль/л ($2 \times SD$) находится в пределах ожидаемой аналитической вариабель-

ности, а увеличение от 2,54 до 2,70 ($4 \times SD$) — за ее пределами. Однако, чтобы решить, является ли аналитическое изменение *клинически* значимым, необходимо учесть естественную биологическую вариабельность. Влияние аналитической и биологической вариабельности можно оценить, если считать общее стандартное отклонение:

$$SD = \sqrt{SD_A^2 + SD_B^2}$$

где SD_A и SD_B — стандартные отклонения для, соответственно, аналитической и биологической вариабельности. Если разница между двумя результатами теста более чем в 2,8 раза превосходит SD для данного анализа, можно считать это различие клинически значимым, вероятность того, что это различие является следствием аналитической и биологической вариабельности меньше 0,05 (см. “История болезни 1.1”).

История болезни 1.1

Мужчина, 41 год, впервые диагностирован сахарный диабет и гипертензия. Сделан анализ на содержание креатинина в сыворотке крови. Результат: 105 мкмоль/л. Спустя 6 мес оба состояния хорошо контролировались. Был выполнен повторный анализ.

Лабораторные данные

Содержание креатинина в сыворотке: 118 мкмоль/л. Пациент был встревожен кажущимся возрастанием содержания креатинина, но врач не был уверен в его значимости.

Комментарии

Аналитическая вариабельность для концентрации креатинина равна 5,0 мкмоль/л, а биологическая — 4,1 мкмоль/л (табл. 1-3). Критическое различие определяется как:

$$2,8 \times \sqrt{4,1^2 + 5,0^2}$$

т. е. равно 18 мкмоль/л. Таким образом, кажущееся возрастание содержания креатинина не является значимым при $p = 0,05$.

Вопрос соответствия клиническим наблюдениям

Если результат анализа соответствует клиническим наблюдениям, это служит подтверждением клинического диагноза. Если не соответствует, данному факту надо искать объяснение. Возможно, была сделана ошибка при взятии, маркировке, анализе пробы, или результат был неверно представлен. На практике проще всего запросить еще один образец и повторить анализ. Если результат анализа подтвердится, следует рассмотреть чувствительность и специфичность теста в клиническом контексте и, может быть, пересмотреть клинический диагноз.

Клиническое значение лабораторных анализов

Используя результаты анализа, важно знать, насколько тест надежен и пригоден для решения поставленной задачи. Сотрудники лаборатории гарантируют (насколько возможно) правильность и точность результатов, а клиницист оценивает специфичность теста в клиническом контексте его применения.

Специфичность и чувствительность

Специфичность — это показатель частоты получения отрицательных результатов у лиц, не страдающих данной болезнью, т. е. “истинно отрицательных” результатов (ИОР). Чувствительность — это показатель частоты получения положительных результатов у пациентов, имеющих данное заболевание, т. е. “истинно положительных” результатов (ИПР). Специфичность, оцениваемая в 90 %, означает, что 10 % лиц, не страдающих

данным заболеванием, на основании результата анализа будут расценены как больные, т. е. у 10 % результаты анализа будут ложноположительными. Чувствительность, оцениваемая в 90 %, предполагает, что только 90 % больных будут на основании данного анализа признаны таковыми, а у 10 % результаты анализа будут ложноотрицательными.

Идеальный диагностический тест должен иметь 100 % чувствительность, давая положительные результаты у всех больных, и 100 % специфичность, давая отрицательные результаты у всех, кто данной болезнью не страдает. В действительности ни один тест не соответствует столь высоким стандартам; при использовании любого теста можно получать ложноположительные (ЛПР) и ложноотрицательные результаты (ЛОР). Специфичность и чувствительность рассчитываются по формулам:

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИОР}}{\text{ЛПР} + \text{ИОР}} \times 100;$$

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИПР}}{\text{ЛОР} + \text{ИПР}} \times 100.$$

Факторы, которые повышают специфичность анализа, имеют тенденцию снижать его чувствительность, и наоборот. Это происходит потому, что результаты анализа у здоровых и больных почти всегда частично перекрываются. Рассмотрим крайний случай такой ситуации. Если решено диагностировать тиреотоксикоз только при значениях концентрации свободного тироксина в плазме не ниже 32 пмоль/л (в лаборатории, где работает автор, верхняя граница нормальной области составляет 26 пмоль/л), анализ будет иметь 100 % специфичность, положительные результаты (более 32 пмоль/л) будут только при тиреотоксикозе. Однако тест будет иметь низкую чувствительность, поскольку не будет выявлять многих пациентов с легкой формой тиреотоксикоза. Если за критический уровень концентрации принять 20 пмоль/л, тест будет очень чувствительным (все страдающие тиреотоксикозом будут выявлены), но и очень неспецифичным, поскольку многим здоровым людям также будет поставлен диагноз тиреотоксикоза (рис. 1.3).

Решение вопроса о том, что лучше сделать максимальным — специфичность или чувствительность, зависит от природы заболевания, которое требуется диагностировать с помощью данного теста, и от возможных последствий постановки

неправильного диагноза. Например, чувствительность чрезвычайно важна при скрининге с целью выявления патологического состояния, но неизбежные ложноположительные результаты потребуют дальнейшего исследования. При отборе пациентов для применения нового вида терапии

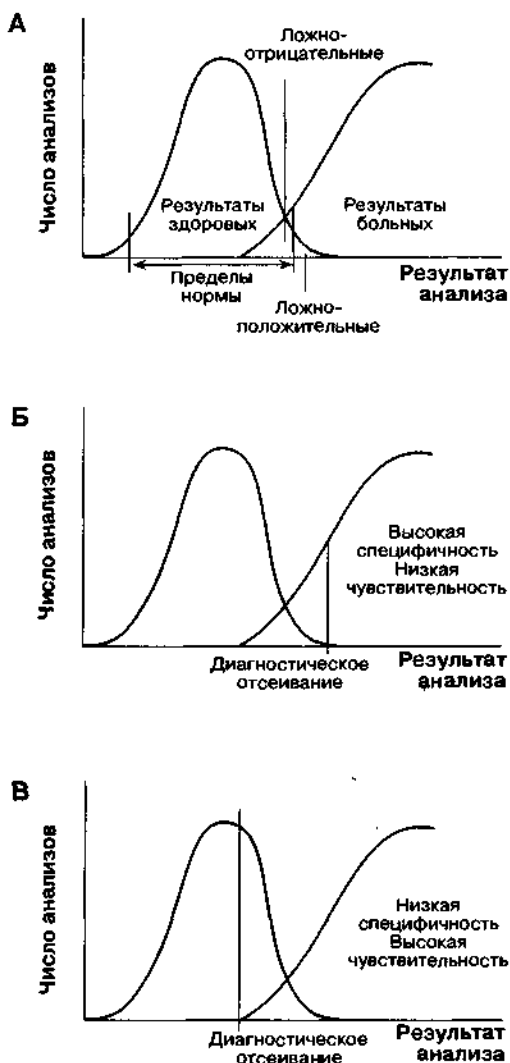


Рис. 1.3. Поскольку области значений результатов анализа у здоровых и больных перекрываются (А), у некоторых больных результаты оказываются в пределах нормы (ложноотрицательные), а у некоторых здоровых — за ее пределами (ложноположительные). Если диагностический уровень установлен слишком высоко (Б), ложноположительных результатов нет, но много ложноотрицательных. Если диагностический уровень установлен слишком низко (В), число ложноположительных результатов и чувствительность возрастают за счет снижения специфичности

важнее сделать анализ высокоспецифичным, чтобы гарантировать проведение терапии только у определенной группы больных. В некоторых случаях этот отбор не является достаточно простым. Например, при болях в груди и подозрении на инфаркт миокарда необходимо четко определить, у кого из пациентов имеется инфаркт, а у кого данного заболевания нет. Правила формирования групп будет существенно влиять на исходы заболевания у получавших и не получавших лечение больных.

Один из способов сравнения чувствительности и специфичности разных анализов состоит в построении «характеристических кривых» (ХК). Для этого все сравниваемые тесты выполняются у одних и тех же испытуемых. Для того чтобы определить, положительный данный результат или отрицательный, специфичность и чувствительность рассчитываются при разных критических значениях (рис. 1.4). Затем кривые можно оценить для выявления наилучшего теста для решения конкретной задачи.

Термины «чувствительность» и «специфичность» рассматриваются здесь только в отношении аналитических аспектов диагностических тестов. Под «чувствительностью» понимается способность метода определять низкие концентрации анализируемого вещества, а под «специфичностью» — способность метода определять только интересующее вещество, а не сходные или родственные субстанции.

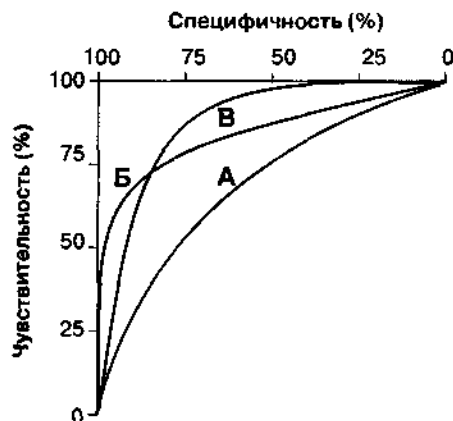


Рис. 1.4. Характеристические кривые для трех гипотетических тестов — А, Б и В. Исследование кривых показывает, что тест А хуже и по чувствительности, и по специфичности, чем тесты Б и В. Тест Б обладает лучшей специфичностью, а тест В — большей чувствительностью

Эффективность

Эффективность анализа (в %) определяется как число правильных результатов, деленное на общее число выполненных анализов:

$$\frac{\text{ИПР} + \text{ИОР}}{\text{Общее число анализов}} \times 100.$$

Когда чувствительность и специфичность важны в равной мере, следует пользоваться тестом, имеющим наибольшую эффективность.

Прогностическое значение (ПЗ)

Анализ, характеризующийся высокой специфичностью и высокой чувствительностью, может оказаться не самым подходящим в клиническом контексте. Прежде всего потому, что ПЗ положительного результата анализа зависит от распространенности заболевания. (Распространенность определяется как отношение числа людей, страдающих заболеванием, к численности обследуемой популяции.)

Прогностическое значение положительного результата, ПЗ(+), определяется как количество всех истинно положительных результатов (в %):

$$\text{ПЗ}(+) = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР}} \times 100.$$

Если распространенность заболевания невелика, а специфичность анализа меньше 100 %, при его использовании будет получено много ложноположительных результатов, а ПЗ будет низким.

Высокое прогностическое значение положительного анализа важно в тех случаях, когда соответствующее истинной болезни лечение может оказаться опасным для лиц с ложноположительными результатами анализа. Однако если анализ применяется для скрининга, то должны быть выполнены подтверждающие тесты, и хотя могут возникнуть неудобства для лиц с ложноположительными результатами, опасности при этом нет.

Для того чтобы случаи заболевания не были упущены, скрининг-тест должен иметь очень высокое ПЗ отрицательных результатов — ПЗ(-). Этот показатель определяется как количество всех истинно отрицательных результатов (в %):

$$\text{ПЗ}(-) = \frac{\text{ИОР}}{\text{ЛОР} + \text{ИОР}} \times 100.$$

Это заключение непосредственно следует из требования высокой чувствительности анализа.

Для большей ясности обсуждение касалось применения отдельных тестов в диагностических целях. На практике для постановки диагноза врач использует различную клиническую информацию и результаты нескольких исследований. При рациональном применении тестов ПЗ положительных результатов будет больше, поскольку анализы будут назначаться только пациентам, имеющим другие признаки предполагаемого заболевания (среди них распространенность заболевания будет выше, чем в общей популяции). Например, в случае редко встречающейся болезни Кушинга ПЗ положительного результата в общей популяции низкое. Но на практике необходимый анализ назначается только пациентам с клинически обоснованными подозрениями на наличие синдрома Кушинга, и среди них распространенность этого заболевания окажется выше. Это представляется очевидным, но врачи часто назначают анализы, имея для этого шаткие клинические основания, и не представляют, насколько бесполезными и даже вводящими в заблуждение могут оказаться их результаты.

Коэффициенты подобия

Концепция “прогностических значений” для большинства людей малоизвестна, поскольку в повседневной жизни ей трудно найти очевидных параллелей. Более знакомое понятие “вероятность”. “Коэффициенты подобия” (КП) характеризуют вероятность того, что данное событие (конкретный результат) может быть у человека, имеющего определенное заболевание или состояние, в отличие от человека, не страдающего этим заболеванием. КП для положительного результата определяется по формуле:

$$\text{КП}(+) = \frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}.$$

КП(-) — вероятность того, что тест будет отрицательным у человека, имеющего данное заболевание, в отличие от здорового обследуемого, рассчитывается по формуле:

$$\text{КП}(-) = \frac{\text{специфичность}}{1 - \text{чувствительность}}.$$

КП используются для перевода вероятности состояния, рассчитанной до проведения теста (в случае скрининговых тестов — распространенность), в соответствующую вероятность, полученную на основании проведенного теста. Чем больше значение КП, тем более полезен выполненный тест.

Дискриминантные функции

При выполнении нескольких тестов полезным может быть подход, основанный на математическом

объединении результатов, которое обычно проводится после того, как для каждого результата найдено так называемое “взвешенное” значение. Итогом этих операций являются одна или несколько цифр, которые именуются “дискриминантными функциями” (ДФ), или “индексами”. Затем эти показатели сопоставляются с диапазоном значений, рассчитанным для группы пациентов, у которых наличие подлежащего диагностированию заболевания было установлено с помощью других независимых методов. Если ДФ попадают в эту область, то вероятность заболевания пациента высока. Такой метод применяется, например, при дифференциальной диагностике гиперкальциемии и обтурационной желтухи, но ему еще предстоит завоевать более широкое признание в клинической биохимии.

Биохимия, основанная на доказательствах

Большинство клиницистов и патологов используют результаты лабораторных анализов исходя из собственного опыта и, подчас, интуитивно. В идеале, выбор необходимого анализа должен осуществляться с учетом его полезности и полноты использования результатов для лечения пациента. Такой подход применяется в настоящее время в так называемой медицине, основанной на доказательствах. Однако до сих пор многие новые тесты внедряют в клиническую практику без должной проверки, а систематических обзоров, посвященных используемым в медицине лабораторным методам обследования пациентов, слишком мало.

Аудит

Аудит — это часть процесса обеспечения высокого качества лабораторной работы. Он входит в перечень других мероприятий, связанных с контролем качества, но направлен в первую очередь на аналитические аспекты — проверку точности и правильности результатов. Проверяется место (помещение), где выполняются анализы, наличие стандартов и руководств (протоколов проведения обследования пациентов с конкретными заболеваниями), соответствие протоколов современным требованиям и влияние результатов обследования на исход лечения. В завершении аудита делается заключение о необходимости (или отсутствии таковой) в пересмотре стандартов или их модификации.

Через определенное время нужно проводить повторную проверку для определения результатов принятых решений.

Скрининг

При скрининге анализы применяются для того, чтобы выявить заболевание у людей, которые по внешним признакам здоровы. Такие анализы можно проводить во всей популяции (выявление фенилкетонурии у новорожденных), в группах риска (выявление гиперхолестеринемии у родственников больных ишемической болезнью сердца, развившейся в молодом возрасте) или в группах, сформированных по каким-либо еще причинам (определение “биохимических профилей” у стационарных больных, профессиональные медосмотры, состояния здоровья пожилых людей).

Как отмечалось выше, для тестов, применяющихся при скрининге, важна высокая чувствительность и желательна высокая специфичность, чтобы не было необходимости в проведении дополнительных анализов у здоровых людей. Скрининг-тесты на ФКУ являются максимально чувствительными и высокоспецифичными. Однако ФКУ встречается редко, поэтому даже при чувствительности 100 % и специфичности 99,9 % прогностическое значение положительного анализа только 10 %, т. е. девять из десяти положительных тестов при проведении дополнительного исследования окажутся ложноположительными. Это заключение является результатом следующих расчетов:

1. Заболеваемость фенилкетонурией составляет 1 случай на 10 000 новорожденных.
2. Чувствительность равна 100 %, или 1 ИПР на 1 случай ФКУ.
3. Специфичность равна 99,9 %, или 9990 ИОР на 9999 случаев без ФКУ.
4. Число положительных тестов на 10 000 обследованных новорожденных:

$$\frac{(100 - 99,9)}{100} \times 10000 = 10.$$

5. Число ИП- и ЛП-результатов:
ИПР = 1, ЛПР = 9.
6. Прогностическое значение положительного теста:

$$\frac{1}{10} \times 100 = 10 \%$$

Тем не менее прогностическое значение отрицательного теста будет равно 100 %, а это значит, что

ни один случай ФКУ при скрининге пропущен не будет.

При определении “биохимических профилей” применяются гораздо менее специфичные и чувствительные анализы, и поэтому их эффективность для выявления заболевания низка. Они не особенно эффективны и в определении незначительных отклонений, так как чем больше выполняется анализов, тем больше вероятность получения хотя бы одного ненормального результата.

Когда для получения биохимических данных применяются многоканальные автоматические анализаторы и обнаруживаются неожиданные отклонения от нормы, необходимо принять решение о том, что делать дальше. В некоторых клинических ситуациях эти отклонения могут быть сочтены незначительными, в противном случае требуются дальнейшие исследования. Они могут принести безусловную пользу пациенту, однако их стоимость, как правило, высока. Как минимум, анализ надо повторить, чтобы убедиться в том, что отклонение от нормы не было результатом методической ошибки.

Доступность лабораторных исследований часто приводит к тому, что ими пользуются без необходимости и неправильно. Врачей надо призывать к большей разборчивости при назначении анализов. Им целесообразно вместе с сотрудниками лаборатории критически оценивать применяемые тесты, добиваясь максимальной пользы.

Заключение

Биохимические анализы применяются для диагностики, контроля за состоянием пациентов (мониторинг), скрининга на различные заболевания и прогнозирования. Результаты некоторых биохимических анализов дают специфическую диагностиче-

скую информацию, но во многих случаях биохимические изменения отражают патологические процессы, которые являются общими для целого ряда заболеваний.

При выборе теста или тестов важно определить, какого рода информация требуется и может ли анализ ее дать. Пробы для анализа должны браться в надлежащих условиях, а аналитические методы должны быть надежными. Оценивая результат анализа, надо учитывать клинические обстоятельства и возможное влияние биологической и аналитической вариабельности. Когда результат анализа сопоставляется с областью нормальных значений для здоровых людей, ее границы должны быть установлены по результатам, полученным у лиц одного и того же возраста и пола.

Поскольку четкое различие между результатами анализов у здоровых и больных людей встречается редко, важно придавать должное значение статистическим основам сравнения этих результатов. Это необходимо и в случаях, когда результаты сравниваются с теми, что были получены прежде.

Плазма и сыворотка

Плазма — жидкая составляющая крови. По техническим причинам многие биохимические анализы лучше выполнять в сыворотке, но концентрации большинства подлежащих анализу веществ практически одинаковы в обеих жидкостях. В этой книге термин “сыворотка” применяется, только когда речь идет об анализах, выполненных в сыворотке (например, в историях болезни), или когда для анализа должна использоваться лишь сыворотка.

Введение

Распределение воды

Вода составляет примерно 60 % массы тела у мужчин и 55 % — у женщин, что соответствует более высокому содержанию жира в теле женщин. Примерно 66 % всей воды организма входит в состав внутриклеточной жидкости, и 33 % находится вне клеток. Только 8 % воды содержится в плазме крови (рис. 2.1). Транспорт воды в организме не является активным процессом. Обычно молекулы воды свободно обмениваются между вне- и внутриклеточной средами, и их распределение зависит только от осмотических свойств этих сред. Если не считать почек, осмотические концентрации или осмоляльности в этих двух средах всегда одинаковы, т. е. они изотоничны. Любые изменения концентраций растворенных веществ в одной из сред вызывают перераспределение воды, которое восстанавливает изотоничность.

Основной вклад в осмоляльность внеклеточной жидкости вносят катионы натрия и сопутствующие им анионы, главным образом хлоридный и бикарбонатный; во внутриклеточной жидкости преобладают катионы калия. Существенный вклад в осмоляльность вносят глюкоза и мочевины. Участие белков в количественном отношении невелико — примерно 0,5 %. Однако, поскольку эндотелий кровеносных сосудов относительно плохо проницаем для белков, а их концентрация в интерстициальной жидкости гораздо меньше, чем в плазме, белки являются важным фактором распределения воды между этими двумя компартментами. Вклад белков в осмотическое давление плазмы называется коллоидным осмотическим, или онкотическим, давлением (см. гл. 13).

В норме количество воды, поступающей в организм, со временем выравнивается с количеством

воды, выводимой из организма. Вода поступает с пищей и образуется в процессе окислительного метаболизма, выводится через почки, кожу, легкие и кишечник (табл. 2-1). Для нормального выведения отходов организма необходимо образование как минимум 500 мл мочи в сутки, но вследствие неизбежных потерь воды другими путями для под-

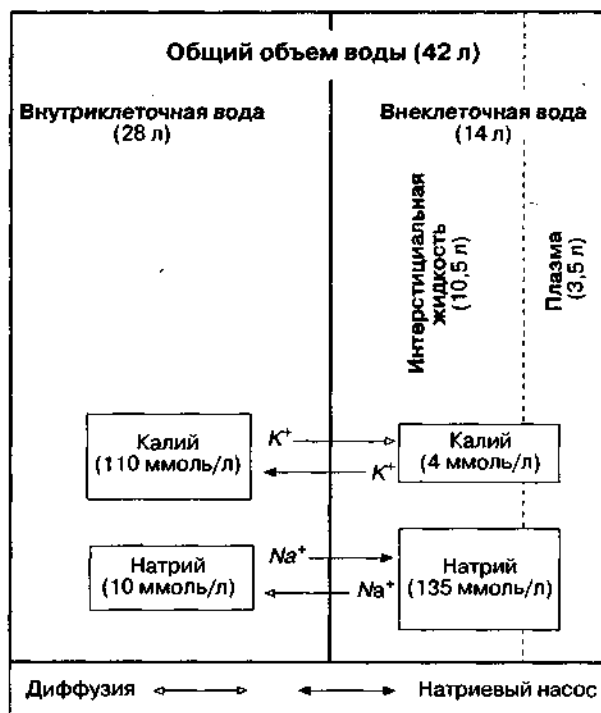


Рис. 2.1. Распределение воды, натрия и калия в организме мужчины массой 70 кг. У женщин распределение такое же, хотя процентное содержание воды в организме меньше. У детей общее содержание воды в организме составляет 75–80 % от массы тела, отношение объема внеклеточной жидкости к объему внутриклеточной жидкости выше, чем у взрослых, а доля воды в плазме крови примерно такая же

Таблица 2-1. Суточный баланс воды во взрослом организме

Неизбежные потери		Источники поступления	
Кожа	500 мл	Вода, образованная при окислительном метаболизме	400 мл
Легкие	400 мл	Минимум, поступающий с пищей	1100 мл
Кишечник	100 мл		
Почки	500 мл		
Итого	1500 мл	Итого	1500 мл

Примечание. Минимальное потребление, необходимое для поддержания баланса, равно примерно 1100 мл. В действительности с пищей и питьем поступает больше воды, и ее избыток выводится с мочой.

держания водного баланса ежедневное поступление воды в организм должно быть на уровне примерно 1100 мл. Оно возрастает при увеличении потерь, например при усиленном потоотделении или поносе. Обычно поступление воды в организм значительно превосходит минимальные потребности, но ее избыток легко выводится почками.

Распределение натрия

Организм взрослого мужчины содержит примерно 3000 ммоль натрия, из них 70 % свободно обмениваются, а остальные 30 % связаны в костной ткани. Большая часть обменивающегося натрия находится вне клеток. Концентрация натрия во внеклеточной жидкости в норме равна 135–145 ммоль/л, а в клетках — только 4–10 ммоль/л. Большинство клеточных мембран сравнительно плохо проницаемы для натрия, но некоторое проникновение натрия в клетки все же происходит. Градиент натрия поддерживается активным выведением натрия из клеток во внеклеточную среду с помощью Na^+, K^+ -АТФ-азы.

Как и в случае с водой, поступление натрия в организм и его выведение сбалансированы. Для западного образа жизни нормальным является потребление 100–200 ммоль натрия в сутки, но обязательные потери натрия через почки, кожу и кишечник не превышают 10 ммоль/24 ч. Таким образом, для поддержания баланса натрия в организме нужен значительно меньший, чем имеющийся, уровень его поступления; избыток натрия выводится с мочой. Несмотря на это, избыточное поступление натрия может приносить вред, способствуя в некоторых случаях развитию гипертензии.

Важно понимать, что существует интенсивный внутренний оборот натрия. Секреция натрия в просвет кишечника составляет примерно 1000 ммоль/24 ч, а фильтрация почками — 25 000 ммоль/24 ч, большая часть этих количеств реабсорбируется кишечником и почечными канальцами. Даже при частичной недостаточности реабсорбции натриевый гомеостаз может быть нарушен.

Распределение калия

Калий является основным внутриклеточным катионом. В организме в свободной форме находится 90 % калия, и поэтому он может легко обмениваться, остальная часть связана в эритроцитах, костной ткани и головном мозге. Однако только примерно 2 % от общего количества калия (50–60 ммоль) находится во внеклеточном компартменте (рис. 2.1), где его можно легко определять. Поэтому концентрация калия в плазме не является точным показателем статуса организма по калию. Вследствие высвобождения калия из тромбоцитов при свертывании крови концентрация калия в сыворотке на 0,2–0,3 ммоль/л выше, чем в плазме, но эта разница не имеет практического значения.

В организме калий постоянно диффундирует по градиенту концентрации из клеток во внеклеточную среду. Этой тенденции противодействует Na^+, K^+ -АТФ-аза (натриевый насос), которая осуществляет транспорт калия в клетки.

Гомеостаз калия и его нарушения рассмотрены в этой главе ниже.

Гомеостаз воды и натрия

Вода и осмоляльность внеклеточной жидкости

Если содержание воды в организме изменится независимо от содержания растворенных в ней веществ, это приведет к изменению осмоляльности (рис. 2.2). Осмоляльность внеклеточной жидкости в норме составляет 282–295 ммоль/кг воды. Любая потеря воды внеклеточной средой, например при обезвоживании, повысит ее осмоляльность и вызовет перемещение воды из внутриклеточной среды во внеклеточную. Однако небольшое увеличение осмоляльности вне клеток все равно произойдет и приведет к стимуляции гипоталамического центра жажды (желанию ее уто-

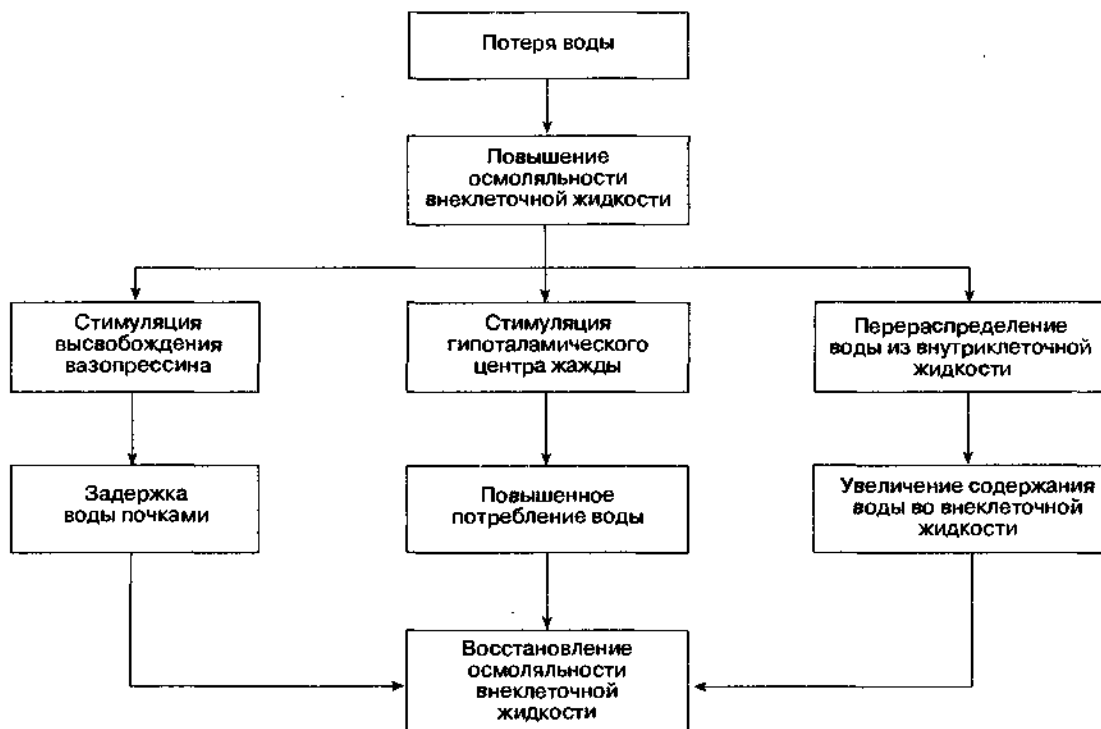


Рис. 2.2. Физиологические реакции на потерю воды

лить) и гипоталамических осморцепторов, что вызовет высвобождение вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ).

Вазопрессин делает собирательные каналцы почек проницаемыми для воды, обеспечивая ее реабсорбцию и концентрирование мочи. У человека максимальная концентрация мочи, которая может быть достигнута, — 1200 ммоль/кг. Осморцепторы очень чувствительны к осмоляльности, реагируя даже на малые изменения — порядка 1%. Вазопрессин не обнаруживается в плазме при осмоляльности 282 ммоль/кг, но его концентрация резко возрастает, как только осмоляльность плазмы начинает превышать этот уровень (рис. 2.3).

Если осмоляльность внечелюточной среды снижается, то ощущение жажды отсутствует, а секреция вазопрессина тормозится. Моча получается разбавленной, что приводит к потере воды и восстановлению осмоляльности до нормы. Если увеличение осмоляльности внечелюточной среды происходит в результате увеличения содержания растворимых веществ (например, мочевины), которые легко диффундируют через клеточные мембраны, осмоляльность внутри клеток тоже возрастает, и осморцепторы не стимулируются.

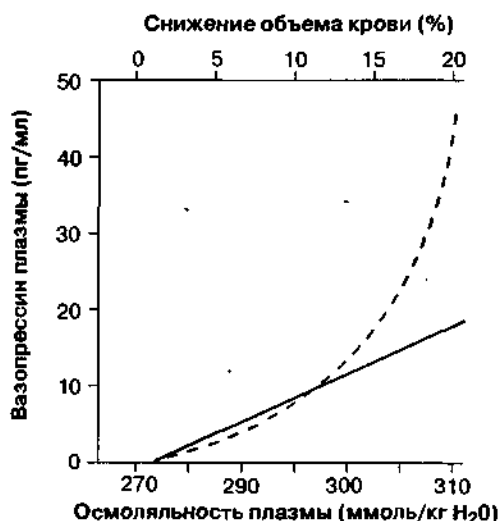


Рис. 2.3. Зависимость концентрации вазопрессина от объема крови и осмоляльности. Секреция вазопрессина линейно возрастает (сплошная линия) с увеличением осмоляльности плазмы, если объем крови остается постоянным. Небольшое снижение объема крови в изотонических условиях мало влияет на секрецию вазопрессина (пунктир), тогда как снижение более чем на 10% приводит к сильному увеличению секреции вазопрессина

Таблица 2-2. Факторы, влияющие на секрецию вазопрессина

Контроль секреции вазопрессина	
Стимулирующие факторы	Ингибирующие факторы
Возросшая осмоляльность внеклеточной жидкости	Сниженная осмоляльность внеклеточной жидкости
Сильная гиповолемия (посредством ангиотензина II и артериальных и венозных рецепторов, воспринимающих изменения объема)	Гиперволемия
Стресс, в том числе болевой	Алкоголь
Физическая нагрузка	
Препараты:	
наркотические анальгетики, никотин, некоторые производные сульфонилмочевины, карбамазепин, клофибрат, винкристин	

Примечание. Осмоляльность внеклеточной жидкости в норме является важнейшим фактором.

Секрецию вазопрессина (табл. 2-2) стимулируют ангиотензин II, артериальные и венозные барорецепторы и рецепторы, воспринимающие изменения объема (волюморорецепторы). При гиповолемии и гипотензии изменяется внешний вид кривой, характеризующей синтез вазопрессина в ответ на повышение осмоляльности (рис. 2.3), и понижается порог секреции вазопрессина. При незначительном снижении объема плазмы, реакция выброса вазопрессина слабая, но если объем плазмы уменьшается более чем на 8–10 %, происходит интенсивная секреция гормона. Механизмы контроля осмолярности всегда работают с перекрытием, т. е. они обеспечивают поддержание постоянного объема внеклеточной жидкости даже за счет некоторого снижения осмоляльности крови.

Натрий и объем внеклеточной жидкости

Объем внеклеточной жидкости прямо зависит от общего содержания натрия в организме, поскольку потребление и выведение воды регулируются так, чтобы поддерживать постоянство концентрации натрия во внеклеточной среде, где практически полностью и содержится весь натрий.

Натриевый баланс поддерживается путем регуляции экскреции натрия почками. Выведение

натрия зависит от гломерулярной фильтрации, но важным фактором, ограничивающим экскрецию натрия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) становится только при ее исключительно низких уровнях (задержка натрия является поздним проявлением хронической почечной недостаточности). В норме примерно 70 % профильтрованного натрия подвергается активному обратному всасыванию в проксимальных извитых канальцах, а дальнейшая реабсорбция происходит в петлях Генле. Менее 5 % профильтрованного натрия достигает дистальных извитых канальцев. Альдостерон, выделяемый корой надпочечников в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы, стимулирует реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирающих протоках и является главным фактором, регулирующим экскрецию натрия почками.

Однако обратное всасывание натрия должно контролироваться и другими факторами, поскольку у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, получающих заместительную терапию постоянной дозой минералокортикоидов, натриевый баланс поддерживается даже при том, что концентрации минералокортикоидов у них в плазме не определяются концентрацией натрия. У таких больных хроническая нагрузка минералокортикоидами вызывает задержку натрия только в течение короткого периода, после которого натриевый баланс восстанавливается, хотя и при несколько увеличенном объеме внеклеточной жидкости.

Данная реакция может быть опосредована натрийуретическим гормоном (НУГ) — пептидом, состоящим из 28 аминокислот. Этот гормон секретруется предсердиями в ответ на их растяжение, вызываемое повышением артериального давления (например, при увеличении объема внеклеточной жидкости). НУГ действует двояко: угнетает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах, а также снижает секрецию ренина (и, соответственно, альдостерона). Он противодействует прессорным эффектам норадреналина и ангиотензина II и обладает системным вазодилататорным действием. Именно НУГ обеспечивает тонкую регуляцию гомеостаза натрия. При сердечной недостаточности отмечаются высокие концентрации в плазме НУГ, и считается, что прогноз лучше у пациентов с низкими уровнями этого гормона. Измерение концентрации НУГ может быть использовано для выявления бессимптомных пациентов с нарушением функции левого желудочка вследствие пере-

несенного инфаркта миокарда, которым показано соответствующее лечение.

Идентифицировано еще два пептида, напоминающих по действию НУГ: первый секретируется желудочками сердца и имеет такие же свойства, второй содержится в высоких концентрациях в эндотелии сосудов и является вазодилататором.

В целом механизмы регуляции объема внеклеточной жидкости действуют не так быстро и точно, как механизмы регуляции ее осмоляльности. За исключением случаев крайней гиповолемии приоритетное значение имеет поддержание осмоляльности.

Недостаток воды и натрия

Дегидратация или сочетание недостатка воды и натрия возникают, когда потери превышают поглощение. Обезвоживание организма в чистом виде встречается гораздо реже, чем сочетание недостатка воды и натрия. Поскольку натрий не может выводиться из организма без воды, его потеря всегда сопровождается какой-то степенью дегидратации.

Клинические и биохимические характеристики "чистого" обезвоживания и изотонической потери натрия с водой совершенно различны, так же как и физиологические реакции на эти нарушения. Од-

нако в клинической практике потеря жидкости организмом включает весь спектр состояний между этими двумя крайними случаями, что отражается соответствующими клиническими и биохимическими проявлениями. Следует иметь в виду, что эти проявления зависят еще и от предшествующего лечения.

Обезвоживание

Обезвоживание происходит при неадекватном поступлении воды в организм или при чрезмерных потерях воды (табл. 2-3). Случаи избыточного выведения воды без какой-либо потери натрия необычны (исключение — несахарный диабет), но если потери натрия невелики, клинические последствия таких состояний определяются главным образом потерей воды (табл. 2-3).

Потеря воды внеклеточной средой вызывает увеличение ее осмоляльности, которое в свою очередь вызывает перемещение воды из клеток во внеклеточную среду, что сглаживает сдвиг осмоляльности. Но она все равно будет выше, чем в норме, а это приведет к стимуляции центра жажды и секреции вазопрессина. У таких пациентов наблюдается гипернатриемия, а концентрация белков в плазме и гематокритное число обычно увеличены незначительно. Если причиной обезвоживания не яв-

Таблица 2-3. Причины и клинические проявления обезвоживания

Обезвоживание	
Причины	Клинические проявления
<p>Возросшие потери</p> <p>через почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> нарушения функции почечных канальцев несахарный диабет возросшая осмотическая нагрузка из-за сахарного диабета прием осмотических диуретиков или больших количеств белка <p>через кожу:</p> <ul style="list-style-type: none"> потоотделение <p>через легкие:</p> <ul style="list-style-type: none"> гипервентиляция <p>через кишечник:</p> <ul style="list-style-type: none"> понос (у младенцев) <p>Сниженное поступление</p> <ul style="list-style-type: none"> Младенцы Дисфагия Старики Ограничение потребления воды Потеря сознания 	<p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"> Жажда Сухость во рту Затруднения при глотании Слабость Нарушения сознания <p>Признаки</p> <ul style="list-style-type: none"> Снижение массы тела Сухость слизистых оболочек Сниженное слюноотделение Снижение тургора кожи Снижение объема мочи (ранний признак)

Примечание. При гастроэнтеритах у младенцев и при акклиматизации к высоким температурам у взрослых через кишечник и кожу теряется некоторое количество натрия, но могут преобладать проявления потери воды.

ляются неконтролируемые потери через почки, моча становится очень концентрированной, и ее объем быстро снижается (табл. 2-5). Поскольку потери воды в таких случаях затрагивают весь организм, а не только внеклеточную среду (рис. 2.4), признаки уменьшения объема внеклеточной жидкости обычно отсутствуют. Более того, возросшее коллоидное осмотическое давление плазмы удерживает внеклеточную воду внутри кровеносных сосудов. Нарушения кровообращения могут быть очень поздними признаками обезвоживания; их появление наиболее вероятно в случае потери натрия.

Сильное обезвоживание способно вызвать церебральную дегидратацию, которая в свою очередь может стать причиной кровоизлияний в мозг из-за разрывов кровеносных сосудов. Такие же повреждения могут возникнуть при слишком быстрой регидратации. Если дегидратация носит персистирующий характер, клетки мозга синтезируют осмотически активные вещества, и быстрое возмещение жидкости может привести к отеку головного мозга.

Лечение обезвоживания включает воздействие на причины его возникновения и возмещение потерь жидкости. Воду лучше либо давать через рот, либо вводить через желудочный зонд. Если это невозмож-

но, следует внутривенно вводить 5 % раствор глюкозы, а при сочетании недостатка воды с недостатком натрия — гипотонический раствор натрия хлорида. Целью должна быть компенсация примерно двух третей дефицита воды в первые сутки, а остального дефицита — в следующие сутки.

Недостаток натрия

Причиной недостатка натрия в организме редко бывает неадекватное поступление его с пищей. Иногда недостаток натрия может быть следствием неадекватного парентерального введения. Чаще он возникает из-за чрезмерных потерь (табл. 2-4). Натрий может выводиться из организма с изотонической или гипотонической жидкостью. В обоих случаях отмечается снижение объема внеклеточной жидкости (рис. 2.4), но при гипотонической потере оно менее выражено, поскольку часть потери воды компенсируется затем за счет внутриклеточной жидкости. Клинические проявления недостатка натрия — преимущественно следствие снижения объема внеклеточной жидкости (табл. 2-4).

Нормальной реакцией на гиповолемию являются увеличение секреции альдостерона, стимулирую-

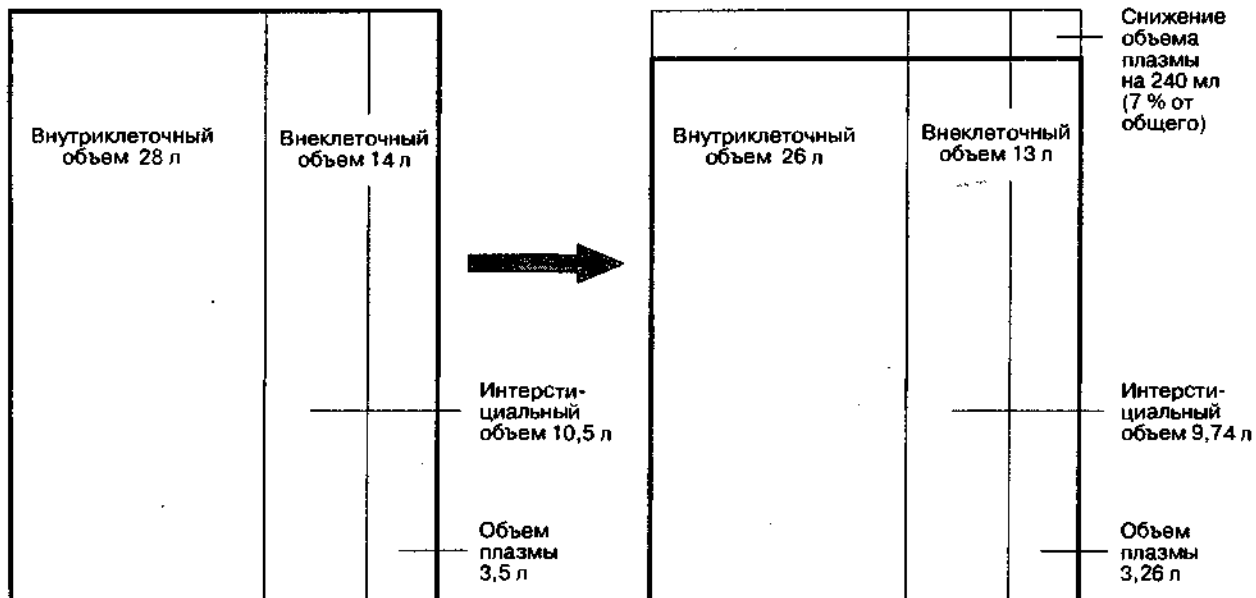
Таблица 2-4. Причины и клинические проявления недостаточности натрия в организме

Недостаток натрия	
Причины	Клинические проявления
<p>Чрезмерные потери</p> <p>через почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> диуретическая фаза острого некроза почечных канальцев лечение диуретиками недостаточность минералокортикоидов другие состояния, связанные с потерей солей <p>через кожу:</p> <ul style="list-style-type: none"> очень сильное потоотделение муковисцидоз генерализованный дерматит ожоги <p>через кишечник:</p> <ul style="list-style-type: none"> рвота, понос свищи непроходимость кишечника <p>Неадекватное поступление</p> <p>Недостаток натрия развивается всякий раз, когда поступление натрия не соответствует его избыточным потерям. Само по себе сниженное поступление натрия редко становится причиной его недостаточности в организме</p>	<p>Симптомы</p> <ul style="list-style-type: none"> Слабость Апатия Постуральное головокружение Обморок <p>Признаки</p> <ul style="list-style-type: none"> Снижение массы тела Из-за снижения объема плазмы: <ul style="list-style-type: none"> тахикардия гипотензия недостаточность периферического кровообращения олигурия Из-за снижения объема интерстициальной жидкости: <ul style="list-style-type: none"> снижение внутриглазного давления снижение тургора кожи

Примечание. Жажды обычно нет. Клинические проявления обусловлены гиповолемией. Постепенно развивается олигурия — главным образом из-за снижения скорости клубочковой фильтрации, а не из-за действия вазопрессина.

Эффекты потери внеклеточной жидкости

Потеря 3 л воды



Потеря 3 л изотонической жидкости

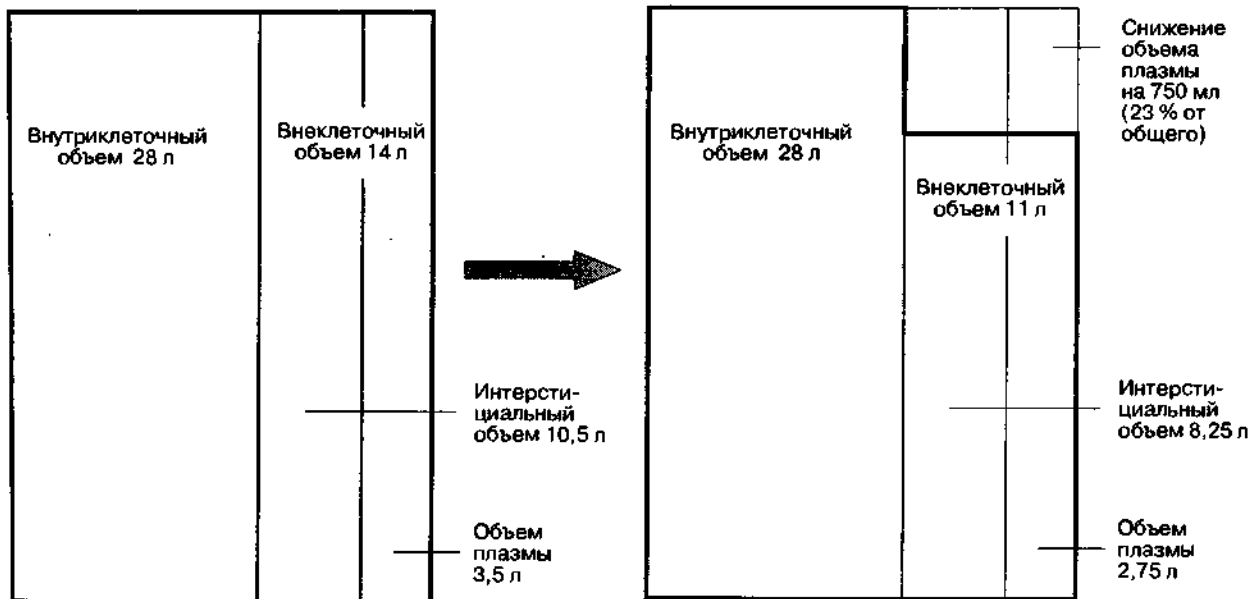


Рис. 2.4. Сравнение последствий потери воды и потери изотонической жидкости внеклеточной средой. Если теряется только вода, увеличение осмоляльности вызывает перемещение воды из клеток, что сводит потери объема внеклеточной жидкости к минимуму. Если из внеклеточной среды теряется изотоническая жидкость, то осмотический баланс не нарушается и перемещения воды из клеток не происходит; на объеме плазмы такая ситуация сказывается гораздо сильнее. Избыток изотонической жидкости ограничен внеклеточным жидкостным компартментом. Избыток воды распределяется в водном компартменте всего тела, поэтому его влияние на внеклеточную жидкость гораздо слабее

Таблица 2-5. Клинические параметры и результаты лабораторных анализов при обезвоживании и недостаточности натрия в организме

	Недостаток натрия	Обезвоживание
[Na ⁺] в плазме	Норма или ↓	↑
Гематокритное число	↑↑↑ ¹	Норма или небольшое ↑
Объем внеклеточной жидкости	↓↓↓	Обычно в норме
[Мочевина] в плазме	↑	Верхний предел нормы
Объем мочи	↓	↓↓↓
Концентрированность мочи	↑	↑↑↑
Жажда	Наступает поздно	Наступает рано
Тахикардия и гипотензия	Наступает рано	Наступает поздно

¹ Если причиной не является потеря крови.

ющее реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах почек, и уменьшение объема мочи вследствие снижения СКФ. Увеличение продукции вазопрессина, который способствует образованию очень концентрированной мочи, наблюдается только при очень сильном снижении объема внеклеточной жидкости (рис. 2.3).

Снижение СКФ может приводить к внепочечной уремии (см. "История болезни 4.1"). В отличие от эффектов, вызываемых "чистым" обезвоживанием, при недостатке натрия концентрация белков в плазме и гематокритное число обычно отчетливо возрастают (если только не было потери крови или плазмы). Более того, поскольку потери жидкости затрагивают главным образом внеклеточную среду, обычно можно наблюдать признаки снижения объема внеклеточной жидкости, а это делает недостаточность перифе-

рического кровообращения более вероятной, чем при обезвоживании. Признаки недостатка воды и натрия в организме сопоставлены в табл. 2-5.

Показателем относительных количественных потерь воды и натрия может служить концентрация натрия в плазме. Она останется нормальной, если потеря была изотонической и возрастет в случае гипотонической потери. При большом дефиците натрия возросшая вследствие гиповолемии секреция вазопрессина может вызвать задержку воды. В этом случае объем плазмы крови поддерживается в ущерб осмоляльности, что приводит к развитию гипонатриемии. Таким образом, концентрация натрия в плазме крови пациентов с недостаточностью натрия может быть низкой, нормальной или высокой (табл. 2-6).

Недостаток натрия в организме устраняется с помощью этиотропной терапии и, при необходимости, восстановления внутрисосудистого объема методом внутривенного введения изотонической жидкости (физиологического раствора, плазмы или крови). Обычно это можно делать быстро, но любой сопутствующий дефицит воды в организме требует более осторожной коррекции.

Избыток воды и натрия

Избыток воды и натрия в организме может быть следствием недостаточного выведения или избыточного поступления. Вторая причина часто бывает ятрогенной. Как и при недостаточности, избыток воды и избыток натрия с изотонической задержкой воды могут рассматриваться как независимые состояния, хотя на практике они часто сочетаются.

Избыток воды

Обычно избыток воды связан с нарушениями ее выведения (табл. 2-7). Однако предел способности здоровых почек экскретировать воду составляет

Таблица 2-6. Концентрация натрия в плазме при его недостаточности, вызванной различными причинами

Механизм развития недостаточности натрия	Концентрация натрия в плазме
Потери воды и натрия с преобладающей потерей воды, например при сильном потоотделении	Повышенная
Изотоническая потеря натрия и воды, например при ожогах и кровотечениях	Нормальная
Потеря натрия в сочетании с задержкой воды, например при лечении изотонической недостаточности натрия введением жидкостей с низким содержанием натрия	Сниженная

Примечание. Концентрация натрия в плазме не является адекватным показателем статуса внеклеточной среды по натрию.

Таблица 2-7. Причины и клинические проявления избытка воды в организме

Избыток воды в организме	
Причины	Клинические проявления
Увеличенное поступление	Расстройства поведения
Принудительное питье воды	Нарушения сознания
Избыточное парентеральное введение жидкости	Головная боль
Всасывание воды при промывании мочевого пузыря	Судороги
	Кома
Сниженное выведение	Подергивания мышц
Почечная недостаточность (тяжелая)	Реакции мышц-разгибателей подошвы
Недостаточность кортизола	
Неадекватная или эктопическая секреция вазопрессина	
Лекарства:	
стимулирующие секрецию вазопрессина	
потенцирующие действие вазопрессина,	
например хлорпропамид	
агонисты вазопрессина,	
например окситоцин	
действующие на способность почек к разведению мочи,	
например диуретики	

примерно 20 мл/мин, и иногда одного лишь избыточного поступления воды в организм оказывается достаточно для того, чтобы вызвать интоксикацию водой. Во всех таких случаях обязательно имеет место гипонатриемия. При этом возросшей водной нагрузке подвергаются как внеклеточная, так и внутриклеточная жидкость.

Клинические проявления перегрузки организма водой (табл. 2-7) связаны с чрезмерной гидратацией головного мозга, выраженность которой зависит от объема и скорости накопления избыточной воды. У пациента с концентрацией натрия в плазме 120 ммоль/л и задержкой воды, которая развивалась постепенно в течение нескольких дней, может не наблюдаться никаких симптомов, тогда как остро развившаяся задержка может привести к появлению признаков сильной интоксикации водой.

Устранение избытка воды обсуждается на с. 40 в связи с лечением гипонатриемии.

Избыток натрия

Причиной избытка натрия в организме может быть увеличенное его поступление или сниженная экскреция. Клинические проявления обычно связаны с увеличением объема внеклеточной жидкости. Если причина состоит в избыточном поступлении (например при неправильном применении гипертонического раствора), быстрое перемещение воды из внутриклеточного пространства может вызвать

дегидратацию головного мозга. При чрезмерной нагрузке организма натрием вследствие его избыточного поступления обычно развивается гипернатриемия (см. "История болезни 2.6").

Наиболее частая причина перегрузки организма натрием — нарушение его экскреции. Довольно необычными случаями такого рода являются эндогенные расстройства почек (табл. 2-8) и усиленная секреция минералокортикоидов при первичной болезни надпочечников. Чаще всего перегрузка организма натрием происходит вследствие вторичного альдостеронизма. Это явление встречается у пациентов, у которых, несмотря на клинические признаки увеличения объема внеклеточной жидкости (например, периферический отек), обнаруживается снижение эффективного объема плазмы из-за венозного застоя или нарушения нормального распределения внеклеточной жидкости между сосудистым и внесосудистым пространством. Как это ни парадоксально, для многих пациентов с избытком натрия характерна гипонатриемия, свидетельствующая о сопутствующем нарушении выведения воды из организма. Возможно, что она отчасти вызвана усилением секреции вазопрессина из-за сниженного объема плазмы. Кроме того, снижение скорости гломерулярной фильтрации и соответствующее увеличение реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах снижает поступление ионов натрия и хлора в петли Генле и дистальные извитые канальцы. Все это снижает способность

Таблица 2-8. Причины и клинические проявления избытка натрия в организме

Избыток натрия	
Причины	Клинические проявления
Увеличенное поступление Избыточное парентеральное введение Абсорбция из солевых рвотных средств	Периферический отек Одышка Отек легких Венозный застой
Сниженное выведение Сниженная клубочковая фильтрация: острая и хроническая почечная недостаточность Возросшая почечная реабсорбция: первичный избыток минералокортикоидов синдром Кушинга синдром Конна вторичный избыток минералокортикоидов застойная сердечная недостаточность нефротический синдром цирроз печени с асцитом стеноз почечной артерии	Гипертензия Выпоты Избыточная масса тела

почек к разведению мочи и ухудшает экскрецию воды. У таких пациентов в развитии гипонатриемии может участвовать также и "синдром больной клетки" (см. ниже).

Лечение избытка натрия должно быть, по возможности, направлено на устранение вызвавшей его причины. Кроме того, целесообразно применить диуретики для усиления экскреции натрия и обязательно контролировать поступление натрия в организм. Если ослаблены функции почек, может понадобиться гемодиализ. Эта мера бывает необходима и при острой перегрузке натрием из-за использования гипертонических жидкостей.

Лабораторная оценка состояния водного и натриевого статуса

Концентрация натрия в плазме крови зависит от относительного содержания в ней натрия и воды. Поэтому сама по себе она не несет информации о содержании натрия во внеклеточной жидкости. И при избытке натрия, и при его недостатке концентрация натрия в плазме может быть повышенной, нормальной или сниженной в зависимости от количества воды во внеклеточной среде. Определение концентрации натрия в плазме относится к числу наиболее часто выполняемых в клинике лабораторных анализов, но далеко не всегда показана

для проведения этого анализа бывают обоснованными, а результаты часто интерпретируются неверно. Концентрацию натрия в плазме целесообразно определять в следующих случаях:

- при обезвоживании организма или избыточной потере жидкости для выбора соответствующей заместительной терапии;
- при парентеральном введении жидкости пациентам, которые не могут сообщить о наличии жажды или прореагировать на нее (например, коматозные больные, младенцы, престарелые);
- у пациентов с расстройством сознания, нарушениями поведения или признаками чрезмерной возбудимости центральной нервной системы.

При оценке статуса больного по содержанию воды или натрия в организме важную информацию могут дать клинические показатели, например величина центрального венозного давления, баланс жидкости и масса тела. Повышение концентрации белков в плазме или гематокритного числа свидетельствует о возможности гемоконцентрации. Другие отклонения от нормы могут указывать на некоторые специфические состояния. Так, гиперкалиемия у пациента с гипонатриемией и клиническими признаками дефицита натрия позволяет предполагать недостаточность надпочечников.

Ценную информацию дают анализы мочи, но бывает, что их результаты вводят в заблуждение. Необходимо определить, соответствуют ли состав и объем мочи статусу пациента по содержанию воды и натрия. Если не соответствуют, то надо вы-

яснить причину. Например, низкий уровень экскреции натрия с мочой естественен для пациента с гипонатриемией вследствие недостатка натрия в организме. Натрийурез у такого пациента может указывать либо на недостаточную секрецию альдостерона, либо на неспособность почек реагировать на этот гормон (см. "История болезни 2.1").

История болезни 2.1

Женщина, 50 лет, длительно страдающая ревматоидным артритом, обратилась к врачу с жалобами на головокружение после приступа гастроэнтерита. При обследовании обнаружена постуральная гипотензия.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	118 ммоль/л
калий	3,9 ммоль/л
мочевина	9,1 ммоль/л

Короткий тест с синактеном: нормальная реакция кортизола на АКТГ

Альдостерон плазмы (в положении лежа)	720 пмоль/л
--	-------------

Суточная экскреция натрия с мочой	118 ммоль
-----------------------------------	-----------

Комментарии

Постуральная гипотензия может быть следствием гиповолемии, вегетативной нейропатии или приема гипотензивных средств. Пациентка не принимала таких препаратов, и признаков нейропатии у нее не обнаружено. Гипонатриемия в сочетании со слегка повышенным содержанием мочевины согласуется с обезвоживанием организма натрием, вызывающим гиповолемию. Результаты АКТГ-теста нормальные, что исключает недостаточность надпочечников и чему соответствует адекватно повышенная концентрация альдостерона. Экскреция натрия с мочой избыточна. Поступление натрия в организм не определялось, но нормально функционирующие почки должны удерживать натрий в организме пациентки с недостатком натрия и гиповолемией.

Сделан вывод, что у пациентки происходила потеря натрия через почки, не реагирующие на нормальные физиологические стимулы, направленные на удержание натрия. Симптомы появились только после поноса и рвоты, вызвавших дополнительную потерю жидкости. Этот вывод был подтвержден исследованиями натриевого баланса. У пациентки был выявлен папиллярный некроз почек как осложнение от использования анальгетиков, влияющих главным образом на функцию почечных канальцев.

Определение концентрации натрия

Концентрацию натрия традиционно было принято измерять с помощью пламенной фотометрии, которая определяет число атомов натрия в данном объеме раствора. В настоящее время концентрация натрия определяется с помощью ионселективных электродов, измеряющих активность натрия, т. е. число атомов в заданном объеме раствора, которые ведут себя как истинные ионы.

В большинстве случаев оба способа дают одинаковые с точки зрения практических клинических задач результаты. Однако поскольку активность является показателем содержания натрия в водной фракции плазмы (в норме 93 % объема), значительные расхождения между активностью и концентрацией могут возникать при уменьшении доли воды в плазме (например, при тяжелой гиперлипидемии или гиперпротеинемии). Концентрация натрия, измеренная с помощью пламенной фотометрии в миллимолях на литр плазмы, будет меньше, чем концентрация, о которой можно судить по активности натрия. Это происходит вследствие того, что, хотя концентрация натрия в водной фракции плазмы не меняется, в данном объеме плазмы содержится меньше воды и, соответственно, меньше натрия. Анализаторы с электродами, для которых плазму перед измерением надо разводить, также дают заниженные результаты. Этот эффект, известный как псевдогипонатриемия, наблюдается только при сильной гиперлипидемии, когда плазма мутная (см. "История болезни 14.2"), и при большом увеличении содержания общего белка в плазме из-за парапротеинемии. При подозрении на такие состояния следует проверить осмоляльность плазмы, которая регулируется гипоталамусом посредством секреции вазопрессина. У пациентов с псевдогипонатриемией она должна быть нормальной.

Осмоляльность и ее измерение

Если иметь в виду, что гипоталамус контролирует не концентрацию натрия, а осмоляльность, логичным было бы измерять именно осмоляльность плазмы. Однако осмоляльность измеряется с меньшей точностью, и процесс ее измерения хуже поддается автоматизации. Тем не менее при некоторых обстоятельствах знать величину осмоляльности полезно.

Определение осмоляльности может помочь при интерпретации низкой концентрации натрия в плазме и необходимо при тестировании на недостаток воды в организме. Оно может быть полез-

ным и при обследовании пациентов с подозрением на отравление этиловым спиртом или этиленгликолем (см. "История болезни 20.3"), поскольку присутствие этих веществ увеличивает осмоляльность. Это возрастание можно выявить, если сравнить измеренную осмоляльность с предполагаемой осмоляльностью, рассчитанной по формуле:

$$\text{Осмолярность(предполагаемая)} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{Мочевина}] + [\text{Глюкоза}],$$

где все концентрации выражены в ммоль/л.

Осмоляльность является показателем концентрации в расчете на 1 кг растворителя, тогда как осмолярность — показателем концентрации в расчете на 1 л раствора. В норме числовые значения обоих показателей очень близки, как и величины измеренной и рассчитанной осмоляльности. Значительные расхождения ("осмолярная разница") возникают, когда в плазме присутствуют вещества с аномально высокой осмотической активностью (например, при отравлении) или уменьшается доля воды в плазме, как при сильной гиперлипидемии или гиперпротеинемии.

Определение концентрации анионов

Изменению концентрации натрия в плазме должно соответствовать изменение концентрации анионов. Главными анионами внеклеточной жидкости являются ионы хлора и бикарбоната. Концентрация бикарбоната (точнее, общий диоксид углерода) определяется часто, поскольку отражает буферную емкость внеклеточной среды, а определение концентрации хлорида в плазме редко добавляет что-либо к информации, полученной в результате измерения концентрации натрия. По этой причине лишь в немногих лабораториях Великобритании в настоящее время определяется концентрация ионов хлора в плазме. Однако иногда данный анализ полезен при диагностическом обследовании пациентов с нереспираторным ацидозом и редкими расстройствами, сопровождающимися потерей ионов хлора.

Гипонатриемия

Незначительно сниженная концентрация натрия в плазме крови обнаруживается часто. Средняя концентрация натрия в плазме у стационарных больных на 5 ммоль/л ниже, чем у здоровых лиц. Легкая гипонатриемия наблюдается при самых разнообразных заболеваниях и, скорее всего, является следствием "синдрома большой клетки" (с. 40). В сущности, этот

феномен является вторичным и всего лишь отражает наличие болезни. Лечение должно быть направлено не на исключение гипонатриемии, а на устранение причин ее возникновения. Сильная гипонатриемия иногда требует лечения, но обычно только в том случае, если она связана с клиническими проявлениями интоксикации водой (табл. 2-7).

Причины

Выше подчеркивалось, что концентрация натрия в плазме зависит от количества в ней натрия и воды, и низкая концентрация натрия не обязательно означает его недостаток в организме. Важной причиной возникновения гипонатриемии может быть избыток воды. В большинстве случаев развитие и поддержание гипонатриемии связаны с одним из трех механизмов, хотя у отдельных пациентов они могут быть обусловлены более чем одним фактором. Вот эти механизмы:

- потеря организмом натрия;
- избыток воды;
- избыток воды и натрия.

Потеря организмом натрия

Натрий никогда не удаляется из организма без воды, и изотоническая или гипотоническая потеря не должна вызывать снижения концентрации натрия в плазме. Однако гипонатриемия может развиваться у пациентов с дефицитом натрия вследствие или неправильного возмещения жидкости (например, вводимая жидкость содержит мало натрия), или (при значительной потере натрия) гипотонической стимуляции секреции вазопрессина, которая преобладает над осмотическим контролем и ведет к задержке воды ценой снижения осмоляльности. Случай недостаточности надпочечников с гипонатриемией, являющейся результатом обеднения организма натрием, описан в "Истории болезни 8.1".

Следует отметить, что у больных с гипонатриемией, вызванной потерей натрия, можно ожидать наличия клинических признаков недостаточности натрия (см. табл. 2-4). Если потеря натрия происходит не через почки, возросшая секреция альдостерона вызовет максимальную задержку натрия в почках, и его концентрация в моче будет низкой (обычно < 20 ммоль/л). Такое наблюдение может оказать существенную помощь в диагностике недостатка натрия как причины гипонатриемии.

Лечение гипонатриемии, обусловленной потерей натрия, включает коррекцию вызвавшей ее причины и адекватную заместительную терапию

жидкостью, например физиологическим раствором или заменителями плазмы.

У пациентов, получающих диуретики, концентрация натрия в плазме обычно нормальная, но эти лекарства оказывают множественное действие на натриевый и водный гомеостаз. Оно направлено преимущественно на выведение из организма натрия, однако блокирование реабсорбции натрия в кортикальном сегменте нефрона может нарушить экскрецию воды. Состояние усугубляется эффектом вазопрессина, секретлируемого в ответ на гиповолемию, и увеличением потребления воды из-за жажды. В конечном счете все это приводит к гипонатриемии.

Избыток воды

Избыток воды приводит к гипонатриемии, которая обусловлена разведением плазмы крови и сопряжена со сниженной осмоляльностью плазмы. Гипонатриемия может развиваться остро при избыточном потреблении воды, но такое случается редко. Здоровые почки способны выводить один литр воды в час, и поэтому водная интоксикация и гипонатриемия могут развиваться только при быстром приеме очень больших количеств жидкости, что случается при некоторых психозах или с большими любителями пива. Чаще всего избыток воды и гипонатриемия остро возникают при избыточном введении гипотонической жидкости в сочетании с нарушенным диурезом.

История болезни 2.2

Кровь взята для биохимических анализов у пациента, которому 36 ч назад была сделана обширная операция на брюшной полости.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	127 ммоль/л
мочевина	4,0 ммоль/л

Калий и бикарбонат сыворотки в норме. Пациент был в сознании, и признаков недостатка или избытка воды в организме не было.

Комментарии

У оперированных больных, получающих капельную внутривенную терапию, гипонатриемия возникает очень часто. Обычно она является отражением избыточного введения гипотонических жидкостей (5 % раствор глюкозы или глюкозы на физиологическом

растворе) в период, когда способность организма выводить воду снижена из-за нормальной метаболической реакции на травму. До некоторой степени это может быть и проявлением "синдрома большой клетки". Если, как это обычно и бывает, отсутствуют клинические симптомы интоксикации водой, единственное, что нужно сделать, это отрегулировать поступление жидкости. За время, прошедшее после операции, пациенту ввели 3,5 л глюкозы на физиологическом растворе. Проверка водного баланса организма больного показала, что избыток полученной жидкости составил 2 л.

В острых случаях гипонатриемии в сочетании с перегрузкой водой обычно бывает достаточно уменьшить поступление воды в организм, хотя иногда может потребоваться лечение проявлений интоксикации водой (например, судорог).

Поскольку осмоляльность в норме находится под строгим физиологическим контролем, устойчивость вызванной разведением гипонатриемии предполагает или недостаточность диуреза вследствие продолжительной (и неадекватной) секреции вазопрессина, или нарушение механизма выведения мочи почками.

История болезни 2.3

Пожилой мужчина госпитализирован в состоянии острого нарушения сознания. Анамнез был недоступен, но никотиновая окраска пальцев указывала на то, что это был заядлый курильщик. Физикальное обследование выявило утолщение концевых фаланг пальцев и признаки правостороннего плеврального выпота. Других аномалий, в том числе признаков обезвоживания или отечности, обнаружено не было.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	114 ммоль/л
калий	3,6 ммоль/л
бикарбонат	22 ммоль/л
мочевина	2,5 ммоль/л
глюкоза	4,0 ммоль/л
общий белок	48 г/л
осмоляльность	236 ммоль/кг
Моча: осмоляльность	350 ммоль/кг
натрий	50 ммоль/л

Рентгенография грудной клетки подтвердила наличие выпота и выявила в правой нижней зоне образование с типичными признаками карциномы.

Комментарии

У пациента наблюдается значительная гипонатриемия. Клинических признаков обезвоживания нет, а низкие концентрации белка и мочевины в сыворотке свидетельствуют о возможности того, что гипонатриемия является результатом разведения плазмы. Осмоляльность сыворотки равна рассчитанной осмолярности, что говорит об отсутствии дополнительных растворенных веществ в плазме. Нормальной реакцией на такое состояние было бы ингибирование секреции вазопрессина и образование разбавленной мочи. Однако в данном случае моча слишком концентрирована по отношению к сыворотке, что указывает на непрерывную секрецию вазопрессина. Рентгенография грудной клетки определила вероятный источник: эктопическая секреция вазопрессина карциномой бронха, что является примером синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ). Диагностические признаки этого синдрома:

- гипонатриемия;
- сниженная осмоляльность плазмы;
- слишком концентрированная моча;
- постоянный натрийурез (> 20 ммоль/л);
- отсутствие отечности;
- нормальная функция почек;
- нормальная функция надпочечников;
- клинические и биохимические реакции на ограничение приема жидкости.

При СНСАГ непрерывный натрийурез наблюдается несмотря на низкую концентрацию натрия в плазме, поскольку объем плазмы поддерживается за счет задержки воды и отсутствует гиповолемический стимул к секреции альдостерона. Гипонатриемия с натрийурезом может возникать также при недостаточности надпочечников и почечных расстройствах, наличие которых при постановке диагноза СНСАГ надо исключить.

При нарушениях сознания в качестве возможной причины всегда следует рассматривать интоксикацию водой, особенно у престарелых людей, — это одна из немногих ситуаций, когда срочное определение концентрации натрия в плазме действительно показано.

Диагноз синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ) часто ставится без достаточных оснований и без рассмотрения других возможных причин гипонатриемии. Определять вазопрессин в плазме трудно, и решение обычно принимается на основании клинических и других

лабораторных данных. При этом важно измерить осмоляльности плазмы и мочи. Моча не должна быть более концентрированной, чем плазма, но и не должна быть максимально разбавлена (осмоляльность > 50 ммоль/кг). Отечность не является признаком СНСАГ; избыток воды распределяется между внеклеточной и внутриклеточной средами, и происходящие изменения объема внеклеточной жидкости недостаточны для того, чтобы вызывать отек.

Нет сомнений в том, что существует более одной разновидности СНСАГ. Опухоли могут продуцировать гормон (эктопическая секреция), однако пациенты и с другими патологическими состояниями (табл. 2-9) могут соответствовать критериям СНСАГ. При некоторых из них возникают неадекватные стимулы для секреции вазопрессина, например стимуляция рецепторов, воспринимающих изменения объема, при искусственной вентиляции; при других — меняется настройка “осмостата”, так что осмоляльность, хоть и регулируется, но на более низком уровне. Одним из механизмов перенастройки “осмостата” может быть снижение содержания растворенных веществ (особенно калия) во внутриклеточной среде.

Описаны случаи недостаточного подавления секреции вазопрессина при падении осмоляльнос-

Таблица 2-9. Состояния, связанные с СНСАГ

Эктопическая секреция

Карциномы бронха

Другие опухоли,

например вилочковой и предстательной желез

Неадекватная секреция

Заболевания легких:

пневмония

туберкулез

искусственная вентиляция под положительным давлением

Мозговые расстройства:

травма головы

энцефалит

опухоли

аневризмы

Разное:

боль, например послеоперационная

острая перемежающаяся порфирия

синдром Гийена-Барре

гипотиреоз

прием лекарств, например наркотиков, хлорпропамида, карбамазепина, окситоцина, алкалоидов

Примечание. СНСАГ — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

ти ("утечка вазопрессина") и ситуации, когда продукция вазопрессина была совершенно нормальной, а антидиурез предположительно отражал аномальную реакцию на этот гормон. Наконец, некоторые лекарственные препараты стимулируют выработку вазопрессина (табл. 2-3) или действуют на почки подобно вазопрессину. Ясно, что у пациентов, которые отвечают критериям СНСАГ, не всегда наблюдается аномальная секреция гормона, и поэтому более подходящим может быть термин "синдром неадекватного антидиуреза".

Лечение такого расстройства требует ограничения потребления воды пациентом до меньшего уровня, чем требуемый для поддержания нормального водного баланса (например, до 400 мл в сутки). Такой метод терапии неудобен для пациента и неприменим при хронических болезнях. Альтернатива ему состоит в применении препарата демеклоцикла, который является антагонистом действия вазопрессина на собирающие протоки почек, хотя он потенциально нефротоксичен и должен применяться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Иногда, при сильной интоксикации водой, необходима инфузия гипертонического раствора с диуретиком. Это необходимо делать осторожно, чтобы избежать быстрого увеличения объема внеклеточной жидкости по осмотическому градиенту.

Сочетание избытка воды и натрия

Причиной развития гипонатриемии такое сочетание бывает часто: при застойной сердечной недостаточности, гипопроteinемиях, в некоторых случаях почечной недостаточности. Механизм рассмотрен на с. 33.

Избыток натрия проявляется клиническими признаками возросшего объема внеклеточной жидкости, например периферическим отеком. Лечение таких больных включает этиотропную терапию и меры, направленные на выведение избытка воды и натрия из организма (назначение диуретиков). Несмотря на гипонатриемию, не следует вводить физиологический раствор, поскольку натрий у этих больных и так в избытке.

К числу других, менее распространенных, причин гипонатриемии относятся:

- уменьшение фракции воды в плазме (псевдогипонатриемия);
- примесь к плазме вещества, растворенного во внеклеточной жидкости;
- уменьшение общего отрицательного заряда белков плазмы.

Другие причины развития гипонатриемии

Уменьшение фракции воды в плазме может происходить при сильной гиперпротеинемии и гиперлипидемии (с. 36). *Примесь к плазме вещества, растворенного во внеклеточной жидкости*, повышает осмоляльность внеклеточной жидкости. В остром случае это приведет к перемещению воды из клеток во внеклеточную жидкость и снижению концентрации натрия в ней, а также к стимуляции секреции вазопрессина и задержке воды. Возросший объем внеклеточной жидкости ингибирует секрецию альдостерона, что приводит к натрий-урезу.

История болезни 2.4

Больная инсулинзависимым диабетом проснулась с ощущением гипогликемии и выпила два стакана насыщенного сахаром напитка, чтобы снять этот симптом. В этот день она должна была пойти на прием к врачу, и поэтому, опасаясь повторения приступа гипогликемии во время поездки, решила не делать обычную инъекцию инсулина. Приехав в больницу, она чувствовала себя вполне нормально. Была взята кровь для биохимического анализа.

Лабораторные данные

Кровь:	глюкоза	28 ммоль/л
Сыворотка:	натрий	126 ммоль/л
	осмоляльность	290 ммоль/кг

Концентрации мочевины, калия и бикарбоната в сыворотке были в норме.

Комментарии

Гипонатриемия возникает из-за разведения плазмы вследствие перемещения воды из клеток во внеклеточную жидкость для поддержания изотоничности при возрастании концентрации глюкозы в плазме. За такое короткое время не было значительного осмотического диуреза и, соответственно, не было обезвоживания.

Гипонатриемия может развиваться по той же самой причине, если вводить глюкозу внутривенно со скоростью, превышающей скорость ее метаболизирования (например, при парентеральном кормлении). Это же может произойти после инфузии маннитола пациентам с отеком мозга с целью снижения содержания внутриклеточной воды или при его использовании в качестве осмотического диуретика.

Движение воды из клеток во внеклеточную среду не происходит при уремии. В случаях почечной недостаточности концентрация мочевины в плазме растет медленно, что обеспечивает равновесие между мочевиной, находящейся в клетках и вне клеток, и поддерживает осмотический баланс.

Уменьшение общего отрицательного заряда белков плазмы сопровождается вытеснением натрия из плазмы. Такие случаи редки, но они могут способствовать развитию гипонатриемии при сильной гипоальбуминемии и парапротеинемиях, если парапротеин заряжен отрицательно.

Синдром больной клетки

Гипонатриемия часто наблюдается без всяких видимых причин у пациентов с острыми или хроническими заболеваниями. Для описания таких случаев применяется термин "синдром больной клетки", для которого характерно повышение проницаемости клеточных мембран для натрия без изменения или со снижением активности натриевого насоса. Однако любой трансмембранный сдвиг натрия должен сопровождаться изоосмотическим перемещением воды для предотвращения изменения концентрации натрия в плазме, хотя не исключено связывание натрия внутриклеточными макромолекулами, которое сведет к нулю его влияние на осмоляльность.

У многих ослабленных больных могут наблюдаться вызванное стрессом усиление секреции вазопрессина или другая причина возникновения СНСАГ. Свой вклад может вносить и перенастройка "осмостата", например из-за чрезмерного снижения содержания растворимых веществ в клетке.

Однако на практике механизм гипонатриемии при "синдроме больной клетки" не имеет большого значения. Гипонатриемия отражает наличие заболевания, и лечить надо его, а не гипонатриемию.

Диагностика гипонатриемии

Из вышеизложенного следует, что во многих случаях причину развития гипонатриемии можно выяснить на основе клинических данных и что дополнительные исследования часто ничего не дают для лечения больного. Даже в самых неясных случаях тщательная клиническая оценка состояния и исследование графика баланса жидкости (если он достоверен) нередко могут указать на механизм или механизмы, лежащие в основе расстройства, и помочь установить диагноз.

Уже отмечалось, что гипонатриемия, вызванная обеднением организма натрием, может сопровождаться физикальными признаками снижения объема внеклеточной жидкости; при избытке воды в организме этот объем остается нормальным, тогда как при сочетании избытка воды и избытка натрия будут отмечены признаки увеличения объема внеклеточной жидкости.

Алгоритм диагностики гипонатриемии представлен на рис. 2.5. Наиболее общие причины возникновения гипонатриемии приведены в табл. 2-10, а некоторые исследования, которые помогут в их установлении — в табл. 2-11. Следует подчеркнуть, что понимание принципов, лежащих в основе аналитических методов, совершенно необходимо для правильной интерпретации результатов анализов.

Лечение гипонатриемии

В сущности, гипонатриемия является признаком расстройства, затрагивающего водный или натриевый баланс организма либо оба вместе. Меры, направленные на устранение причин развития этих расстройств, должны быть дополнены прямыми воздействиями, корректирующими водный и натриевый баланс. Для того чтобы эти меры были адекватными,

Таблица 2-10. Некоторые частые причины развития гипонатриемии

Причина	Механизм	Объем внеклеточной жидкости
Использование неадекватных жидкостей для внутривенного введения	Избыток воды	Нормальный или увеличенный
Лечение диуретиками	Обеднение организма натрием и задержка воды (см. текст)	Сниженный
Неспецифическая ("синдром больной клетки")	См. текст	Нормальный
Застойная сердечная недостаточность и гипопропротеинемия	Задержка натрия, задержка воды	Увеличенный
Карцинома бронха	Избыток воды	Нормальный
Гипергликемия, парентеральное питание	Изотоническое перераспределение	Нормальный

Таблица 2-11. Анализы при диагностике гипонатриемии

Проверка сыворотки на липемию
 Сыворотка:
 осмоляльность
 калий
 мочевины
 креатинин
 общий белок
 тиреостимулирующий гормон
 и свободный тироксин
 гематокритное число
 Тест с синактеном
 Моча:
 натрий
 осмоляльность

ватными, важно понимать патогенез гипонатриемии. Сама по себе гипонатриемия требует лечения только при наличии признаков интоксикации водой.

Гипернатриемия

Гипернатриемия встречается значительно реже, чем гипонатриемия, но она гораздо чаще приобретает клинически значимые формы. К причинам развития гипернатриемии относятся: обезвоживание, сочетание обезвоживания и обеднения организма натрием с преобладающей потерей воды и избыток натрия. Последняя из этих причин наименее распространена.

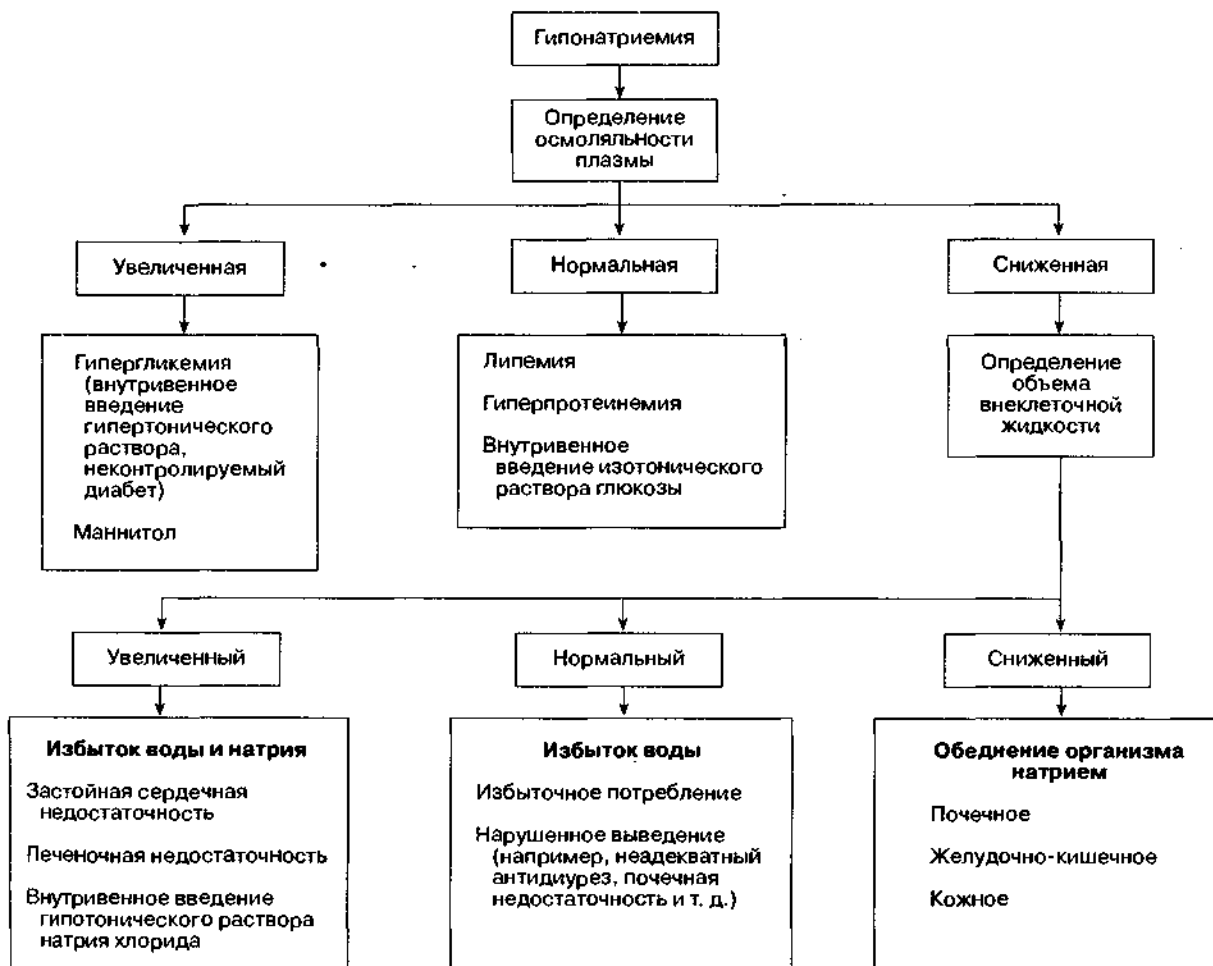


Рис. 2.5. Простой алгоритм для диагностики гипонатриемии. На практике гипонатриемия часто развивается вследствие нескольких причин, но одна из них может преобладать и определять характер клинических проявлений

История болезни 2.5

Молодому человеку после обширной хирургической операции по поводу ножевых ранений брюшной полости проводилась искусственная вентиляция легких и парентеральное питание. На 5-й день после операции результаты биохимических анализов, до этого нормальные, оказались следующими.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	150 ммоль/л
калий	4,2 ммоль/л
мочевина	10,2 ммоль/л
глюкоза	25 ммоль/л

В течение предшествовавших суток у больного появился жар, а посевы крови оказались положительными. Суточное потребление жидкости составило 3000 мл, количество мочи было стабильным на уровне 90–100 мл/ч, и еще 300 мл жидкости аспирировалось через назогастральный зонд. Поступление натрия — 70 ммоль.

Комментарии

Поступление натрия не избыточно. Более вероятной причиной развития гипернатриемии может быть обезвоживание. Общий баланс жидкости составляет + 400 мл. Этого недостаточно, чтобы компенсировать нерегистрируемые потери, которые возрастают из-за гипертермии и, возможно, из-за гипервентиляции. Объем мочи не снижен, поэтому возможно избыточное выведение воды через почки вследствие осмотического диуреза, причиной которого являются глюкозурия и высокий уровень экскреции мочевины.

Непереносимость глюкозы может создавать проблемы при парентеральном питании и усугубляться сепсисом, который вызывает резистентность к инсулину. Парентеральное введение избытка азота приведет к увеличенной продукции мочевины, которая также вносит вклад в осмотический диурез. Данный пациент получал аминокислотную смесь в количествах, эквивалентных 100 г белка в день, что превышало его вероятные потребности. Еще одним фактором обезвоживания в таких обстоятельствах может быть недостаточное увлажнение вдыхаемого воздуха.

История болезни 2.6

Мальчик в возрасте 15 недель был госпитализирован для обследования по поводу частых поносов. До 8-не-

дельного возраста, когда произошел первый эпизод диареи, ребенок был здоров. С тех пор периоды диареи повторялись несколько раз. Ребенок худел, а при поступлении в больницу был обезвожен.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	167 ммоль/л
калий	4,9 ммоль/л
мочевина	2,6 ммоль/л
Моча: натрий	310 ммоль/л

Комментарии

Гипернатриемия является признаком гипотонической потери жидкости, которая как раз и происходит при поносе, но при хронической диарее более обычно гипонатриемия из-за выведения соли. Однако при обезвоживании почки должны удерживать натрий. Сочетание гипернатриемии с высоким уровнем экскреции натрия с мочой указывает на возможность перегрузки организма солью. Хроматографическое исследование стула выявило присутствие аномального сахара, который был идентифицирован как лактулоза. Лактулоза — невосасываемое осмотическое слабительное. Тщательное расследование позволило установить, что мать ребенка добавляла в его пищу соль и лактулозу. Ее лишили возможности оставаться с ребенком без присмотра; диарея и электролитные нарушения быстро исчезли. Это был случай синдрома Мюнхгаузена со стороны матери. В большинстве случаев этиология гипернатриемии очевидна из истории болезни и клинических наблюдений. Важной причиной является несахарный диабет. Обследование пациентов с подозрением на это заболевание рассмотрено в гл. 7.

Независимо от причины гипернатриемии надо лечить введением гипотонических жидкостей, таких как вода (перорально) или 5 % раствор глюкозы (парентерально). Если у пациента избыток натрия, следует рассмотреть меры по его выведению. Как уже подчеркивалось, важно не проводить коррекцию гипернатриемии слишком быстро, чтобы избежать обезвоживания.

Гомеостаз калия

Баланс внеклеточного калия регулируется почками и, в меньшей степени, желудочно-кишечным трактом. В почках профильтрованный калий почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. В какой-то степени активная экскреция калия

происходит в самой периферической части дистальных извитых канальцев, но в основном выделение калия является пассивным процессом. При активной реабсорбции натрия генерируется мембранный потенциал, который нейтрализуется перемещением ионов калия и водорода из тубулярных клеток в просвет канальцев. Таким образом, экскреция калия с мочой зависит от нескольких факторов:

- количества натрия, доступного для реабсорбции в дистальных извитых канальцах и собирающих протоках;
- относительной доступности ионов водорода и калия в клетках дистальных извитых канальцев и собирающих протоков;
- способности этих клеток секретировать ионы водорода;
- концентрации альдостерона в циркулирующей крови;
- скорости тока жидкости в канальцах. Высокая скорость (например, при осмотическом диурезе, лечении диуретиками) способствует перемещению калия в просвет канальцев.

Альдостерон стимулирует экскрецию калия как непрямым путем, усиливая активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирающих протоках, так и непосредственно, увеличивая активную секрецию калия в периферической части дистальных извитых канальцев. Секреция альдостерона корой надпочечников стимулируется непрямым путем, через активацию ренин-ангиотензиновой системы в ответ на гиповолемию (с. 146), и непосредственно гиперкалиемией.

Поскольку как ионы водорода, так и ионы калия могут нейтрализовать мембранный потенциал, генерируемый в процессе активной реабсорбции натрия гомеостаз ионов водорода и калия тесно взаимосвязан. При ацидозе преимущественно выводятся ионы водорода, а не калия; при алкалозе доступность ионов водорода для экскреции снижается и возрастает экскреция ионов калия. Таким образом, при ацидозе возникает тенденция к гиперкалиемии, а при алкалозе — к гипокалиемии. Исключением является ацидоз почечных канальцев, вызванный нарушением экскреции ионов водорода почками (с. 86). В условиях снижения экскреции ионов водорода должна возрастать секреция калия, чтобы сбалансировать реабсорбцию натрия. Результатом такой ситуации оказывается редкое сочетание гипокалиемии с ацидозом.

Отношения между экскрецией ионов водорода и экскрецией ионов калия объясняют, почему при обеднении организма калием возникает тенденция

к алкалозу. Если существует дефицит доступного для экскреции калия, то в процессе реабсорбции натрия возрастает экскреция ионов водорода.

Здоровыми почками калий сохраняется не так эффективно, как натрий: даже при отсутствии калия в диете его экскреция с мочой остается на уровне 10–20 ммоль/24 ч. Поскольку неизбежные потери калия через кожу и кишечник составляют примерно 15–20 ммоль/24 ч, почки не способны компенсировать уменьшение суточного поступления калия ниже 40 ммоль. Содержание калия в обычной диете выше этого уровня. Однако снижение содержания калия в организме может произойти даже при нормальном питании, если возрастут его потери.

Калий секретировается в желудочный сок, и большая его часть, как и калий, поступающий с пищей, всасывается в тонкой кишке. В толстой и прямой кишке калий выделяется в обмен на натрий, отчасти этот процесс регулируется альдостероном. Обычно в стуле и в желудочном секрете содержится немного калия, но значительные его количества могут терять пациенты с тонкокишечной фистулой или хронической диареей, постоянной рвотой или назогастральной аспирацией.

На концентрацию калия в плазме значительное влияние оказывают его перемещения между внутриклеточным и внеклеточным пространством. Поглощение калия клетками стимулируется инсулином. Ионы калия проникают в клетки пассивно из внеклеточной жидкости в обмен на ионы натрия, которые активно выводятся из клетки посредством мембраносвязанного энергозависимого натриевого насоса. Гиперкалиемия может быть следствием снижения активности натриевого насоса или повреждения клеточных мембран.

Трансмембранные сдвиги ионов водорода могут вызывать реципрокные изменения концентрации ионов калия. При системном ацидозе внутриклеточное забуферивание ионов водорода приводит к перемещению ионов калия во внеклеточную среду. При алкалозе происходит сдвиг ионов водорода от внутриклеточной жидкости к внеклеточной и движение ионов калия в противоположном направлении, что создает тенденцию к гипокалиемии.

Обеднение организма калием и гипокалиемия

Обеднение организма калием происходит, когда его выведение превышает поступление. Калий содержится во многих продуктах питания (пор-

Таблица 2-12. Причины гипокалиемии

Сниженное поступление K⁺

Пероральное (редко)
Парентеральное

Перемещение K⁺ через клеточные мембраны

Алкалоз
Введение инсулина
β-Адренергические агонисты
Быстрая клеточная пролиферация

Возросшие потери K⁺

Через почки:

диуретики
диуретическая фаза острой почечной недостаточности
избыток минералокортикоидов:
первичный альдостеронизм
вторичный альдостеронизм
синдром Кушинга
карбенексолон, ликворис¹
почечный канальцевый ацидоз (типы 1 и 2)

Внепочечные:

диарея
избыточный прием слабительных средств
ворсинчатый полип прямой кишки
рвота, аспирация содержимого желудка
тонкокишечный свищ
избыточное потоотделение

¹ Карбенексолон и ликворис — агонисты альдостерона.

мальное поступление его с пищей составляет 60–200 ммоль/сут), и, если не считать случаев лечебного голодания, неадекватное потребление редко бывает единственной причиной резкого снижения содержания калия. Однако увеличение потерь калия через кишечник или почки встречается часто. Если у пациента с гипокалиемией почечная экскреция меньше 40 ммоль/л, то маловероятно, что гипокалиемия обусловлена повышенным выведением калия почками. Патогенез недостаточности калия нередко бывает связан с приемом лекарственных препаратов.

Причины возникновения гипокалиемии представлены в табл. 2-12. Когда данное состояние вызвано снижением содержания в организме калия, оно развивается медленно и устраняется медленно, при условии, что причинный фактор (заболевание) правильно лечат. И наоборот, гипокалиемия, возникающая из-за перераспределения калия из внеклеточного во внутриклеточный компартмент, формируется быстро, но может быть быстро устранена.

История болезни 2.7

У женщины, 67 лет, появилась сильная мышечная слабость. Она привыкла принимать слабительные средства в больших количествах, а недавно для лечения легкой формы сердечной недостаточности ей был прописан диуретик тиазид.

Лабораторные данные

Сыворотка: калий	2,4 ммоль/л
бикарбонат	36 ммоль/л

Комментарии

У больной обнаружены сильнейшая гипокалиемия и высокая концентрация бикарбоната в сыворотке, указывающая на внеклеточный алкалоз.

Злоупотребление слабительными может вызвать значительные потери калия через кишечник. Тиазиды действуют, снижая реабсорбцию ионов хлора и, соответственно, ионов натрия в дистальной части восходящих сегментов петель Генле и в начальной части дистальных извитых канальцев. В результате увеличивается количество натрия, доставляемого и реабсорбируемого в дистальных канальцах. Подобным же образом, хотя и в меньшей степени, диуретики, действующие на уровне петель Генле, увеличивают экскрецию калия почками. Однако при использовании любого типа диуретиков концентрация калия в плазме имеет тенденцию к стабилизации, если только нет других причин гипокалиемии (как в данном случае).

Часто вместе с диуретиками назначают препараты калия. Широко применяются комбинированные препараты, но обычно они дорогостоящие и содержат менее 10 ммоль калия в одной таблетке. Гипокалиемия усиливает токсичность дигоксина, и в клинической практике это является важным обстоятельством, поскольку диуретики и дигоксин часто назначают одновременно. В общем, от дополнительного введения калия следует отказываться. В нем, по-видимому, нет необходимости, если концентрация калия в плазме не падает ниже 3,0 ммоль/л. Кроме того, оно потенциально опасно для пациентов с нарушениями функции почек, поскольку может привести к гиперкалиемии.

История болезни 2.8

Больному, 60 лет, вследствие карциномы была проведена полная резекция желудка. До операции он страдал от недостаточности питания, поэтому после операции было решено прибегнуть к парентерально-

му кормлению. На 5-й день концентрация калия в сыворотке — 3,0 ммоль/л, хотя внутривенное питание обеспечивало поступление 60 ммоль калия в сутки.

Комментарии

У пациента наблюдается гипокалиемия, несмотря на введение достаточного для покрытия неизбежных потерь количества калия.

Экскреция калия возрастает в процессе метаболической реакции на травму, но, как только организм переходит в анаболическую фазу, его потребности в калии возрастают по мере перемещения калия в клетки. Более того, при полностью парентеральном питании основным источником энергии является глюкоза, что создает значительный стимул для секреции инсулина. Потребности в калии могут возрасти выше нормы, поскольку инсулин стимулирует поглощение калия клетками.

Пациент недавно перенес операцию на брюшной полости, а в таких ситуациях, как правило, развивается кишечная непроходимость и, как следствие, снижается реабсорбция калия в кишечнике, что также может вносить вклад в потерю калия из внеклеточной жидкости.

Клинические проявления

Даже сильная гипокалиемия может протекать бессимптомно. Если же симптомы появляются, то связаны они, главным образом, с расстройством нейромышечной функции (табл. 2-13) и выражаются в мышечной слабости, запоре и паралитической непроходимости кишечника.

Лечение

Хотя концентрация калия в плазме плохо отражает общее содержание калия в организме, ее снижение до 3,0 ммоль/л обычно означает дефицит калия порядка 300 ммоль. Однако, поскольку этот дефицит практически полностью относится к внутриклеточной среде, а вводимый калий попадает в первую очередь во внеклеточную жидкость, возмещение калия следует проводить с осторожностью, особенно если используется внутривенное введение.

Следует иметь в виду, что без достаточных причин не должны превышать следующие параметры дозировки калия: скорость введения 20 ммоль/ч, концентрация 40 ммоль/л при внутривенном введении, общая доза 140 ммоль/24 ч. Очень важно тщательно перемешивать предназначенную для инфузии жидкость. Во время лечения необходимо конт-

Таблица 2-13. Клинические проявления гипокалиемии

Расстройство	Проявление
Нейромышечные функции	Слабость Непроходимость кишечника и запор Гипотония Депрессия Нарушения сознания
Сердечные функции	Аритмии Усиление токсичности дигоксина Изменения ЭКГ (депрессия зубца ST, депрессия/инверсия зубца T, увеличение интервала P-R, выраженный зубец U)
Почечные функции	Нарушение концентрационной способности, ведущее к полиурии и полидипсии
Метаболизм	Алкалоз

Примечание. При гипокалиемии потенциал покоя возбудимых мембран снижен, что уменьшает их возбудимость. Влияние на почки вызвано увеличением синтеза простагландинов — антагонистов антидиуретического гормона.

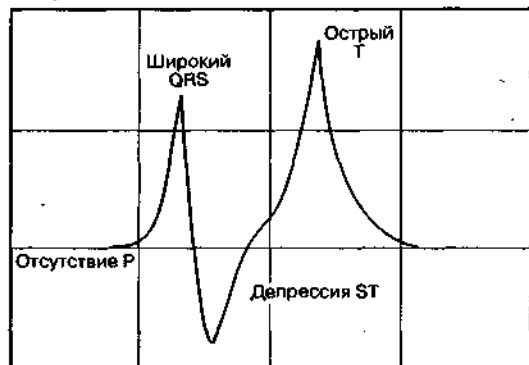
ролировать концентрацию калия в плазме. Если требуются необычайно большие количества калия и, особенно, если нарушена функция почек, полезен электрокардиографический контроль, поскольку при изменениях концентрации калия в плазме происходят характерные изменения ЭКГ (рис. 2.6).

Избыток калия и гиперкалиемия

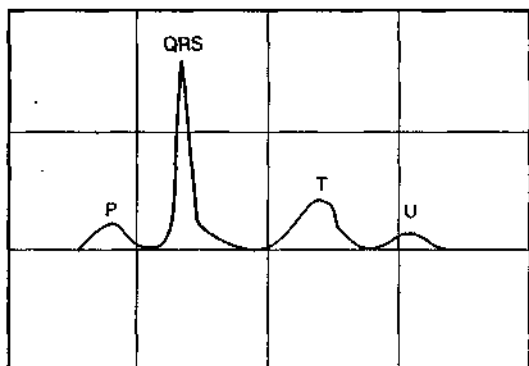
Избыток калия может быть следствием избыточного поступления его в организм или сниженной экскреции. Нормальное потребление может оказаться избыточным при сниженном выведении (например, при почечной недостаточности). Избыточное поступление практически всегда бывает ятрогенным и парентеральным.

Гиперкалиемия (табл. 2-14) может возникать из-за избытка калия в организме или перераспределения калия из внутриклеточной среды во внеклеточное пространство. Этот механизм иногда вызывает гиперкалиемию даже у больного с недостатком калия (например, при диабетическом ке-

Гиперкалиемия



Норма



Гипокалиемия

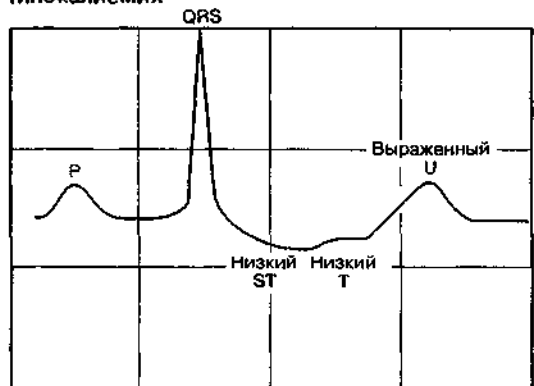


Рис. 2.6. Характерные изменения ЭКГ при гипер- и гипокалиемии. Каждый синусный разряд вызывает деполяризацию предсердия (зубец P), за которым следует деполяризация желудочков (комплекс QRS) и реполяризация желудочков (зубец T). На большинстве нормальных электрокардиограмм присутствует зубец U неизвестного происхождения

тоацидозе). Как и гипокалиемию, гиперкалиемию часто могут вызывать несколько причин одновременно. Нередко встречается ложная гиперкалиемия вследствие утечки калия из клеток крови. Если

Таблица 2-14. Причины гиперкалиемии

Ложная гиперкалиемия

Гемолиз
Позднее отделение сыворотки
Загрязнение пробы

Избыточное поступление K^+

Пероральное (бывает редко, за исключением одновременного приема сохраняющих калий диуретиков)
Парентеральная инфузия
Переливание консервированной крови

Перемещение K^+ через клеточные мембраны

Повреждение тканей
Катаболические состояния
Системный ацидоз
Недостаточность инсулина

Сниженные потери K^+

Острая почечная недостаточность
Хроническая почечная недостаточность
Диуретики, сохраняющие K^+
Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента
Недостаточность минералокортикоидов:
болезнь Аддисона
адреналэктомия

гиперкалиемия обнаруживается неожиданно, следует провести повторное измерение в свежей пробе крови. Ложная гиперкалиемия может иметь место при отсутствии явного гемолиза. Выход калия из клеток в плазму происходит быстро у пациентов с высоким содержанием в крови лейкоцитов и тромбоцитов, т. е. страдающих лейкоемией.

История болезни 2.9

Молодой человек госпитализирован с переломом бедра и разрывом селезенки после мотоциклетной аварии. После проведения спленэктомии был положен на вытяжение. Суточный объем мочи составил только 300 мл.

Лабораторные данные

Сыворотка: мочевины	21,5 ммоль/л
калий	6,5 ммоль/л

Комментарии

Поскольку у пациента наблюдается олигурия в сочетании с высоким содержанием мочевины в сыворотке, у него, по определению, присутствует почечная

недостаточность, возможно, обратимая, т. е. препочечная (с. 75). Гиперкалиемия возникает вследствие сочетания сниженной перфузии почек (гиповолемический шок) и выделения калия из клеток, поврежденных в результате травмы, и клеток, целостность мембран которых нарушена гипоксемией.

Подобные результаты встречаются у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, которое само по себе может вызвать гиповолемический шок, влияющий на функцию почек. Кроме того, в кишечнике происходит абсорбция калия из лизированных эритроцитов и усиленный синтез мочевины из высвобожденных при лизисе аминокислот.

История болезни 2.10

В лаборатории был проведен биохимический анализ крови амбулаторной больной, которая лечилась диуретиками. Концентрация калия в сыворотке оказалась равной 6,7 ммоль/л. Видимого гемолиза не было, а кровь была получена непосредственно перед анализом.

Комментарии

Пациентку попросили принести все свои таблетки. Выяснилось, что сначала ей был прописан петлевой диуретик и препарат калия для лечения застойной сердечной недостаточности. Однако при дальнейших посещениях вместо калия был назначен спиронолактон — калийсберегающий диуретик, являющийся антагонистом альдостерона. Пациентка неправильно поняла назначения и продолжала принимать диуретик вместе с препаратом калия.

Через неделю после прекращения приема калия его концентрация в сыворотке нормализовалась.

Клинические проявления

Гиперкалиемия может вызвать неожиданную гибель больного. Она снижает мембранный потенциал покоя, укорачивает сердечный потенциал действия и увеличивает скорость реполяризации. Первым признаком гиперкалиемии может быть остановка сердца с фибрилляцией желудочков. Поэтому в соответствующих обстоятельствах (например, при острой почечной недостаточности) необходимо быть внимательным из-за опасности развития гиперкалиемии и при необходимости обеспечить своевременное начало лечения. Фибрилляции же-

лудочков предшествуют характерные изменения ЭКГ (рис. 2.6). Сначала заостряются зубцы Т, затем пропадают зубцы Р и, наконец, появляются аномальные комплексы QRS.

Лечение

Немедленную защиту миокарда до какой-то степени может обеспечить внутривенное введение 10 мл 10 % раствора глюконата кальция, который противодействует влиянию гиперкалиемии на возбудимость миокарда. Указанную дозу надо вводить в течение одной минуты и при необходимости повторить. Внутривенное введение глюкозы и инсулина способствует поглощению калия клетками (500 мл 20 % раствора глюкозы с 20 ЕД растворенного инсулина вводить в течение 30 мин). Сходное действие оказывает салбутамол, который активирует Na^+, K^+ -АТФ-азу. У пациентов с ацидозом гиперкалиемии можно временно снизить с помощью вливания бикарбоната.

При острой почечной недостаточности и других обстоятельствах, при которых гиперкалиемия не поддается контролю, может потребоваться диализ или гемофильтрация. При хронической почечной недостаточности предотвращают развитие опасной гиперкалиемии с помощью ограничения поступления калия с пищей и перорального введения ионообменных смол вплоть до того момента, когда диализ становится необходим по другим причинам.

При ведении пациентов с гиперкалиемией полезным может оказаться контроль ЭКГ. Изменения концентрации калия в плазме отражаются на форме зубцов ЭКГ быстрее, чем их можно выявить с помощью биохимических анализов.

Заклучение

Механизмы гомеостатической регуляции натрия, калия и воды в организме тесно взаимосвязаны. Натрий является основным внеклеточным катионом, и количество натрия в организме служит главным детерминантом объема внеклеточной жидкости. Калий — основной внутриклеточный катион.

Оба иона транспортируются в организме посредством активных механизмов; вода перемещается пассивно в ответ на изменения концентраций веществ, растворенных в различных средах организма. Экскреция натрия контролируется главным образом альдостероном. Этот гормон секретируется в ответ на снижение объема внеклеточной жидкости и вызывает задержку натрия и потерю калия. Выведение воды контролируется вазопрессином (антидиурети-

ческим гормоном). Вазопрессин секретируется в ответ на увеличение осмоляльности внеклеточной среды и снижение объема внеклеточной жидкости и способствует задержке воды организмом. Экскреция калия регулируется отчасти альдостероном, но, кроме того, зависит от внеклеточной концентрации ионов водорода и выведения натрия и воды.

Первичные нарушения гомеостаза воды или натрия имеют характерные клинические и биохимические проявления, но чаще встречаются сочетанные нарушения с менее отчетливыми признаками. Изменения концентрации натрия в плазме требуют осторожной интерпретации, поскольку причиной их возникновения могут быть изменения количества внеклеточного натрия, воды или того и другого. Гипонатриемия может развиваться как неспецифическое осложнение болезни или адекватная физиологическая реакция на заболевание. Она иногда не требует лечения (особенно у бессимптомных больных), но, если лечение необходимо, оно должно базироваться на знании причины развития гипонатриемии. Гипернатриемия встречается не столь часто, как гипонатриемия, и, как правило, связана с потерей воды. Это состояние надо лечить осторожно, предпринимая адекватные меры к устранению причины его появления.

Концентрация калия в плазме — малоинформативный показатель для оценки его общего содержания в организме. Обеднение организма калием не всегда связано с гипокалиемией, а причиной возникновения гипокалиемии не всегда бывает недостаток калия. То же относится к избытку калия и гиперкалиемии.

Гипокалиемия чаще всего развивается вследствие избыточных потерь калия через желудочно-кишечный тракт или почки и может усугубляться недостаточным поступлением калия в организм. Кроме того, она может быть следствием усиленного поглощения калия плазмой клетками. Гипокалиемия приводит к слабости скелетной и гладкой мускулатуры, нарушениям сократимости миокарда и снижению способности почек концентрировать мочу. Она усиливает токсичность дигоксина.

Гиперкалиемия чаще всего возникает из-за снижения почечной экскреции или выхода калия из клеток. Избыточного поступления калия следует избегать, поскольку оно бывает ятрогенным. Часто наблюдается ложная гиперкалиемия, вызванная утечкой калия из клеток *in vitro*. Опасность истинной гиперкалиемии в том, что она способна вызвать остановку сердца без всяких предварительных симптомов или клинических проявлений.

Периоперационная внутривенная терапия жидкостями

Правильному обеспечению больного жидкостями перед, во время и после операции можно, по мнению автора, научиться только у постели пациента, но врач должен хорошо знать основы физиологии и патологии обмена и потери жидкости. Важно проводить точное определение количества (объема) утраченной больным жидкости. Измерение биохимических показателей дает ценную информацию, но ее часто неправильно интерпретируют (например, что гипонатриемия обязательно свидетельствует о недостатке в организме натрия).

Перед хирургическим вмешательством водный статус, содержание натрия и калия должны быть максимальными близки к нормальным. В неотложных случаях для этого осуществляется быстрая нормализация этих показателей внутривенным введением жидкостей, осмотически активных веществ, поддерживающих объем плазмы или крови. Во время операции значительное количество жидкости может "уйти" через поверхность слизистых оболочек, в дополнение к кровопотери и непрерывным неощутимым потерям.

В послеоперационном периоде метаболическая реакция организма на травму приводит к возникновению относительной задержки воды вследствие увеличения секреции вазопрессина. Стресс также повышает экскрецию натрия, и отмечается выход калия из поврежденных клеток во внеклеточную жидкость. Для того чтобы избежать перегрузки жидкостью в первые 24 ч после операции достаточно внутривенно ввести 1500 мл глюкозо-солевого раствора (4 % раствор глюкозы, 0,18 % раствор натрия хлорида), введения калия обычно не требуется. По мере снижения выраженности метаболической реакции на травму можно увеличить объем вводимой жидкости с целью обеспечения адекватного выхода мочи. Обычно достаточно на вторые сутки после операции вводить 2,5 л воды, 70 ммоль натрия и 60 ммоль калия. При этом обязательно контролируют выход мочи, дополнительные источники потери жидкости, например через фистулы, а также, если пациент не в состоянии потреблять жидкости внутрь, концентрации в плазме натрия, калия, мочевины и креатинина.

Введение

Нормальные метаболические процессы приводят к образованию 40–80 ммоль ионов водорода в сутки, главным образом при окислении серосодержащих аминокислот. Это количество ионов водорода выводится через почки. Кроме того, происходящие в организме метаболические процессы сопровождаются интенсивным внутренним обменом ионов водорода. Неполное окисление энергетических субстратов приводит к образованию кислот (например, молочной кислоты при гликолизе, кетоислот из триглицеридов), которые используются в дальнейших метаболических процессах (молочная кислота – в глюконеогенезе, кетоны – в окислительных процессах). Преходящие нарушения равновесия между скоростями образования и утилизации могут иметь место и в здоровом организме (например, молочная кислота может накапливаться при анаэробных физических нагрузках), но обычно баланс соблюдается, так что эти процессы не вносят никакого вклада в общее количество ионов водорода, выводимых из организма. Однако при заболеваниях нарушения баланса могут приобретать стойкий характер. Так, усиление продукции ионов водорода является важной причиной ацидоза.

Потенциал кислотообразования велик у диоксида углерода, который образуется при окислительном метаболизме, сопряженном с выработкой энергии. В этих процессах генерируется в сутки более 15 000 ммоль диоксида углерода, который в норме выводится через легкие. Хотя сам диоксид углерода не является кислотой, в присутствии воды он претерпевает гидратацию с образованием слабой угольной кислоты (уравнение 3.1).



Диоксид углерода выводится из организма с выдыхаемым воздухом. Поскольку ионы водорода могут образовываться в реакции связывания диоксида углерода и воды в стехиометрическом соотношении, нормальная суточная продукция диоксида углерода потенциально эквивалентна по меньшей мере 15 молям ионов водорода. Неудивительно, что нарушение выведения диоксида углерода является важной причиной ацидоза. Однако в здоровом организме вентиляция легких регулируется таким образом, чтобы экскреция диоксида углерода соответствовала скорости его образования.

Механизмы поддержания гомеостаза ионов водорода и диоксида углерода весьма эффективны. Кратковременные нарушения равновесия сглаживаются буферными системами организма, так что концентрация ионов водорода во внеклеточной жидкости поддерживается в узких пределах (36–43 ммоль/л, что соответствует рН 7,35–7,46). Внутриклеточная концентрация ионов водорода чуть выше, но контролируется столь же строго. При заболеваниях равновесие между образованием и выведением ионов водорода нарушается, в результате чего могут развиваться ацидоз и алкалоз.

Забуферивание ионов водорода

При образовании ионы водорода забуфериваются, что ограничивает повышение их концентрации. Буферные системы состоят из слабой кислоты (т. е. такой, которая диссоциирует не полностью) и сопряженного основания. Если в такую буферную систему добавить ионы водорода, они частично соединятся с конъюгированным основанием и превратят его в недиссоциированную кислоту. Так, добавление ионов водорода к системе “бикарбонат–угольная кислота” (уравнение 3.2) сдвинет равновесие реакции вправо, что приведет к увели-

чению концентрации угольной кислоты за счет связывания ионов бикарбоната.



И наоборот, если концентрация ионов водорода снижается, угольная кислота диссоциирует с образованием ионов водорода.

Эффективность любого буфера ограничена его концентрацией и положением равновесия. Лучше всего буфер работает при таких концентрациях ионов водорода, которые обеспечивают примерное равенство концентраций недиссоциированной кислоты и сопряженного основания. Во внеклеточной жидкости самой важной буферной системой является бикарбонатная. Даже при нормальных концентрациях ионов водорода во внеклеточной жидкости концентрация угольной кислоты составляет примерно 1,2 ммоль/л, а содержание бикарбоната в 20 раз выше. Однако емкость бикарбонатной системы в организме значительно возрастает вследствие того, что угольная кислота может быстро образовываться из диоксида углерода или разлагаться до диоксида углерода и воды (уравнение 3.1).

Связывание каждого иона водорода бикарбонатом сопряжено с потреблением последнего (уравнение 3.2). Для поддержания буферной емкости системы бикарбонат должен регенерироваться. Однако, когда бикарбонат образуется из угольной кислоты (фактически, из воды и диоксида углерода), одновременно образуется эквивалентное количество ионов водорода (уравнение 3.2). Образование бикарбоната может продолжаться до тех пор, пока ионы водорода удаляются из среды. Этот процесс осуществляется клетками почечных канальцев, которые выводят ионы водорода в мочу, тогда как образующийся бикарбонат остается в организме.

Буферная емкость внутренней среды организма зависит и от внутриклеточных белков. При хроническом ацидозе важное значение имеют буферные свойства белковоподобного матрикса костной ткани. Фосфат во внеклеточной жидкости является второстепенным буфером, но имеет большое значение для буферных свойств мочи. Особая роль гемоглобина рассматривается на с. 53.

Реабсорбция бикарбоната и экскреция ионов водорода

В образуемом клубочковым комплексом фильтрате концентрация бикарбонатных ионов такая же, как и в плазме крови. Если бы этот бикарбонат не реабсорбировался, он в значительных количе-

ствах экскретировался бы в мочу, приводя к снижению буферной емкости организма и развитию ацидоза. В здоровом организме при нормальных концентрациях бикарбоната в плазме практически весь фильтрованный бикарбонат реабсорбируется.

Обращенная к просвету почечных канальцев поверхность клеток непроницаема для бикарбоната, и поэтому его прямая реабсорбция невозможна. В самих клетках угольная кислота образуется из диоксида углерода и воды (рис. 3.1). Эта реакция (уравнение 3.1) в почках катализируется ферментом карбоангидразой. Образующаяся углекислота диссоциирует с появлением ионов водорода и бикарбоната. Ионы бикарбоната проходят через базальную мембрану клеток в интерстициальную жидкость. Ионы водорода выделяются через обращенную в просвет канальцев мембрану в обмен на ионы натрия, которые сопровождают бикарбонат при его перемещении в интерстициальную жидкость (рис. 3.1). Образование ионов бикарбоната и водорода способствуют их постоянное удаление и наличие карбоангидразы.

В жидкости почечных канальцев ионы водорода соединяются с бикарбонатом с образованием углекислоты, большая часть которой диссоциирует на диоксид углерода и воду. Некоторое количество диоксида углерода диффундирует обратно в клетки почечных канальцев, а остальная часть экскретируется в мочу. В целом весь этот процесс приводит к эффективной реабсорбции фильтрованного бикарбоната.

Несмотря на секрецию ионов водорода в жидкость почечных канальцев общей экскреции ионов водорода не происходит, поскольку их образование является средством реабсорбции бикарбоната. Для экскреции ионов водорода в клетках почечных канальцев требуются те же реакции, но, кроме того, нужно, чтобы в моче имелась подходящая буферная система. Минимально возможное значение pH мочи 4,6 эквивалентно концентрации ионов водорода, равной примерно 25 мкмоль/л. Если считать, что нормальный суточный объем мочи составляет 1,5 л, то экскреция свободных ионов водорода не может обеспечить выведение более одной тысячной того количества ионов водорода, которое подлежит выведению из организма. Главной буферной системой мочи является фосфатная. Фосфаты присутствуют в гломерулярном фильтрате, причем примерно 80 % — в виде двухвалентного аниона HPO_4^{2-} . Этот анион, соединяясь с ионами водорода, превращается в H_2PO_4^- (уравнение 3.3).



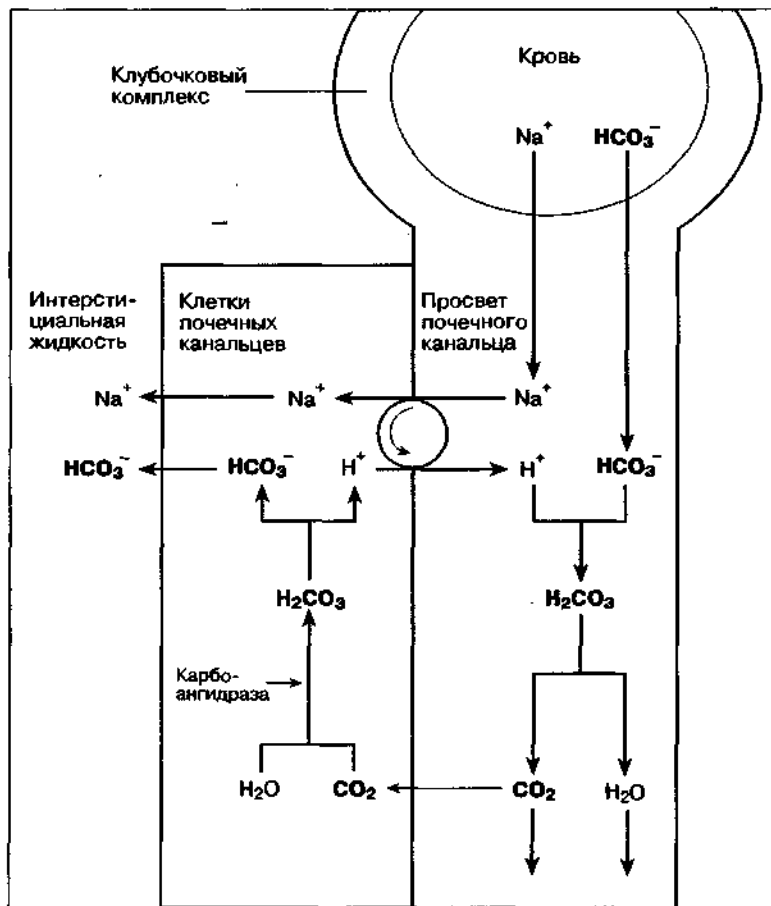


Рис. 3.1. Реабсорбция фильтрованного бикарбоната клетками почечных канальцев. Бикарбонат не может реабсорбироваться непосредственно. В клетках почечных канальцев образуются ионы водорода и бикарбоната, и ионы водорода секретируются в обмен на ионы натрия в просвет почечного канальца, где они соединяются с фильтрованным бикарбонатом, образуя диоксид углерода и воду. Ионы бикарбоната секретируются вместе с натрием из клеток почечных канальцев во внеклеточную среду и далее диффундируют в плазму крови

При минимальных значениях pH мочи практически весь фосфат существует в форме H_2PO_4^- . Таким путем в норме ежедневно экскретируется примерно 30–40 ммоль ионов водорода.

Другая важная буферная система мочи основана на аммиаке, который образуется в клетках почечных канальцев при дезаминировании глутамина. Фермент глутаминаза, который катализирует эту реакцию, индуцируется в почках при хроническом ацидозе, что обеспечивает увеличение продукции аммиака и, следовательно, усиление экскреции ионов водорода в составе ионов аммония. Аммиак легко диффундирует через клеточные мембраны, тогда как ионы аммония, образующиеся при забуферивании ионов водорода аммиаком (уравнение 3.4), к этому

не способны. Таким образом предотвращается пассивная реабсорбция ионов аммония.



При нормальных внутриклеточных концентрациях ионов водорода большая часть аммиака существует в виде ионов аммония. Диффузия аммиака из клеток нарушает равновесие, что вызывает образование дополнительных количеств аммиака. Одновременное образование ионов водорода, казалось бы, должно сводить последствия этого процесса на нет. Однако эти ионы, присоединяясь к глутамату, образующемуся при дезаминировании глутамина, могут использоваться в глюконеогенезе. Процессы экскреции ионов водорода с мочой представлены на рис. 3.2.

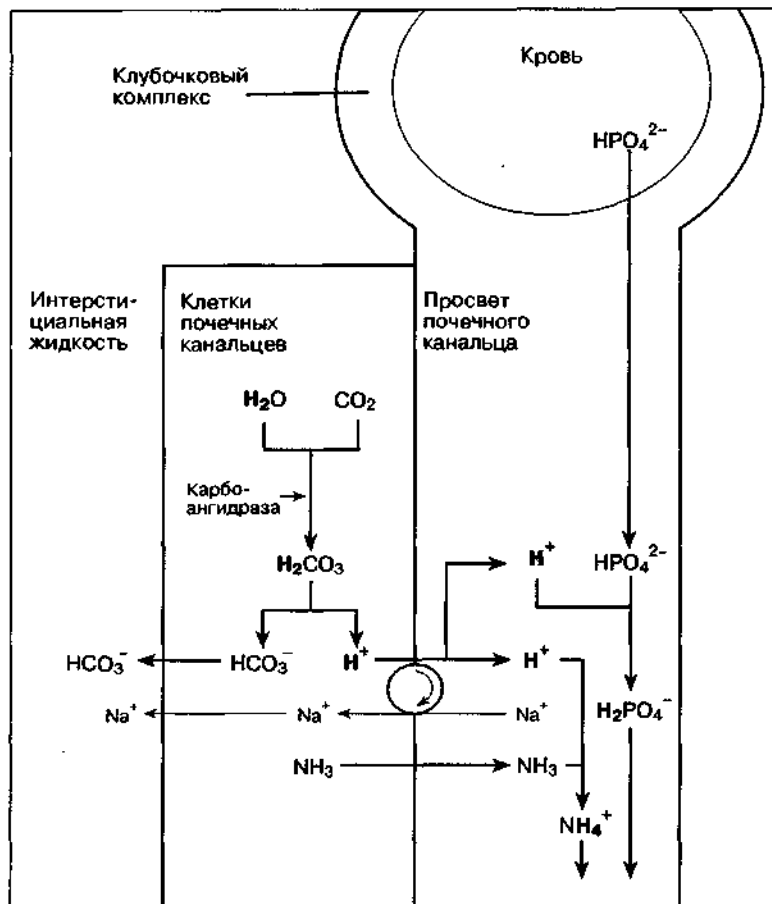


Рис. 3.2. Выведение ионов водорода почками. Ионы водорода и бикарбоната образуются в клетках почечных канальцев из диоксида углерода и воды. Ионы водорода экскретируются в мочу, где забуфериваются фосфатом и аммонием, а бикарбонат поступает во внеклеточную жидкость, замещая то его количество, которое пошло на забуферивание этой среды

Из рисунка должно быть ясно, что ионы водорода и бикарбоната образуются в клетках почечных канальцев в эквимольных количествах. Это необходимо для реабсорбции бикарбоната, но, кроме того, означает, что при экскреции ионов водорода с мочой в организме образуются и остаются ионы бикарбоната. Этот процесс эффективно регенерирует ионы бикарбоната, использованные для забуферивания ионов водорода.

Транспорт диоксида углерода

Диоксид углерода, образующийся в процессе аэробного метаболизма, диффундирует из клеток и растворяется во внеклеточной жидкости. Небольшая часть диоксида углерода взаимодействует с водой, образуя угольную кислоту и таким образом увели-

чивая концентрацию ионов водорода во внеклеточной жидкости.

В эритроцитах обмен веществ анаэробный, и диоксида углерода образуется мало. Он поступает в эритроциты путем диффузии извне по градиенту концентрации, а образование угольной кислоты катализируется карбоангидразой (рис. 3.3). Средством забуферивания ионов водорода, образующихся при диссоциации угольной кислоты, в эритроцитах служит гемоглобин. Буферная емкость гемоглобина повышена, когда он не оксигенирован, а уровень оксигенации снижается при прохождении крови через капиллярное русло по мере потребления кислорода тканями.

Конечным результатом этого процесса является то, что диоксид углерода в эритроцитах превращается в бикарбонат. Бикарбонат диффундирует

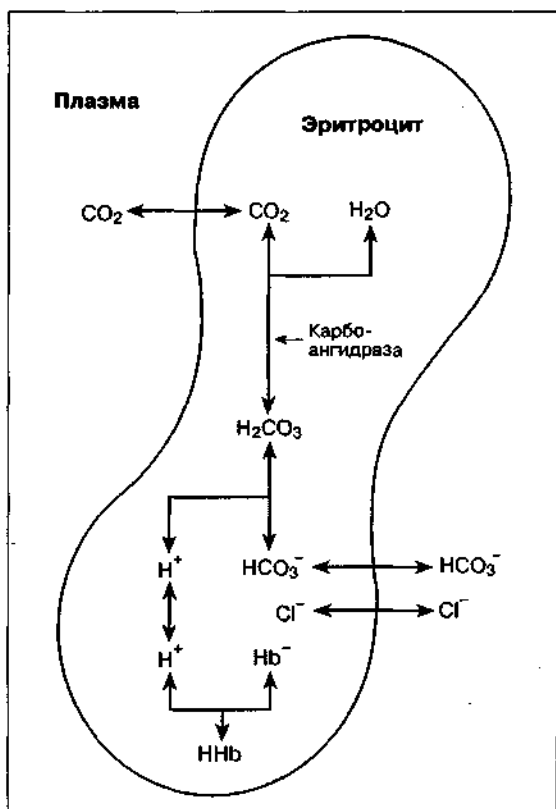


Рис. 3.3. Транспорт диоксида углерода в крови. В капиллярном русле диоксид углерода диффундирует в эритроциты и взаимодействует с водой, образуя уголекислоту. Реакция катализируется карбоангидразой. Уголекислота диссоциирует с образованием ионов водорода, которые буфериваются гемоглобином, и бикарбоната, который диффундирует из эритроцитов. Для поддержания электрохимической нейтральности в эритроциты диффундируют ионы хлора. В легочных альвеолах из бикарбоната образуется диоксид углерода, который выводится из организма с выдыхаемым воздухом

из эритроцитов по градиенту концентрации, а электрохимическая нейтральность при этом поддерживается диффузией ионов хлора внутрь эритроцитов (хлоридный сдвиг). В легких из-за низкого парциального давления диоксида углерода в капиллярах альвеол происходит обратный процесс. Из бикарбоната образуется диоксид углерода, который диффундирует в альвеолы и выводится из организма с выдыхаемым воздухом.

В крови большая часть диоксида углерода находится в виде бикарбоната. Содержание растворенного диоксида углерода, угольной кислоты и карбаминнов (комплексы диоксида углерода с белком) состав-

ляет менее 2,0 ммоль/л, тогда как общая концентрация диоксида углерода достигает 26 ммоль/л. Термины “бикарбонат” и “общий диоксид углерода” часто используются как синонимы. Строго говоря, они не идентичны, но для большинства клинических целей могут считаться таковыми. Измерять только концентрацию бикарбоната технически трудно, и в большинстве аналитических методов определения бикарбоната на самом деле измеряют общую концентрацию диоксида углерода.

Клиническая и лабораторная оценка статуса ионов водорода

Многие патологические состояния организма связаны с отклонениями концентрации ионов водорода и парциального давления диоксида углерода (P_{CO_2}) от нормы. Клинические признаки таких отклонений, а также отклонений, связанных с изменениями парциального давления кислорода (P_{O_2}), приведены в табл. 3-1.

Обычно концентрация ионов водорода, $[H^+]$, измеряется в пробе артериальной крови с добавлением гепарина (для предотвращения свертывания). Артериовенозная разница для $[H^+]$ мала (< 2 нмоль/л), но для P_{CO_2} она значительна (в венозной крови P_{CO_2} выше на 1,1 кПа, или 8 мм рт. ст.), как и для P_{O_2} (в венозной крови этот показатель ниже примерно на 7,5 кПа, или 56 мм рт. ст.).

Очень важно, чтобы до забора крови и после него из шприца удалялся весь воздух и, по возможности, анализы выполнялись немедленно. Если пробу крови предполагают транспортировать, шприц, наглухо закрытый специальной втулкой и помещенный в пластиковый пакетик, должен быть опущен в тающий лед. Аналитические приборы определяют $[H^+]$ (точнее, активность), P_{CO_2} и P_{O_2} с помощью специфических электродов. Все вместе эти показатели именуется “газами крови”.

Из закона действия масс следует, что в соответствии с уравнениями диссоциации уголекислоты (уравнения 3.1 и 3.2) $[H^+]$ прямо пропорциональна P_{CO_2} и обратно пропорциональна концентрации бикарбоната, т. е. определяется отношением P_{CO_2} к концентрации бикарбоната (уравнение 3.5).

$$[H^+] = K \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]} \times 100 \quad [3.5]$$

В константе K учитываются константы диссоциации для уравнений 3.1 и 3.2 и коэффициент раство-

Таблица 3-1. Эффекты повышения или понижения значений PCO_2 , PO_2 и $[H^+]$ в крови

	Увеличение	Уменьшение
PCO_2	Периферическая вазодилатация Головная боль Скачущий пульс Отек зрительного нерва Тремор Вялость, кома	Парестезия Головокружение Мышечные спазмы Головная боль Тетанус
PO_2	Фиброз легких и сетчатки (только при продолжительном применении высоких значений PO_2 во вдыхаемом воздухе, особенно у младенцев)	Одышка Цианоз Слабость, нарушения сознания, кома Легочная гипертензия (при хронической гипоксемии)
$[H^+]$	Гипервентиляция Повышение выделения катехоламинов Гиперкалиемия Сниженная сократимость миокарда Депрессия ЦНС	Гипервентиляция Парестезия Мышечные спазмы Головокружение Головная боль Тетанус Слабость, нарушения сознания, кома

Примечание. Парестезия, головокружение, мышечные спазмы и тетанус связаны со снижением содержания ионов кальция.

римости диоксида углерода, который определяет концентрацию газа в растворе при данном парциальном давлении. Когда $[H^+]$ измеряется в нмоль/л, бикарбонат в ммоль/л, а PCO_2 в килопаскалях (кПа), константа K при $37^\circ C$ равна примерно 180; если PCO_2 измеряется в мм рт. ст., значение K равно 24.

Таким образом, существует возможность считать концентрацию бикарбоната исходя из $[H^+]$ или PCO_2 . В анализаторах газов крови этот показатель именно так и рассчитывается, а не измеряется непосредственно. Это не то же самое, что бикарбонат (точнее, общий диоксид углерода), определяемый с помощью автоматического анализатора. Было много споров по вопросу о том, можно ли определять концентрацию бикарбоната расчетным способом, поскольку значения констант для таких расчетов основаны на представлениях об идеальных растворах, каковыми биологические жидкости не являются. Однако такой расчетный метод представляется вполне приемлемым для большинства практических целей.

Оценка взаимосвязи между $[H^+]$, концентрацией бикарбоната и PCO_2 очень важна для понимания патофизиологии гомеостаза ионов водорода. Как следует из уравнения 3.5, зависимости между $[H^+]$ и PCO_2 и между концентрацией бикарбоната и PCO_2 являются линейными. Они установлены путем измерений,

выполненных *in vivo*, и поэтому с их помощью можно предсказывать влияние изменений одного параметра на другой, например влияние острого повышения PCO_2 на $[H^+]$. Эта информация важна для интерпретации данных по кислотно-основному равновесию.

Взаимосвязь между $[H^+]$, PCO_2 и концентрацией бикарбоната графически изображена на рис. 3.4. Этот рисунок может быть полезен в качестве памятки для интерпретации данных по кислотно-основному равновесию, но им не следует подменять настоящее понимание принципов, лежащих в основе этих отношений.

Многие приборы для анализа газов крови определяют другие параметры, например стандартный бикарбонат или избыток оснований. Значение, применение и неправильное использование этих терминов обсуждаются ниже.

Нарушения гомеостаза ионов водорода

Патофизиология нарушений гомеостаза ионов водорода (кислотно-основного гомеостаза) включает четыре компонента:

- генерацию;
- забуферивание;

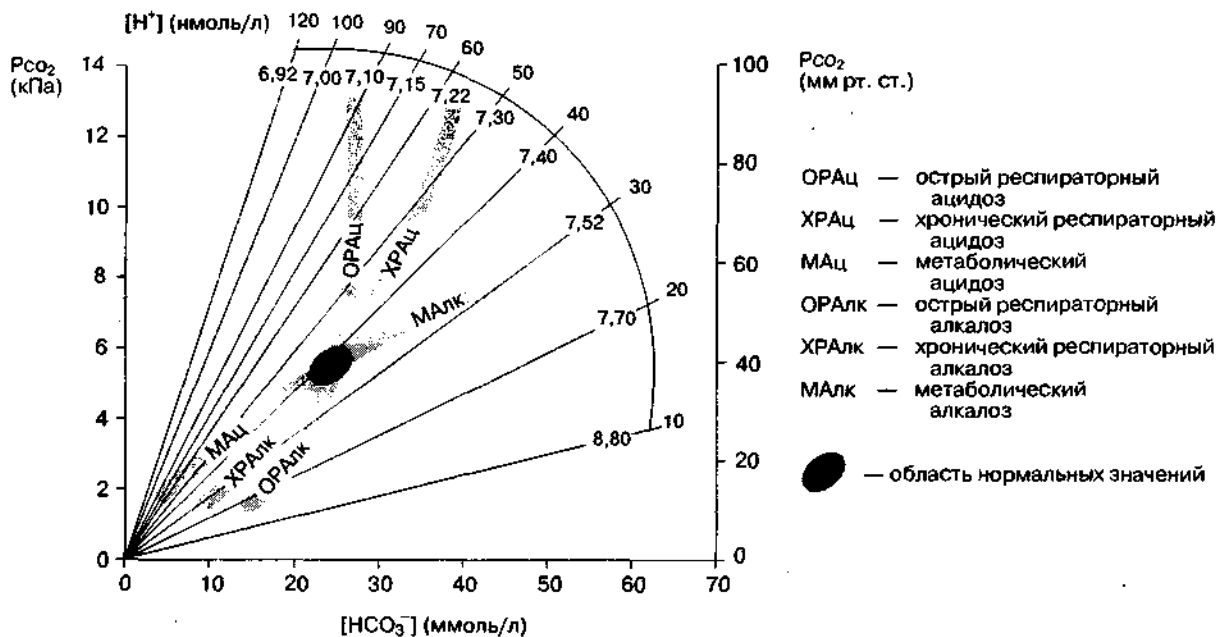


Рис. 3.4. Взаимосвязь между P_{CO_2} , концентрацией ионов водорода и концентрацией бикарбоната. Заштрихованные зоны обозначают области значений, определяемых при простых нарушениях кислотно-основного гомеостаза. Значения, находящиеся вне этих областей, соответствуют смешанному характеру нарушений

- компенсацию;
- коррекцию.

Полезно рассмотреть эти компоненты по отдельности, потому что реально они действуют хотя и одновременно, но с различной временной динамикой.

Нарушения кислотно-основного баланса классифицируются как респираторные или нереспираторные (метаболические) в зависимости от того, является ли их первопричиной сдвиг P_{CO_2} . Термин "ацидоз" обозначает тенденцию к повышению $[H^+]$ до значений, выходящих за пределы нормы, а "алкалоз" — тенденцию к понижению $[H^+]$.

Наиболее обычны первичные нарушения кислотно-основного баланса со смешанным генезом, т. е. такие, причины которых имеют как респираторный, так и нереспираторный характер. Однако возможны и вторичные, или компенсаторные, реакции на первичное нарушение гомеостаза ионов водорода, которые вызывают изменения, неотличимые от наблюдаемых при первичных смешанных нарушениях.

Нереспираторный (метаболический) ацидоз

При нереспираторном ацидозе первичным нарушением является либо усиленная продукция, либо сни-

женная экскреция ионов водорода (в некоторых случаях и то и другое). Потеря организмом бикарбоната может непрямым путем приводить к ацидозу. Обычные причины нереспираторного ацидоза приведены в табл. 3-2. Избыток ионов водорода забуферивается бикарбонатным (уравнение 3.2) и другими буферами. Образующаяся при этом угольная кислота разлагается (уравнение 3.1), и диоксид углерода выводится с выдыхаемым воздухом. Такой буферный механизм ограничивает потенциальное возрастание концентрации ионов водорода за счет снижения концентрации бикарбоната.

Компенсация осуществляется гипервентиляцией, которая усиливает выведение диоксида углерода из организма и снижает P_{CO_2} . Уменьшается отношение $P_{CO_2}/[HCO_3^-]$, что сопровождается снижением $[H^+]$ (уравнение 3.5). Гипервентиляция является прямым следствием возрастания $[H^+]$, стимулирующего дыхательный центр. Респираторная компенсация не может привести к полной нормализации $[H^+]$, поскольку высокая концентрация ионов водорода сама стимулирует компенсаторную гипервентиляцию. Более того, усиленная работа дыхательных мышц сопровождается продукцией диоксида углерода, и возможная степень снижения P_{CO_2} , таким образом, уменьшается.

Таблица 3-2. Основные причины развития нереспираторного (метаболического) ацидоза

Увеличенное образование H^+

Кетоацидоз (обычно диабетический или алкогольный)
Лактатный ацидоз

Отравление (например, этанолом, метанолом, этиленгликолем, салицилатами)

Наследственный органический ацидоз

Поступление кислот внутрь

Отравление кислотами

Избыточное парентеральное введение аминокислот (например, аргинина, лизина, гистидина)

Сниженная экскреция H^+

Почечный канальцевый ацидоз

Выраженная почечная недостаточность

Ингибиторы карбоангидразы

Потеря бикарбоната

Понос

Фистулы и дренирование поджелудочной железы, кишечника, желчного пузыря

Если причина ацидоза не устраняется, устанавливается новое состояние, характеризующееся повышенной $[H^+]$, сниженной концентрацией бикарбоната и низким PCO_2 . В устойчивом состоянии снижение PCO_2 за счет респираторной компенсации составляет примерно 0,17 кПа (1,3 мм рт. ст.) при уменьшении концентрации бикарбоната на 1 ммоль/л. Возможности компенсации ограничиваются, если начинает страдать респираторная функция. Но даже при нормальной дыхательной функции значения PCO_2 ниже 1,5 кПа (11,3 мм рт. ст.) регистрируются только в исключительных случаях, каким бы сильным ни был нереспираторный ацидоз.

У здоровых людей гипервентиляция вызывает респираторный алкалоз. Как правило, механизмы компенсации любого нарушения кислотно-основного баланса приводят к развитию вторичных нарушений, имеющих противоположную направленность. При метаболическом ацидозе компенсация достигается благодаря развитию респираторного алкалоза, а при респираторном ацидозе — метаболического алкалоза (см. ниже).

Если у пациента с нереспираторным ацидозом почечные функции в норме, избыток ионов водорода может выводиться почками. Однако во многих случаях функции почек нарушены, хотя это не всегда является первичной причиной развития ацидоза.

Полная коррекция нереспираторного ацидоза означает устранение причины его возникновения,

например при диабетическом кетоацидозе — это регидратация и введение инсулина (см. “История болезни 11.2”), а при передозировке салицилата — выведение его из организма. При этом важно поддерживать адекватный уровень перфузии почек, чтобы скорость экскреции ионов водорода почками была максимальной. Применение экзогенного бикарбоната для забуферивания ионов водорода обсуждается ниже на с. 202–203.

Увеличение образования ионов водорода

Усиленное образование ионов водорода является причиной развития ацидоза при кетоацидозе (диабетическом или алкогольном), лактатном ацидозе и ацидозе, который наблюдается при отравлениях, например салицилатами или этиленгликолем.

История болезни 3.1

Мужчина, 60 лет, был доставлен в больницу с сильными болями в животе, которые начались за 2 1/2 ч до этого. Никаких лекарств он не принимал. Пациент находился в состоянии шока, живот был вздутым и твердым, пульс на бедренной артерии не прощупывался.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:

ионы водорода 90 нмоль/л (pH 7,05)

PCO_2 3,5 кПа (26,3 мм рт. ст.)

PO_2 12 кПа (90 мм рт. ст.)

бикарбонат (рассчитанный) 7 ммоль/л

Комментарии

У пациента имеет место ацидоз (повышение $[H^+]$) нереспираторного происхождения, поскольку PCO_2 не повышено. В действительности, PCO_2 даже снижено, что связано с компенсаторной гипервентиляцией. Гипервентиляция очевидна по ее клиническим проявлениям (дыхание Куссмауля; см. “История болезни 11.2”). Результатом респираторной компенсации могло бы быть еще меньшее PCO_2 , но в данном случае сокращение брюшной мускулатуры (твердый живот) ограничивает дыхательные движения. Низкая концентрация бикарбоната отражает первичное нарушение; бикарбонат расходуется на забуферивание ионов водорода. При отсутствии респираторного компонента ацидоза концентрация бикарбоната в плазме может быть хорошим показателем тяжести метаболического ацидоза.

Клинический диагноз (подтвержденный при лапаротомии) — разрыв аневризмы брюшной аорты. Исте-

Таблица 3-3. Причины развития лактатного ацидоза

Тканевая гипоксия
Сниженная перфузия
Сниженное артериальное P_{O_2}
Прием лекарственных и других препаратов:
этанол, метанол
фенформин
фруктоза, сорбитол
Врожденные нарушения:
недостаточность глюкозо-6-фосфатазы
другие наследственные заболевания, характеризующиеся дефектами глюконеогенеза или окисления пирувата

Примечание. Лактатный ацидоз иногда подразделяется на тип А (тканевая гипоксия) и тип Б (все остальные случаи).

чение крови из аневризмы вызвало сильный шок. Нарушение перфузии тканей привело к их неадекватной оксигенации, несмотря на нормальное артериальное P_{O_2} , с последующим увеличением интенсивности анаэробного метаболизма глюкозы до молочной кислоты.

Молочная кислота является нормальным продуктом метаболизма в мышцах, в печени она превращается обратно в глюкозу (цикл Кори). Однако при сильном увеличении продукции молочной кислоты и расстройстве метаболических процессов в печени из-за недостаточной перфузии молочная кислота накапливается. Если функция почек ослаблена, например из-за гипоперфузии, их способность экскретировать ионы водорода также снижается.

Другие причины развития лактатного ацидоза приведены в табл. 3-3.

Снижение экскреции водородных ионов

Ацидоз может возникнуть при почечной гломерулярной недостаточности. Снижение клубочковой фильтрации приводит к уменьшению количества фильтруемого натрия и его доступности для обмена на ионы водорода. Фильтрация фосфата и его доступность для процессов забуферивания также снижаются (см. "История болезни 4.2"). Почечный канальцевый ацидоз обсуждается в гл. 4.

Потеря организмом бикарбоната

Потеря бикарбоната и задержка ионов водорода могут приводить к ацидозу у пациентов, у которых происходит потеря щелочных секретов тонкой кишки (например, через фистулу). В слизистой оболочке желудка образующийся из диоксида углерода и воды бикарбонат удерживается, а ионы водо-

рода поступают в полость желудка (рис. 3.5). В желудочной железе и тонкой кишке перемещения бикарбоната и ионов водорода имеют обратную направленность (рис. 3.5). Поэтому ионы водорода, секретлируемые в просвет желудка, в тонкой кишке нейтрализуются бикарбонатом.

В нормальных условиях, когда большая часть жидкости и ионов, секретлируемых в кишечник, подвергается реабсорбции, кишечник оказывается эффективной закрытой системой (в отношении кислотно-основного баланса). Однако, если происходит потеря щелочных секретов, возникает риск развития ацидоза. Этот риск может быть предотвращен усилением экскреции ионов водорода почками (с образованием и удержанием бикарбоната), но избыточные потери жидкости через кишечник могут снизить объем внеклеточной жидкости до такой степени, что скорость клубочковой фильтрации упадет и почки окажутся неспособными компенсировать возникшие нарушения.

Анионное несоответствие

Когда концентрация бикарбоната снижается из-за нереспираторного ацидоза, электрохимическая нейтральность должна поддерживаться другими анионами. Во многих случаях анионы образуются одновременно с ионами водорода и в эквивалентных количествах, например ацетоацетат и α -гидроксибутират при диабетическом кетоацидозе и лактат при лактатном ацидозе. Если этого не происходит, дефицит покрывается ионами хлора.

Разница между суммарными концентрациями основных катионов (натрий и калий) и основных анионов (хлорид и бикарбонат) называется "анионным несоответствием" (уравнение 3.6).

$$\text{Анионное несоответствие} = =([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \quad [3.6]$$

В здоровом организме анионное несоответствие составляет 14–18 ммоль/л и в основном определяется неизмеряемым общим отрицательным зарядом белков плазмы.

При ацидозе, который сопряжен с повышением концентрации анионов (но не ионов хлора), анионное несоответствие возрастает. При ацидозе, вызванном потерей бикарбоната (почечный канальцевый ацидоз), концентрация ионов хлора в плазме растет и анионное несоответствие остается нормальным. По этой причине считается, что определение анионного несоответствия может быть полезным в диагностике ацидоза. Однако в большинстве случаев причина развития ацидоза очевидна

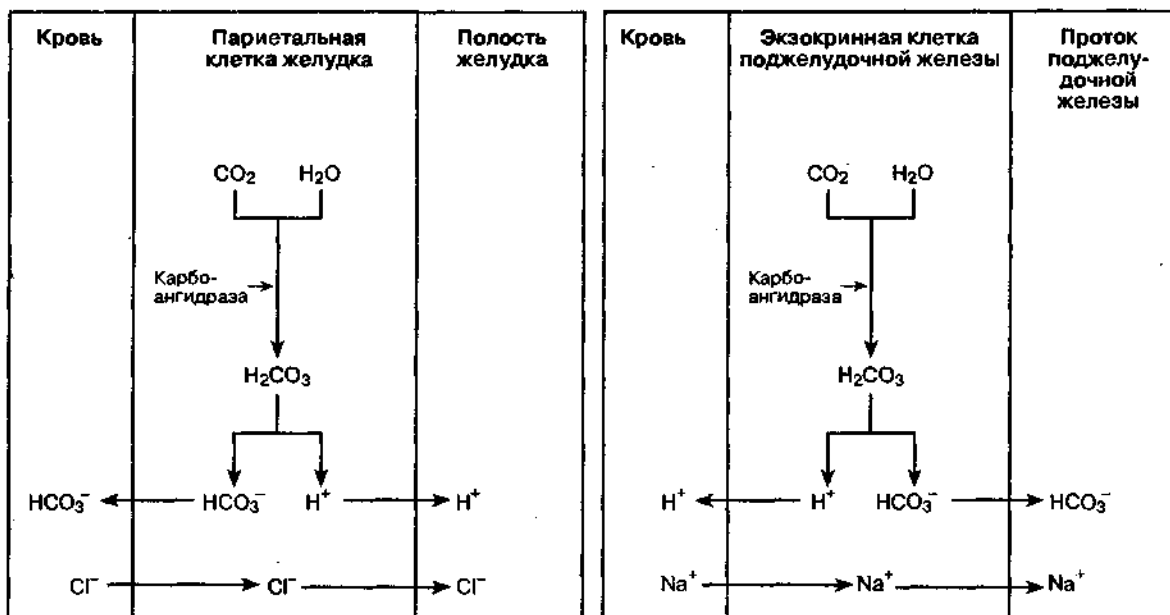


Рис. 3.5. Образование кислых желудочных и щелочных панкреатических секретов. Продукция водородных и бикарбонатных ионов из диоксида углерода и воды катализируется карбоангидразой. В желудке ионы водорода секретируются, а ионы бикарбоната задерживаются. Обратный процесс наблюдается в поджелудочной железе

из клинической картины и может быть подтверждена результатами простых тестов. Определение анионного несоответствия может быть полезным при анализе сложных расстройств кислотно-основного баланса, как это видно из "Истории болезни 3.7". Но в некоторых лабораториях определение ионов хлора не проводится, и анионное несоответствие в таких случаях рассчитать невозможно.

Характерные биохимические изменения, происходящие в крови при нереспираторном ацидозе, можно представить следующим образом:

Нереспираторный ацидоз

$[H^+]$	↑
pH	↓
P_{CO_2}	↓
$[HCO_3^-]$	↓↓

Снижение P_{CO_2} носит компенсаторный характер и составляет приблизительно 0,17 кПа на 1 ммоль (1,3 мм рт. ст.) снижения концентрации бикарбоната.

Ацидоз сопровождается изменениями, характерными для основного (причинного) заболевания. У пациентов с ацидозом (за исключением состояний, связанных с потерей бикарбоната) обычна гиперкальцемия, причины развития которой обсуждались в гл. 2.

Лечение

Лечение нереспираторного ацидоза должно быть направлено на устранение вызвавшей его причины. Если это невозможно сделать сразу, пациенту следует ввести бикарбонат, для того чтобы забуферить ионы водорода, хотя до сих пор нет согласия по вопросу о том, когда именно надо использовать бикарбонат. Многие считают разумным давать бикарбонат, когда $[H^+]$ в артериальной крови превышает 100 нмоль/л ($pH < 7$) и нет других способов быстро снизить этот показатель, особенно у пациента в тяжелом клиническом состоянии. Однако бикарбонат надо вводить в небольших количествах и контролировать $[H^+]$ в артериальной крови. Быстрое введение больших количеств бикарбоната при попытке снизить ацидоз может быть опасным.

Респираторный ацидоз

Некоторые из многочисленных состояний организма, связанных с развитием респираторного ацидоза, указаны в табл. 3-4. Для всех них характерно возрастание P_{CO_2} . Образование иона водорода сопряжено с генерацией иона бикарбоната. Большая часть ионов водорода забуфериваются внутриклеточными буферами, в частности гемоглобином. Острое возра-

Таблица 3-4. Причины развития респираторного ацидоза

Обструкция дыхательных путей
Хроническая обструктивная болезнь легких (например бронхит, эмфизема)
Бронхоспазм (например при астме)
Аспирация
Угнетение дыхательного центра
Анестетики
Седативные препараты
Черепно-мозговая травма
Опухоли
Нейромышечные расстройства
Полиомиелит
Синдром Гийена-Барре
Амиотрофический боковой склероз (болезнь двигательных нейронов)
Тетанус, ботулизм
Нейротоксины, кураре
Заболевания легких
Фиброз легких
Тяжелая пневмония
Респираторный дистресс-синдром
Нелегочные тораквальные заболевания
Тяжелый кифосколиоз
"Болтающаяся" грудная клетка

стание PCO_2 на 1 кПа (7,5 мм рт. ст.) связано с увеличением концентрации бикарбоната приблизительно на 1 ммоль/л и увеличением $[H^+]$ приблизительно на 5,5 нмоль/л. При хронической задержке организмом диоксида углерода, когда компенсаторные процессы в почках достигают максимума, приращение PCO_2 на 1 кПа (7,5 мм рт. ст.) сопровождается увеличением $[H^+]$ только на 2,5 нмоль/л, тогда как концентрация бикарбоната возрастает на 2–3 ммоль/л.

Респираторный ацидоз может быть устранен только путем восстановления нормального PCO_2 . Однако, если высокое PCO_2 сохраняется долгое время, происходит компенсация за счет усиления экскреции ионов водорода почками.

При остром респираторном ацидозе, за исключением очень тяжелых случаев, концентрация бикарбоната хотя и увеличена, но находится в пределах относительной нормы. Если концентрация бикарбоната при респираторном ацидозе увеличена вполне отчетливо, можно полагать, что либо это состояние носит хронический характер с вовлечением компенсаторных процессов на уровне почек (см. "История болезни 3.3"), либо ему сопутствует нереспираторный алкалоз. Низкая концентрация

бикарбоната указывает на сопутствующий нереспираторный ацидоз.

История болезни 3.2

Молодой человек получил в дорожной аварии травму грудной клетки, которая препятствовала эффективной вентиляции легких.

Лабораторные данные

Артериальная кровь: PO_2	8 кПа (60 мм рт. ст.)
PCO_2	8 кПа (60 мм рт. ст.)
ионы водорода	58 нмоль/л (pH 7,24)
бикарбонат (рассчитанный)	25 ммоль/л

Комментарии

Сильный ацидоз в сочетании с повышенным PCO_2 указывает на респираторное происхождение ацидоза. Величина прироста $[H^+]$ свидетельствует об отсутствии почечной компенсации. Для достижения эффективного уровня такой компенсации может потребоваться несколько дней, в отличие от быстрой респираторной компенсации при нереспираторных расстройствах.

История болезни 3.3

Мужчина, 70 лет, страдающий хронической обструктивной болезнью легких, был госпитализирован с резким обострением заболевания. При поступлении в больницу сделан анализ артериальной крови (результаты А). Несмотря на интенсивную физиотерапию и медикаментозное лечение состояние ухудшалось (результаты Б), и решено было перевести его на искусственную вентиляцию. Спустя 6 ч анализ был повторен (результаты В). Через 12 ч начались генерализованные судороги (результаты Г).

Лабораторные данные

Артериальная кровь:	А	Б	В	Г
PCO_2 (кПа)	9,5	11,0	7,7	5,7
(мм рт. ст.)	71,3	82,5	58,5	42,8
ионы водорода (нмоль/л)	50	58	40	29
pH	7,30	7,24	7,40	7,54
бикарбонат (ммоль/л)	35	35	34	35
(рассчитанный)				

Комментарии

Анализ, выполненный при госпитализации (А), указывает на наличие ацидоза респираторного проис-

хождения, поскольку $РСО_2$ повышено. Однако $[H^+]$ увеличена только незначительно, что указывает на компенсаторные процессы в почках, которые и должны возникать при хронической задержке диоксида углерода. Повышенная концентрация бикарбоната, которая свидетельствует о наличии нереспираторного алкалоза, является результатом компенсаторного увеличения экскреции ионов водорода почками. Действительно, наиболее обычной причиной повышения концентрации бикарбоната в плазме у пожилых пациентов являются хроническая задержка диоксида углерода и вызванный диуретиками дефицит калия (с. 44).

Позже развивается более сильный ацидоз (Б), соизмеримый с ростом $РСО_2$. Это происходит в результате продолжающейся задержки диоксида углерода без соответствующего увеличения экскреции ионов водорода почками.

Искусственная вентиляция легких быстро снижает $РСО_2$ (В); $[H^+]$ нормализуется, хотя $РСО_2$ все еще повышено. Эта ситуация соответствует нормальному устойчивому состоянию пациента, при котором ацидоз почти полностью компенсируется почками. Дальнейшая искусственная вентиляция снижает $РСО_2$ (Г) до уровня, который нормален для здоровых людей, но ниже того, который обычен для данного пациента. У больного развиваются алкалоз и, как следствие этого, судороги. Алкалоз возникает из-за сохраняющейся высокой скорости экскреции ионов водорода почками в ответ на хронически повышенное $РСО_2$. Адаптация экскреции ионов водорода почками к изменению $РСО_2$ занимает несколько дней. Таким образом, быстрое снижение $РСО_2$ проявляется как вторичная компенсаторная реакция, которая представляется единственным нарушением кислотно-основного равновесия. Компенсация респираторного ацидоза сопряжена с развитием метаболического алкалоза.

Лечение

При лечении респираторного ацидоза цель состоит в улучшении альвеолярной вентиляции и снижении $РСО_2$. Однако при острой альвеолярной гиповентиляции главную угрозу жизни обычно создает не столько гиперкапния, сколько гипоксемия, если только $РO_2$ не поддерживается дополнительной подачей кислорода. Если вентиляцию резко прекратить, смерть от гипоксемии наступит примерно через 4 мин; для сравнения — $РСО_2$ растет с такой скоростью, что летальный уровень достигается более чем через 10 мин.

При хроническом респираторном ацидозе редко удается устранить причину его развития, и лечение направлено на достижение максимальной альвеолярной вентиляции с помощью физиотерапии, бронходилататоров и антибиотиков. Если возникает необходимость в искусственной вентиляции, жизненно важно контролировать газы и ионы водорода в артериальной крови пациента, чтобы избежать чрезмерной коррекции респираторного ацидоза.

При острой дыхательной недостаточности вполне безопасным может быть применение высоких концентраций кислорода. Однако у многих пациентов с хронической задержкой диоксида углерода дыхательный центр становится нечувствительным к нему, и главным стимулом дыхания оказывается гипоксемия. У таких пациентов кислород должен применяться под тщательным контролем, чтобы этот стимул не исчез.

Важно понимать, что на основании только лабораторных анализов невозможно определить, являются ли результаты В в "Истории болезни 3.3" отражением компенсированной хронической задержки диоксида углерода или остро развившейся задержки диоксида углерода у пациента с предшествующим метаболическим алкалозом. Лечение этих двух состояний различно.

Характерные биохимические изменения в артериальной крови при остром и хроническом респираторном ацидозе можно представить следующим образом:

Респираторный ацидоз

	Острый	Хронический
$[H^+]$	↑	Слегка ↑ или верхний предел нормы
pH	↓	Слегка ↓ или нижний предел нормы
$РСО_2$	↑	↑
$[HCO_3^-]$	Слегка ↑	↑

Нереспираторный (метаболический) алкалоз

Нереспираторный алкалоз характеризуется первичным повышением концентрации бикарбоната во внеклеточной жидкости с последующим снижением $[H^+]$ (уравнение 3.5). У здорового человека увеличение концентрации бикарбоната в плазме ведет к неполной реабсорбции бикарбоната в почечных канальцах и его экскреции с мочой. При введении в организм значительных количеств бикарбоната алкалоз сохраняется длительное время.

Поскольку в целом организм является производителем кислот, можно полагать, что нереспираторный алкалоз должен компенсироваться нормальной продукцией кислот. В отличие от нереспираторного ацидоза и респираторных нарушений кислотно-основного баланса, нереспираторный алкалоз может сохраняться даже после устранения его первопричины. Поэтому необходимо рассмотреть как причины возникновения нереспираторного алкалоза, так и механизмы, которые могут его поддерживать.

Причины возникновения нереспираторного алкалоза приведены в табл. 3-5. Нагрузка организма щелочами вызывает переходящий алкалоз, если только нет дополнительных факторов, которые делают его стойким. Нереспираторный алкалоз может быть вызван непропорциональной потерей ионов хлора, например в период вызванной диуретиками мобилизации отечной жидкости, когда небольшое количество бикарбоната выводится с мочой. Но если это единственный механизм развития алкалоза, такое расстройство обычно бывает легким.

Поддержание нереспираторного алкалоза требует слишком высокого (если рассматривать гомеостаз ионов водорода) уровня реабсорбции бикарбоната почками. Факторы, которые участвуют в этом процессе, включают снижение объема внеклеточной жидкости, избыток минералокортикоидов и обеднение организма калием.

При гиповолемии возрастает стимул к реабсорбции натрия в почках (с. 33), которая зависит от доступности соответствующих анионов. Если имеет место относительный дефицит ионов хлора, как,

например, при потере желудочного сока или лечении некоторыми диуретиками, электрохимическая нейтральность в период реабсорбции натрия поддерживается увеличенной реабсорбцией бикарбоната и экскрецией ионов водорода и калия. При избытке минералокортикоидов алкалоз поддерживается усиленной экскрецией ионов водорода в нефроне, которая возникает вследствие увеличенной реабсорбции ионов натрия.

Для коррекции нереспираторного алкалоза требуется устранить как его первопричину, так и механизм, ответственный за его сохранение. Можно ожидать, что компенсаторный эффект будет давать повышение P_{CO_2} , которое приведет к увеличению отношения $P_{CO_2}/[HCO_3^-]$ и, таким образом, к повышению $[H^+]$ (уравнение 3.5). Низкая артериальная $[H^+]$ подавляет активность дыхательного центра, вызывает гиповентиляцию и, следовательно, приводит к повышению P_{CO_2} . Однако, поскольку увеличение P_{CO_2} само является мощным дыхательным стимулом, такой механизм компенсации, особенно при остром нереспираторном алкалозе, может оказаться самоограничивающимся. При более длительных расстройствах существенная компенсация может возникать благодаря снижению чувствительности дыхательного центра к диоксиду углерода. Но как только гиповентиляция начинает сопровождаться значительной гипоксемией, это создает дополнительный стимул для дыхания и препятствует дальнейшей компенсации.

Таблица 3-5. Причины развития нереспираторного алкалоза

Потеря незабуференных ионов водорода	
Через желудочно-кишечный тракт:	
желудочная аспирация	
рвота и стеноз привратника	
врожденный понос с потерей ионов хлора	
Через почки:	
избыток минералокортикоидов:	
синдром Кушинга	
синдром Конна	
лекарства с активностью минералокортикоидов, например карбеноксолон	
лечение диуретиками (без сохранения ионов K^+)	
быстрая коррекция хронически повышенного P_{CO_2}	
обеднение организма калием	

Введение щелочей

Неправильное лечение ацидоза
Хроническое поступление щелочей внутрь

История болезни 3.4

Мужчина, 45 лет, был госпитализирован по поводу персистирующей рвоты. Он давно страдал диспепсией, но никогда не обращался к врачу, предпочитая самолечение. Обследование выявило сильное обезвоживание, дыхание было поверхностным.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:		
ионы водорода	28 нмоль/л (pH 7,56)	
P_{CO_2}	7,2 кПа (54 мм рт. ст.)	
бикарбонат (рассчитанный)	45 ммоль/л	
Сыворотка:		
натрий	146 ммоль/л	
калий	2,8 ммоль/л	
мочевина	34,2 ммоль/л	

После того как метаболическое равновесие было восстановлено, введение в желудок бария сульфата показало наличие стеноза привратника, предположительно вызванного рубцеванием пептической язвы.

Комментарии

У пациента наблюдается алкалоз, по-видимому, нереспираторного происхождения, поскольку P_{CO_2} высокое. Повышение P_{CO_2} является результатом компенсаторной гиповентиляции, ведущей к задержке диоксида углерода. При хроническом нереспираторном алкалозе, как в данном случае, каждое приращение концентрации бикарбоната на 1 ммоль/л обычно приводит к повышению P_{CO_2} примерно на 0,1 кПа (0,8 мм рт. ст.).

Алкалоз является результатом потери незабуференных ионов водорода с желудочным соком и сопутствующей задержки бикарбоната. Повышенная концентрация мочевины соответствует клиническим признакам обезвоживания. Потери жидкости стимулируют реабсорбцию натрия почками, но ионы натрия могут реабсорбироваться или вместе с ионами хлора, или в обмен на ионы водорода или калия. В желудочном соке концентрация ионов хлора высока, и у пациентов, у которых происходит потеря желудочных секретов, развивается гипохлоремия. Это означает снижение возможностей для реабсорбции натрия, происходящей параллельно с реабсорбцией хлора. Однако, судя по всему, сохранение объема внеклеточной жидкости является более приоритетной функцией, чем поддержание кислотно-основного гомеостаза, и реабсорбция натрия продолжается, но в обмен на ионы водорода (стабилизируя алкалоз) и ионы калия (приводя к обеднению организма калием). Это объясняет кажущуюся парадоксальной кислотную реакцию мочи у пациентов с сильным нереспираторным алкалозом. Калий теряется с желудочным соком, и поэтому у пациентов часто возникает дефицит калия, при котором продолжается потеря калия с мочой.

Нереспираторный алкалоз вследствие потерь желудочной кислоты может развиваться и у пациентов, которым проводится отсасывание содержимого желудка через зонд. Обычно алкалоз не сопровождается рвоту, если привратник желудка проходим, поскольку дополнительная потеря щелочных секретов верхней частью тонкой кишки противодействует эффекту задержки ионов бикарбоната, образуемых париетальными клетками желудка. Рвота в сочетании со стенозом привратника представляет собой необычную причину возникновения нереспираторного алкалоза, но другие причины вызывают столь сильное расстройство еще реже.

Лечение

Лечение нереспираторного алкалоза зависит от тяжести состояния и вызвавшей его причины. При наличии гиповолемии и гипохлоремии оба эти нарушения устраняются с помощью вливания изотонического раствора натрия хлорида ("нормальный физиологический раствор"), которое улучшает перфузию почек и способствует выведению избытка бикарбоната. В таких случаях обычной практикой является применение препаратов калия, хотя часто в этом нет необходимости. Только очень редко возникает потребность в срочной коррекции нереспираторного алкалоза посредством, например, введения хлорида аммония.

Слабый алкалоз, обычно обусловленный потерей калия, которая может быть вызвана, например, диуретиками, редко нуждается в лечении как таковом, хотя может потребоваться коррекция гипокалиемии. Лечение состояния, вызванного избытком минералокортикоидов, рассмотрено в гл. 8.

Биохимические характеристики нереспираторного алкалоза можно представить следующим образом:

Нереспираторный алкалоз

$[H^+]$	↓
pH	↑
P_{CO_2}	↑
$[HCO_3^-]$	↑↑

Респираторный алкалоз

Основные причины развития респираторного алкалоза указаны в табл. 3-6. Обычно причиной и признаком алкалоза является падение P_{CO_2} , которое снижает отношение $P_{CO_2}/[HCO_3^-]$ (уравнение 3.5). При остром респираторном алкалозе падение P_{CO_2} на 1,0 кПа (7,5 мм рт. ст.) сопровождается снижением $[H^+]$ приблизительно на 5,5 нмоль/л.

Падение P_{CO_2} вызывает небольшое уменьшение концентрации бикарбоната. Компенсация происходит путем снижения экскреции ионов водорода почками, которое еще больше уменьшает концентрацию бикарбоната в плазме. Почечная компенсация при респираторном алкалозе развивается медленно, как и при респираторном ацидозе. Если P_{CO_2} поддерживается на одном уровне, максимальная компенсация с новым устойчивым состоянием достигается в течение 36–72 ч.

Таблица 3-6. Причины развития респираторного алкалоза

Гипоксия

Высокогорье
Тяжелая анемия
Заболевания легких

Усиленная стимуляция дыхания

Стимуляторы дыхания (например, салицилаты)
Церебральные нарушения (например, травма, инфекция и опухоли)
Печеночная недостаточность
Грамотрицательная септицемия
Синдром первичной гипервентиляции
Принудительная гипервентиляция

Заболевания легких

Отек легких
Легочная эмболия

Чрезмерная механическая вентиляция

История болезни 3.5

Молодая женщина доставлена в больницу без сознания после черепно-мозговой травмы. Рентгенографическое исследование выявило трещину в черепе, а компьютерная томография — обширные ушибы головного мозга. Частота дыхания 38 в минуту. Через 3 дня после госпитализации состояние пациентки не изменилось, и у нее для анализа была взята артериальная кровь.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:

ионы водорода 36 нмоль/л (pH 7,44)

РСО₂ 3,6 кПа (29,3 мм рт. ст.)

бикарбонат (рассчитанный) 19 ммоль/л

Комментарии

У больной наблюдается компенсированный респираторный алкалоз. РСО₂ снижено в результате гипервентиляции. Концентрация ионов водорода находится на нижней границе нормы. Нарушения дыхания (гипер- и гиповентиляция) обычны для черепно-мозговых травм. Гипервентиляция развивается при повреждениях, затрагивающих стволочную часть мозга, а также в результате повышения внутричерепного давления. Хотя низкое РСО₂ характерно и для респираторной компенсации нереспираторного ацидоза, история болезни и нормальная [H⁺] исключают такой диагноз. Кроме того, при нереспираторном ацидозе можно ожидать, что концентрация бикарбоната будет гораздо меньше.

История болезни 3.6

Студентка медицинского института вызвалась сдать кровь из артерии на анализ для проведения практического занятия по физиологии. Пока преподаватель объяснял группе процедуру анализа, девушкой все сильнее овладевала тревога. Когда у нее брали кровь, она пожаловалась на покалывание в кончиках пальцев рук и ног.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:

ионы водорода 30 нмоль/л (pH 7,52)

РСО₂ 3,5 кПа (26,3 мм рт. ст.)

бикарбонат (рассчитанный) 22 ммоль/л

Комментарии

У студентки наблюдается алкалоз в сочетании с низким РСО₂, т. е. нарушения имеют респираторные причины. Степень снижения [H⁺] указывает на отсутствие компенсации и дополнительных нарушений кислотно-основного равновесия. Низкое РСО₂ является результатом гипервентиляции, вызванной сильным беспокойством, и за такое короткое время никакой компенсации ожидать не приходится. Симптомы, о которых сообщила студентка, являются следствием снижения концентрации ионов кальция под влиянием алкалоза.

Лечение

Как и при других нарушениях кислотно-основного гомеостаза, лечение пациентов с респираторным алкалозом должно быть направлено на устранение основной причины, хотя часто это невозможно. К счастью, хронический компенсированный респираторный алкалоз сам по себе не опасен. Увеличение РСО₂ во вдыхаемом воздухе путем возвратного дыхания пациента в бумажный пакет может снять клинические проявления острой гипоксии при гипервентиляции, но это всего лишь временная мера.

Биохимические признаки респираторного алкалоза можно представить следующим образом:

Респираторный алкалоз

	Острый	Хронический
[H ⁺]	↓	Слегка ↓ или нижний предел нормы
pH	↑	Слегка ↑ или верхний предел нормы
РСО ₂	↓	↓
[HCO ₃ ⁻]	Слегка ↓	↓

Интерпретация результатов определения кислотно-основного равновесия

Для правильной интерпретации результатов лабораторных анализов необходимо глубокое понимание патофизиологии кислотно-основного гомеостаза, и, кроме того, результаты всегда надо рассматривать в конкретном клиническом контексте.

Любой анализ надо начинать с данных о концентрации ионов водорода (или pH). Таким образом можно узнать, что преобладает: ацидоз или алкалоз. Однако даже нормальные результаты не исключают нарушений кислотно-основного равновесия. Это может быть либо полностью компенсированное нарушение, либо такое сочетание двух первичных нарушений, при котором влияния на концентрацию ионов водорода взаимно гасят друг друга.

Если PCO_2 не соответствует норме, нарушение включает респираторный компонент. Если PCO_2 повышено, ацидоз является респираторным, и сравнение концентрации ионов водорода с той, которую можно ожидать при остром изменении PCO_2 , покажет, имеется ли в данном случае дополнительный компенсаторный метаболический компонент. Если PCO_2 низкое, ацидоз является нереспираторным и имеется дополнительный, часто компенсаторный, респираторный компонент. Такие же рассуждения применимы для состояний алкалоза. Алгоритм анализа данных по кислотно-основному равновесию приведен на рис. 3.6.

История болезни 3.7

Молодая женщина доставлена в больницу спустя 8 ч после приема чрезмерной дозы аспирина.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:

ионы водорода	30 нмоль/л (pH 7,53)
PCO_2	2,0 кПа (15 мм рт. ст.)

Комментарии

У пациентки алкалоз, а низкое PCO_2 указывает на его респираторное происхождение. Однако $[H^+]$ не настолько низка, как можно было бы ожидать при остром падении PCO_2 . Эти данные могли бы соответствовать хроническому компенсированному респираторному алкалозу, но столь низкое PCO_2 в подоб-

ном случае было бы исключением, и, кроме того, такая интерпретация противоречит истории болезни. Альтернативой является острый респираторный алкалоз с сопутствующим нереспираторным ацидозом. Такое сочетание характерно для отравления салицилатами, при котором начальная стимуляция дыхания вызывает респираторный алкалоз, а позже начинают преобладать метаболические эффекты салицилатов, вызывающие ацидоз.

Эта история болезни показывает, насколько важно при анализе данных о кислотно-основном равновесии учитывать клинические обстоятельства. Здесь мог бы помочь расчет анионного несоответствия. При наличии органических анионов оно увеличивается, указывая на сопутствующий нереспираторный ацидоз, а при компенсированном респираторном алкалозе оно остается нормальным.

История болезни 3.8

Пожилой мужчина госпитализирован в состоянии спутанного сознания. У пациента одышка и продуктивный кашель с мокротой. Он не может связно рассказать о себе, но один из врачей скорой помощи узнал в нем больного с инсулинзависимым диабетом и хроническим бронхитом.

Лабораторные данные

Артериальная кровь:

ионы водорода	66 нмоль/л (pH 7,18)
PCO_2	7,4 кПа (55,5 мм рт. ст.)

Комментарии

У пациента ацидоз, а повышенное PCO_2 указывает на наличие респираторного компонента. Однако $[H^+]$ выше, чем можно ожидать при остром респираторном ацидозе с данным значением PCO_2 . Поэтому не исключен и нереспираторный компонент ацидоза.

На основании только имеющихся данных невозможно определить, является респираторное расстройство острым или хроническим. Такие результаты могут, например, соответствовать одновременному развитию острого респираторного ацидоза и нереспираторного ацидоза. Однако они соответствуют и тяжелому нереспираторному ацидозу у пациентов с хронической задержкой диоксида углерода. Ввиду того что пациент страдает хроническим бронхитом, вторая интерпретация представляется более вероятной.

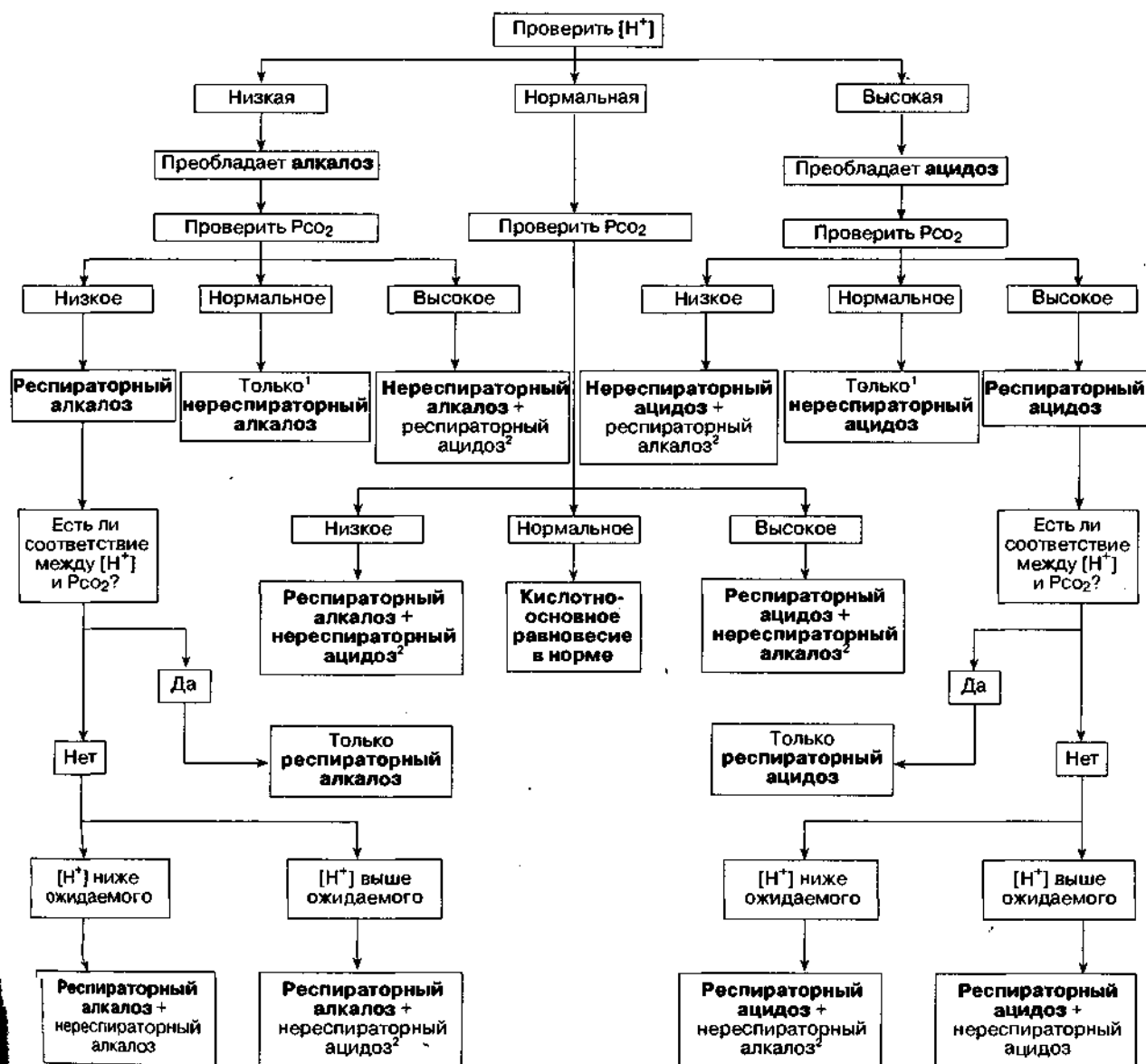


Рис. 3.6. Алгоритм для анализа результатов определения кислотно-основного равновесия. При наличии двух нарушений жирным шрифтом выделено то, которое преобладает

Поскольку компенсация нереспираторных расстройств развивается очень быстро, "чистые" (некомпенсированные) нереспираторные нарушения не встречаются, если только нормальная респираторная реакция не нарушена, например у пациента, которому проводится искусственная вентиляция легких. В острых случаях нереспираторный алкалоз компенсируется с меньшей эффективностью, чем ацидоз.

²Нарушение, которое может развиваться в результате физиологической компенсации, но может быть и сопутствующим патологическим процессом.

Поскольку концентрация бикарбоната рассчитывается исходя из PCO_2 и $[H^+]$, она не содержит информации сверх той, которую можно извлечь из этих двух показателей. Однако знание концентрации бикарбоната может облегчить ин-

терпретацию данных о кислотно-основном равновесии. Эта концентрация всегда снижена при нереспираторном ацидозе и повышена при нереспираторном алкалозе, независимо от того, есть компенсация или нет.

Таблица 3-7. Биохимические изменения, характерные для нарушений кислотно-основного гомеостаза

	Ацидоз				Алкалоз			
	Нереспираторный		Респираторный		Нереспираторный		Респираторный	
		острый	хронический		острый	хронический		хронический
[H ⁺]	↑	↑	Слегка ↑ или верхний предел нормы	↓	↓	Слегка ↓ или верхний предел нормы		
pH	↓	↓	Слегка ↓ или нижний предел нормы	↑	↑	Слегка ↑ или нижний предел нормы		
P _{CO₂}	↓	↑	↑	↑	↓	↓		
[HCO ₃ ⁻]	↓↓	Слегка ↑	↑	↑↑	Слегка ↓	↓		

Смешанные нарушения кислотно-основного равновесия встречаются часто и имеют сложные проявления. Для постановки правильного диагноза необходим логический подход и четкое представление как о патофизиологии, так и о количественных соотношениях между [H⁺] и P_{CO₂}. Характерные для разных нарушений кислотно-основного баланса биохимические изменения показаны в табл. 3-7. При физиологическом подходе рассчитанные параметры типа "стандартного бикарбоната" или "избытка оснований" являются устаревшими.

"Стандартный бикарбонат" — это расчетная оценка концентрации бикарбоната, которая имела бы место, если бы P_{CO₂} было нормальным, и поэтому она отражает только нереспираторные влияния на концентрацию бикарбоната. "Избыток оснований" — это расчетная оценка нереспираторных влияний на общую буферную емкость. Эти параметры были введены в употребление для разделения респираторных и нереспираторных компонентов нарушений кислотно-основного равновесия, но они не учитывают нормальные физиологические реакции. Аномальные значения "стандартного бикарбоната" или "избытка оснований" указывают на наличие нереспираторного ацидоза или алкалоза. Но они не указывают на то, является ли расстройство частью смешанного нарушения кислотно-основного гомеостаза или оно связано с нормальной физиологической компенсацией.

Транспорт кислорода и его нарушения

У пациентов с респираторными расстройствами отклонения парциального давления кислорода (P_{O₂}) от нормы могут иметь большее клиническое значение, чем сдвиги P_{CO₂} и [H⁺]. Хотя между альвеолами и кровотоком транспортируются и кисло-

род, и диоксид углерода, причем в противоположных направлениях, их парциальные давления обязательно должны изменяться реципрокно. Для этого есть две причины: во-первых, диффузионная способность диоксида углерода выше, чем кислорода, поэтому при отеке легких и интерстициальных заболеваниях легких развивается гипоксемия, но P_{CO₂} может не возрастать; во-вторых, в крови содержится очень мало кислорода в виде раствора, тогда как гемоглобин в норме насыщен кислородом практически полностью. Поэтому гипервентиляция не может существенно увеличить артериальное P_{O₂}, но может снизить P_{CO₂}. Повышенное P_{O₂} можно наблюдать только у пациентов, получающих дополнительный кислород, что приводит к повышению P_{O₂} во вдыхаемом воздухе.

Кривая диссоциации оксигемоглобина, которая показывает зависимость P_{O₂} от насыщения гемоглобина кислородом (в % от максимального насыщения), имеет сигмовидную форму (рис. 3.7). Благодаря этому значительное снижение P_{O₂} может произойти без существенных последствий для количества переносимого кровью кислорода. Насыщение крови кислородом падает ниже 90 % только тогда, когда P_{O₂} опускается ниже 8 кПа, но если снижение P_{O₂} будет продолжаться, падение насыщения крови кислородом будет происходить все быстрее.

Существует много причин возникновения гипоксемии (табл. 3-8). Те, что связаны с гиповентиляцией, вено-артериальным шунтированием и нарушениями диффузии, можно считать самоочевидными. Однако при многих респираторных заболеваниях, таких как спадение легкого и пневмония, отмечается несоответствие между вентиляцией и перфузией альвеол. Кровь, оттекающая от хорошо перфузируемой, но плохо вентилируемой альвеолы, будет иметь низкое P_{O₂} и повышенное P_{CO₂}. Изменения P_{CO₂} могут быть компенсированы гипервентиляцией в альвеолах с нормальной перфузией и вен-

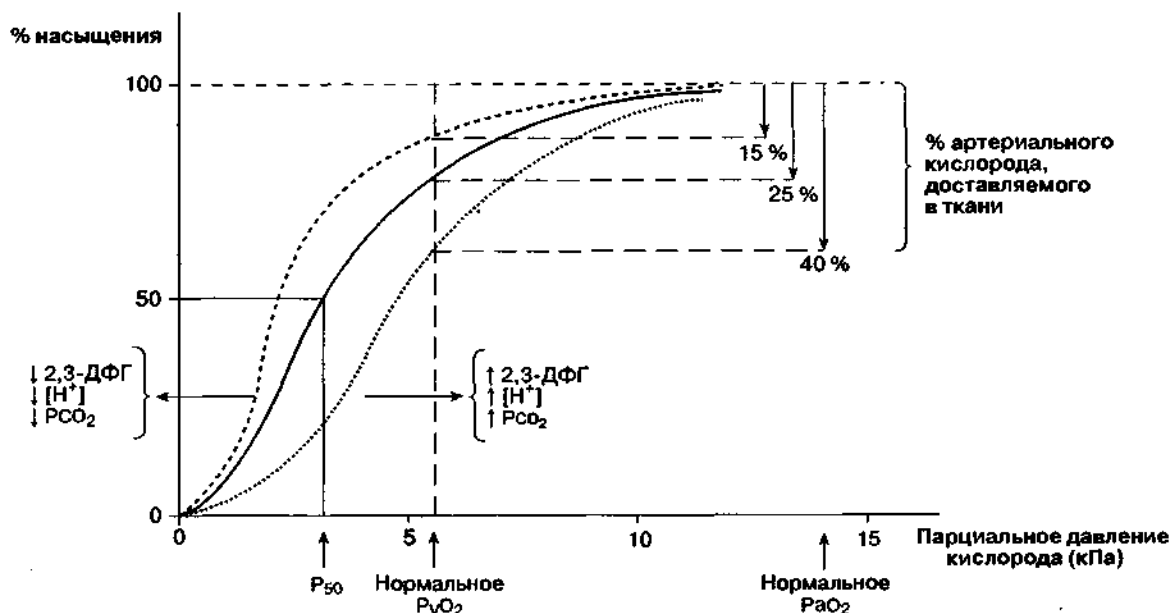


Рис. 3.7. Кривая диссоциации оксигемоглобина. Показаны нормальные значения артериального и венозного P_{CO_2} . Отражены последствия сдвигов кривой вправо и влево для количества доставляемого в ткани кислорода. Сдвиг вправо вызывает увеличение, сдвиг влево — уменьшение. P_{50} — такое значение P_{O_2} , при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат

тиляцией, благодаря этому избыточный диоксид углерода будет удаляться, но компенсации низкого P_{O_2} не произойдет, поскольку гемоглобин полностью насыщен кислородом и увеличить количество переносимого кислорода не удастся. Плохо перфузируемые альвеолы являются, в сущности, мертвым пространством. Умеренный дисбаланс между

вентиляцией и перфузией альвеол сопровождается снижением P_{O_2} и отсутствием изменений или снижением P_{CO_2} . При выраженном дисбалансе гипервентиляция не может вызвать компенсацию посредством усиленного выведения диоксида углерода из нормально вентилируемых и перфузируемых альвеол, и P_{CO_2} повышается.

Таблица 3-8. Причины и механизмы развития гипоксемии

Причина	Механизм
Низкое количество вдыхаемого кислорода Низкое барометрическое давление Низкое процентное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе	Низкое P_{O_2} в альвеолах
Гиповентиляция альвеол Угнетение дыхательного центра Нейромышечные нарушения	Низкое P_{O_2} в альвеолах
Вено-артериальное шунтирование Врожденный порок сердца синего типа	Смешивание артериальной крови (высокое P_{O_2}) с венозной кровью (низкое P_{O_2})
Нарушения диффузии Фиброз легких	Неадекватная артериальная оксигенация, несмотря на нормальное P_{O_2} в альвеолах
Вентиляционно-перфузионное несоответствие Хроническая обструктивная болезнь легких	Кровь перфузирует неаэрируемые участки легких и не оксигенируется

Адекватное PO_2 в артериальной крови необходимо для нормальной оксигенации тканей, но это не единственный фактор, которым она определяется. Количество доставляемого к тканям кислорода зависит от содержания кислорода в артериальной крови и от кровоснабжения тканей.

Содержание кислорода зависит от концентрации гемоглобина и его насыщения, которое является функцией PO_2 , и сродства гемоглобина к кислороду. Насыщение гемоглобина кислородом можно измерять с помощью оксиметра. На сродство гемоглобина к кислороду и, соответственно, на процентное насыщение гемоглобина кислородом при данном PO_2 влияют многие факторы. 2,3-Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) является важным физиологическим регулятором. Возрастание содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и таким образом облегчает поглощение кислорода тканями (рис. 3.7). Содержание 2,3-ДФГ увеличено при хронической гипоксии. Ацидоз и повышение PCO_2 также сдвигают кривую вправо.

Снабжение тканей кровью зависит от сердечного выброса и локального сосудистого сопротивления. Поэтому тканевая гипоксия может вызываться не только гипоксемией, но и анемией, нарушением функции гемоглобина, снижением сердечного выброса или вазоконстрикцией. Даже при адекватном снабжении тканей кислородом его утилизация может быть нарушена под действием ядов, например цианида.

Повышение концентрации лактата в плазме (в результате анаэробного метаболизма) часто рассматривают в качестве показателя выраженности тканевой гипоксии. Однако необходимо признать, что это относительно поздний признак. К моменту когда он становится значимым, может уже произойти повреждение тканей.

Заключение

Соотношение всех происходящих в организме процессов таково, что в целом его можно рассматри-

вать как продуцент водородных ионов, а также диоксида углерода, который может быть гидратирован с образованием угольной кислоты. Гомеостаз ионов водорода зависит от буферной емкости тканей и крови, экскреции ионов водорода с мочой и выведения диоксида углерода через легкие с выдыхаемым воздухом. Концентрация ионов водорода ($[H^+]$) в крови прямо пропорциональна парциальному давлению диоксида углерода (PCO_2) и обратно пропорциональна концентрации бикарбоната, главного внеклеточного буфера.

При ацидозе $[H^+]$ выше нормы, при алкалозе $[H^+]$ ниже нормы. Ацидоз, как и алкалоз, по происхождению может быть респираторным или нереспираторным. Респираторный ацидоз является результатом задержки организмом диоксида углерода, а респираторный алкалоз — результатом избыточной потери диоксида углерода. Нереспираторный, или метаболический, ацидоз является следствием либо усиленной продукции ионов водорода, либо их сниженной экскреции, либо сочетания обеих причин, тогда как нереспираторный (метаболический) алкалоз обычно является результатом избыточного выведения ионов водорода из организма.

Тенденциям к развитию алкалоза или ацидоза могут противодействовать компенсаторные механизмы. В конечном счете компенсация является результатом развития в организме другого нарушения, имеющего противоположную направленность. При респираторном ацидозе компенсация достигается усилением экскреции ионов водорода почками, что у здоровых людей приводит к нереспираторному алкалозу. Полная коррекция нарушенного гомеостаза ионов водорода обычно требует устранения основной причины расстройства.

Часто встречаются смешанные нарушения, которые включают в себя респираторные и нереспираторные компоненты. Даже в таких случаях диагноз может быть поставлен на основе оценки клинического состояния больного и логического анализа данных о концентрации ионов водорода и парциальном давлении диоксида углерода в артериальной крови.

Введение

Почки выполняют три основные функции: 1) экскреция отходов жизнедеятельности организма; 2) поддержание объема и состава внеклеточной жидкости; 3) синтез гормонов.

Каждая почка состоит примерно из миллиона функциональных единиц — нефронов. Почки обильно снабжаются кровью, в норме получая примерно 25 % сердечного выброса. Большая часть этой крови сначала попадает в капилляры почечных клубочков, которые действуют подобно фильтрам высокого давления. От просвета нефрона кровь отделяется трехслойной структурой, состоящей из эндотелиальных клеток капилляров, базальной мембраны и эпителиальных клеток нефрона (рис. 4.1). Эндотелиальные и эпителиальные клетки находятся в тесном контакте с базальной мембраной. Эндотелиальные клетки фенестрированы, а слой эпителиальных клеток прерывистый, так что мембрана одной стороной контактирует с кровью, а другой — с просветом нефрона.

Клубочковый фильтрат представляет собой ультрафильтрат плазмы, т. е. практически одинаков с плазмой по составу, за исключением почти полного отсутствия белков. Это связано с тем, что эндотелий создает барьер для лейкоцитов и эритроцитов крови, а базальная мембрана, будучи проницаемой для воды и низкомолекулярных веществ, непроницаема для большей части макромолекул. Степень непроницаемости зависит от размера и заряда макромолекул. Белки с молекулярной массой меньше, чем у альбумина (68 000 Д), проходят через мембрану; молекулы с отрицательным зарядом фильтруются хуже, чем молекулы, несущие положительный заряд. Почти все белки клубочкового фильтрата реабсорбируются и катаболизируются клетками проксимальных извитых канальцев, в результате чего в норме экскреция белка с мочой не превышает 150 мг/сут.

Фильтрация представляет собой пассивный процесс. Общая скорость почечной фильтрации определяется, главным образом, разницей между

давлением крови в клубочковых капиллярах и гидростатическим давлением в просвете нефрона, состоянием базальной мембраны и числом клубочков. Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) в норме составляет примерно 120 мл/мин, что эквивалентно 170 л/сут. Однако при этом за сутки образуется только 1–2 л мочи

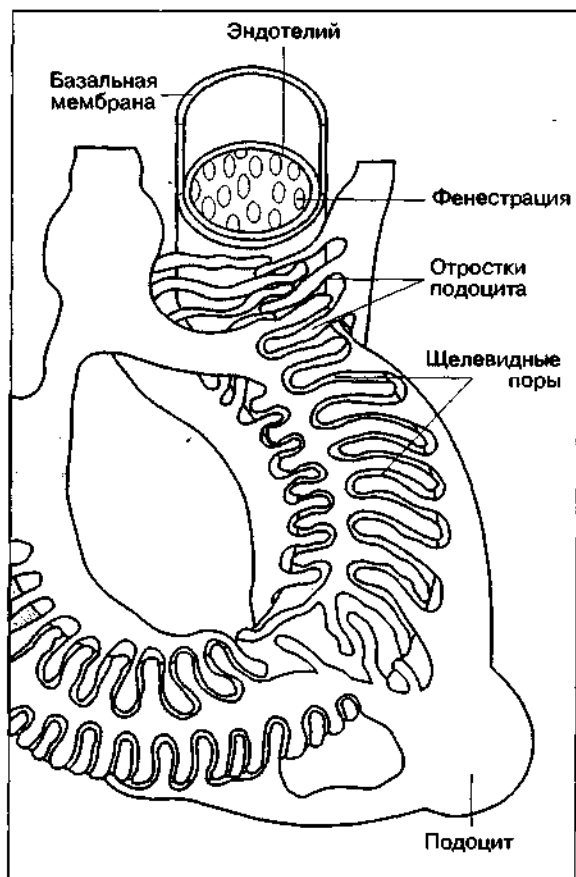


Рис. 4.1. Схематическое изображение капилляра почечного клубочка, показывающее фенестрации эндотелиальных клеток, базальную мембрану и эпителиальные клетки (подоциты) с щелевидными промежутками между отростками, образующими структуру наподобие переплетенных пальцев

(в зависимости от потребления жидкости); основная масса фильтрата реабсорбируется в нефроне.

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

В мозговом слое почек гиперосмоляльность, необходимая для дальнейшей реабсорбции воды, создается системой противотока ионов, которая в общем виде представлена на рис. 4.2. Ионы хлора в сопровождении ионов натрия выкачиваются из восходящей части петли Генле в окружающую интерстициальную жидкость, после чего диффундируют в нисходящую часть петли. Поскольку восходящая часть петли непроницаема для воды, общим результатом этих процессов становится обмен ионами натрия и хлора между восходящей и нисходящей частями. При этом осмоляльность жидкости меняется как в нефроне, так и в окружающей интерстициальной среде. Между изотонической

областью на границе коры и мозгового слоя почек и чрезвычайно гипертонической средой (примерно 1200 ммоль/л) в глубине мозгового слоя устанавливается градиент осмоляльности. Диффузия мочевины из собирающего протока в интерстиций и далее в петлю Генле также вносит важный вклад в гипертоничность мозгового слоя почек. Следует отметить, что у детей, страдающих от недоедания, способность почек концентрировать мочу нарушена, но она может быть восстановлена, если в диету добавить белок или даже просто мочевины.

По мере прохождения по восходящей части петли Генле жидкость в канальце становится все более разбавленной вследствие непрерывного удаления ионов хлора и натрия. В дистальные извитые каналцы поступает более гипотоническая жидкость (примерно 150 ммоль/л), чем клубочковый фильтрат.

Примерно 90 % фильтрованного натрия и 80 % фильтрованной воды реабсорбируются из клубочкового фильтрата к моменту его поступления в начальный участок дистального извитого канальца. В дистальном канальце происходит дальнейшая

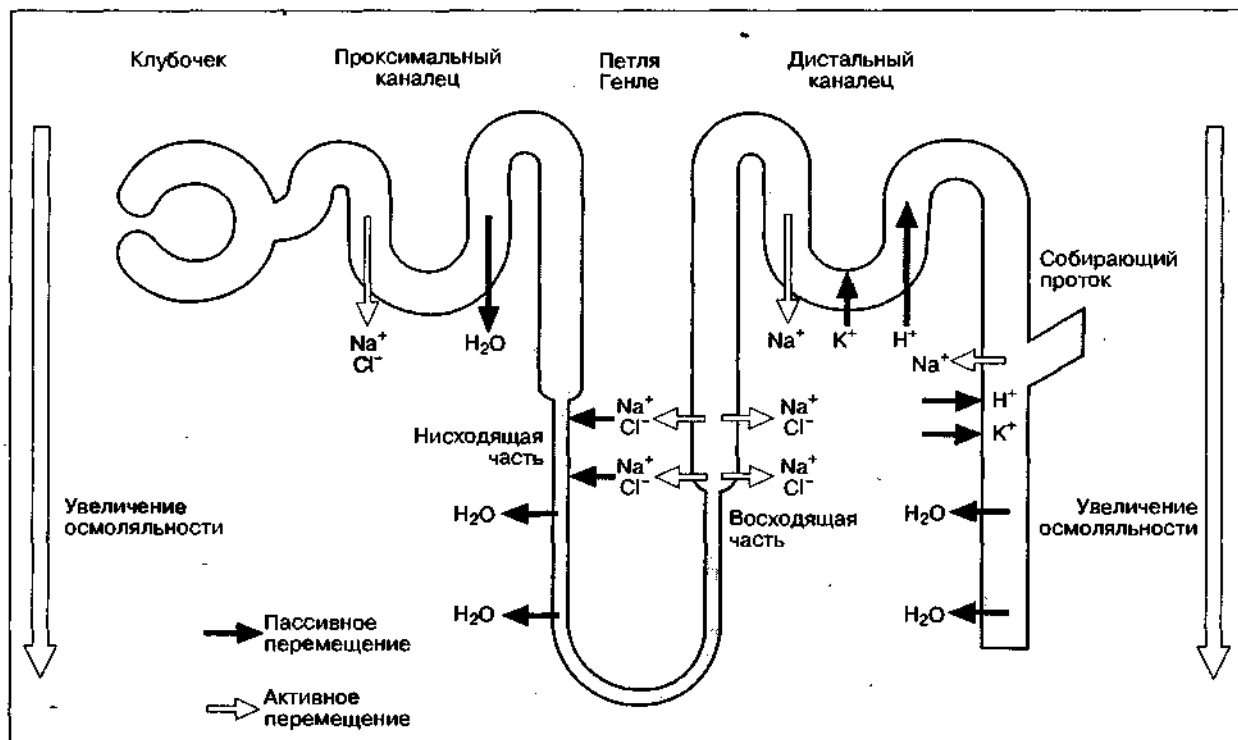


Рис. 4.2. Перемещение основных ионов, пассивное движение воды и изменения осмоляльности в нефроне. В восходящей части петли Генле ионы хлора транспортируются с помощью активных процессов, а ионы натрия сопровождают их перемещение, что сохраняет электрохимическую нейтральность

реабсорбция натрия, контролируемая альдостероном. Таким образом, генерируется электрохимический градиент, который обеспечивает секрецию ионов калия и водорода. Кроме того, в дистальном канальце секретруется аммиак, который буферивает ионы водорода и экскретируется в виде ионов аммония (с. 51).

В проксимальном канальце реабсорбируется большая часть гломерулярного фильтрата, а в дистальном канальце осуществляется точная регуляция состава проходящей по канальцам жидкости, определяемого потребностями организма.

После этого жидкость из канальцев поступает в собирающие протоки, которые проходят сквозь гипертоническую часть мозгового слоя почек и сбрасывают мочу в почечную лоханку. Клетки, которые выделяют собирающие протоки, в норме непроницаемы для воды. Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) делает их проницаемыми, что позволяет воде пассивно реабсорбироваться по осмотическому градиенту между просветом протока и интерстициальной жидкостью. Таким образом, при отсутствии вазопрессина образуется разбавленная моча, а в его присутствии — более концентрированная. Под влиянием альдостерона в собирающих протоках может происходить некоторая реабсорбция ионов натрия.

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

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

Биохимические тесты функции почек

Заболевания, которые сказываются на состоянии почек, могут селективно повреждать функцию клубочков или канальцев, но изолированные нарушения канальцевой функции сравнительно редки. При острой и хронической почечной недостаточности

происходит ослабление функции нефрона в целом, и поскольку процесс фильтрации очень важен для образования мочи, при обследовании и лечении пациентов с заболеваниями почек неизменно требуется тестирование гломерулярной функции. Главной функцией клубочков является фильтрация воды и низкомолекулярных компонентов крови с одновременным удержанием клеток и высокомолекулярных компонентов. Чаще всего используются тесты клубочковой функции, которыми определяют скорость клубочковой фильтрации или оценивают целостность фильтрационного барьера.

Следует отметить, что СКФ снижается с возрастом (в большей степени у мужчин, чем у женщин), и это необходимо учитывать при интерпретации результатов анализов.

Измерение скорости клубочковой фильтрации

Клиренс

СКФ можно оценить посредством измерения экскретируемого с мочой вещества, которое полностью фильтруется из крови в почечных клубочках и при этом не секретруется, не реабсорбируется и не метаболизируется в почечных канальцах. Таким требованиям удовлетворяет инулин. Объем крови, из которой инулин выводится полностью в течение 1 мин, называется клиренсом инулина и равен скорости клубочковой фильтрации.

Поскольку для измерения клиренса инулина последний необходимо вводить в кровь, этот тест не может широко использоваться в обычной клинической практике. Наиболее часто клиренс определяют посредством измерения концентрации креатинина в моче. Это эндогенное вещество образуется в результате метаболизма креатина в мышцах, и его продукция является относительно постоянной величиной, зависящей только от общей массы мышц. Небольшое количество креатинина имеет пищевое происхождение. Клиренс креатинина рассчитывается по формуле:

$$\text{Клиренс} = \frac{U \times \dot{V}}{P} \text{ мл/мин}, \quad [4.1]$$

где

U — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л);

\dot{V} — объемная скорость образования мочи [мл/мин или (л/24 ч)/1,44];

P — концентрация креатинина в плазме (мкмоль/л).

Креатинин происходит в основном из креатин-фосфата мышц, и его суточная продукция относительно постоянна и зависит в норме только от общей мышечной массы. Небольшое количество креатинина поступает из мясных продуктов питания. Клиренс креатинина у взрослых в норме составляет примерно 120 мл/мин (рассчитанный на стандартную площадь поверхности тела 1,73 м²). Необходимо отметить, что формула расчета клиренса применима только для стабильного состояния, т. е. для условий, когда функция почек не изменяется быстро.

Точное измерение клиренса креатинина является трудной задачей, особенно у амбулаторных больных, поскольку для этого требуется полный сбор мочи в течение точно определенного времени. Обычно этот промежуток составляет 24 ч, но пациенты могут забыть начало отсчета времени или собрать мочу не полностью. При недержании мочи пациент может вообще оказаться неспособным ее собрать. Случается, что пациенты добавляют к своей моче воду или чужую мочу в надежде заслужить одобрение врача своей продуктивностью.

Можно назначить период сбора мочи сообразно привычкам больного. Например, учесть обычное время, когда пациент освобождает мочевого пузыря перед отходом ко сну. Затем собирается вся моча в течение ночи и сразу после того, как пациент встал. Время пробуждения тоже фиксируется. В это же утро берется кровь для измерения концентрации креатинина в плазме. Длительность периода сбора мочи не играет особой роли, если она точно известна, а сам сбор полон.

Креатинин активно секретруется почечными канальцами, поэтому клиренс креатинина превышает истинное значение СКФ. Эта разница не очень существенна, когда СКФ нормальна, но если скорость снижена (< 10 мл/мин), значительный вклад в общую экскрецию креатинина вносит его канальцевая секреция. Таким образом, СКФ, определенная по клиренсу креатинина, оказывается сильно завышенной. При очень низкой СКФ важным фактором становится разложение креатинина в кишечнике. Наконец, чтобы вычислить клиренс креатинина, требуются два измерения концентрации креатинина и одно измерение объема мочи. Каждое из этих измерений сопряжено со своей собственной неизбежной ошибкой, которая может повлиять на точность конечного результата. Даже если пациент хорошо выполняет все рекомендации и исследование проведено в идеальных условиях, коэффициент вариации измерений клиренса креа-

тина может достигать 10 %, а у обычных пациентов может быть в 2–3 раза выше.

Таким образом, хотя определение клиренса креатинина в лабораториях клинической химии выполняется часто, результаты этого анализа ненадежны, и поэтому данным методом не следует пользоваться при отсутствии отчетливых показаний. В действительности точное измерение СКФ требуется редко. Показания для ее определения: обследование потенциальных доноров почки; обследование пациентов с минимальными нарушениями почечной функции; определение исходной дозировки потенциально токсичного лекарства, выводимого из организма через почки. Для большинства больных с установленной болезнью почек повторно определять клиренс креатинина не нужно. Как правило, функцию почек у них можно с большой надежностью оценивать посредством серийных определений концентрации креатинина в плазме (см. ниже).

Если в больнице есть возможность работать с радиоактивными изотопами, для определения СКФ лучше выбрать способы, основанные на введении ЭДТА (этилендиаминотетраацетата), меченного с помощью ⁵¹Cr, или ДТПА (диэтилтриаминопентаацетата), меченного с помощью ^{99m}Tc. Эти вещества полностью фильтруются в почечных клубочках, не секретируются и не реабсорбируются в канальцах. После введения изотопа берутся серийные пробы крови, и СКФ вычисляется исходя из скорости снижения радиоактивности плазмы по мере выведения изотопа.

Креатинин плазмы

Наиболее надежным и простым биохимическим тестом гломерулярной функции является определение концентрации креатинина в плазме крови. Употребление в пищу жареного мяса может повысить концентрацию креатинина в плазме на 30 % через 7 ч после еды, поэтому рекомендуется пробы крови брать утром натощак. Сильные физические нагрузки вызывают временное и небольшое повышение концентрации креатинина в плазме. Этот показатель зависит от мышечной массы, поэтому концентрация 120 мкмоль/л может быть нормальной для молодого атлета, но у худощавой 70-летней женщины будет свидетельствовать о функциональном расстройстве почек, хотя и не обязательно клинически значимом. Мышечная масса имеет тенденцию к возрастному снижению, но то же самое относится и к СКФ, поэтому концентрация креатинина в плазме остается практически на постоянном уровне.

Нормальные значения для концентрации креатинина в плазме у взрослых составляют 60–120 мкмоль/л, но у конкретного человека этот показатель варьируется день ото дня в значительно меньших пределах. В соответствии с формулой для вычисления клиренса креатинина (уравнение 4.1), величина СКФ обратно пропорциональна концентрации креатинина в плазме. Следовательно, нормальное содержание креатинина в плазме необязательно означает нормальное функционирование почек, хотя повышенная концентрация обычно свидетельствует о нарушении функции почек (рис. 4.3). Более того, изменение концентрации креатинина, выходящее за пределы нормального биологического и аналитического варьирования, указывает на изменение СКФ, даже если оба результата находятся в области нормальных значений для популяции (см. "История болезни 1.1").

Изменения концентрации креатинина в плазме могут происходить независимо от состояния почек вследствие изменений мышечной массы. Концентрация креатинина снижается в результате голодания или продолжительной болезни, после хирургической операции и при лечении кортикостероидами; увеличение может произойти в результате возобновления нормального питания. Однако изменения концентрации креатинина по этим причинам редко ведут к диагностическим ошибкам.

При беременности СКФ повышается. Обычно это повышение с избытком компенсирует происходящее во время беременности усиление синтеза креатинина и таким образом снижает концентрацию креатинина в плазме.

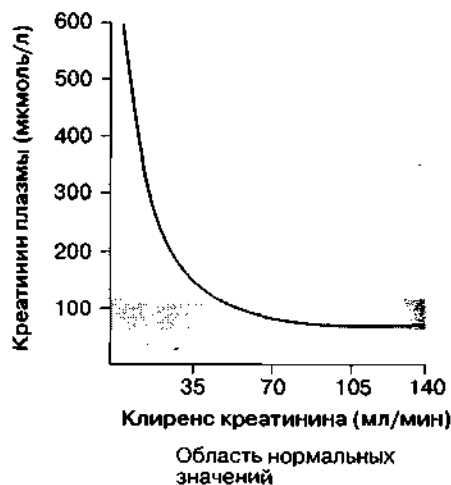


Рис. 4.3. Зависимость клиренса креатинина от концентрации креатинина в плазме

Мочевина плазмы

Мочевина синтезируется в печени главным образом как побочный продукт дезаминирования аминокислот. Ее выведение с мочой — основной путь экскреции азота. Мочевина фильтруется из крови в клубочках (гломерулах), но в канальцах происходит ее значительная пассивная реабсорбция за счет диффузии.

Концентрация мочевины в плазме часто используется как показатель функции гломерулярного аппарата почек, но более точную оценку дает измерение концентрации креатинина в плазме. Образование мочевины возрастает при потреблении больших количеств белка, при катаболических состояниях и при всасывании аминокислот и белков после желудочно-кишечного кровотечения. И наоборот, ее образование снижено у пациентов, потребляющих малое количество белков, и, иногда, при заболеваниях печени. Концентрация мочевины в плазме увеличивается при обезвоживании организма вследствие усиленной пассивной реабсорбции в почечных канальцах, даже если почки функционируют нормально.

Факторы, которые влияют на соотношение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, указаны в табл. 4-1. Изменения содержания мочевины в плазме — признак почечной недостаточности, но прежде чем приписывать наблюдаемые сдвиги нарушениям функции почек, важно рассмотреть возможные внепочечные влияния на концентрацию мочевины в плазме.

Мочевина легко диффундирует через мембраны диализатора, поэтому при проведении диализа снижение концентрации мочевины в плазме нельзя считать надежным показателем эффективности удаления из крови других токсичных веществ.

Таблица 4-1. Причины аномального соотношения концентраций мочевины и креатинина в плазме

Увеличенное	Сниженное
Потребление больших количеств белка	Низкое количество белков в пище
Желудочно-кишечные кровотечения	Гемодиализ
Гиперкатаболические состояния	Тяжелые заболевания печени
Обезвоживание	
Застой мочи	
Потеря мышечной массы ¹	
Ампутация ¹	

¹ Причины сниженного синтеза креатинина; другие факторы влияют преимущественно на концентрацию мочевины.

β_2 -Микроглобулин плазмы

β_2 -Микроглобулин — это небольшой пептид (молекулярная масса 11 800 Д), который входит в состав антигена главного комплекса гистосовместимости класса I. Он присутствует на поверхности большинства клеток и в низких концентрациях в плазме. Этот белок полностью фильтруется в клубочках, реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных почечных канальцев.

Концентрация β_2 -микроглобулина в плазме является хорошим показателем СКФ у здоровых людей, поскольку она не зависит от диеты и мышечной массы. Однако эта концентрация возрастает при некоторых раковых и воспалительных заболеваниях. Поскольку в норме β_2 -микроглобулин реабсорбируется и подвергается разложению в почечных канальцах, измерение его экскреции радиоиммунными методами является чувствительным, хотя и дорогостоящим, способом оценки целостности почечных канальцев.

Цистатин С

Это низкомолекулярное вещество (13 кД) образуется во всех ядродержащих клетках со скоростью, не зависящей от воспаления и других патологических процессов. Оно удаляется посредством клубочковой фильтрации, поэтому его концентрация в плазме отражает величину СКФ. Вероятно, определение цистатина С в крови может стать отличным тестом состояния функции почек, при условии, что будет разработан дешевый и простой метод детекции.

Оценка состояния гломерулярного аппарата

Нарушение целостности клубочков приводит к фильтрации обычно задерживаемых почками крупных молекул и к протеинурии. Однако протеинурия может иметь и другие причины (с. 85). При сильных повреждениях клубочков в моче обнаруживаются эритроциты (гематурия). Гематурия может быть результатом повреждения любых участков мочевыводящих путей, но при гломерулярных нарушениях эритроциты нередко имеют аномальную форму. Если образующийся в моче осадок содержит эритроцитарные слепки (клетки, заключенные в напоминающий белок матрикс), можно с достаточной определенностью считать, что гломерулярная функция нарушена.

Тесты функции почечных канальцев

Тестирование функции почечных канальцев выполняется реже, чем определение величины клубочковой функции. Глюкозурия у пациента с нормальной концентрацией глюкозы в крови указывает на нарушение функции проксимальных почечных канальцев, которое может быть либо изолированным (почечная глюкозурия), либо частью генерализованного дефекта канальцев (синдром Фанкони). Проявлением некоторых дефектов почечных канальцев может быть повышенная концентрация аминокислот в моче, которая выявляется хроматографией аминокислот. Для обнаружения ацидоза проксимальных почечных канальцев может потребоваться проведение тестов на реабсорбцию в этих канальцах бикарбоната.

Для оценки функции дистальных почечных канальцев широко используются тест с водной депривацией (с. 141), применяемый для проверки концентрирующей способности почек, и тесты с закислением мочи, используемые для диагностики ацидоза дистальных почечных канальцев (с. 88).

Почечные расстройства

Недостаточность функции почек может развиваться быстро и привести к синдрому острой почечной недостаточности. Такие нарушения потенциально обратимы: если пациент выживает после острого приступа, нормальная функция почек может быть восстановлена. Однако хроническая почечная недостаточность развивается исподволь, часто в течение многих лет, она необратима и в конце концов доходит до терминальной стадии. Для сохранения жизни пациентов с конечной стадией почечной недостаточности необходимо либо длительное лечение с замещением функции почек (т. е. диализ), либо успешная трансплантация почки. Проведение биохимических тестов необходимо при почечной недостаточности, но их результаты редко позволяют установить причину возникновения данного состояния.

Термином «гломерулонефрит» обозначают группу заболеваний почек, которые характеризуются патологическими изменениями в почечных клубочках (гломерулах), развивающимися на иммунологической основе, например в результате отложения иммунных комплексов. Гломерулонефрит может проявляться по-разному: как острый нефротический синдром с гематурией, гипертензией и отеком, как острая или хроническая почечная не-

достаточность или как протеинурия, приводящая к нефротическому синдрому (протеинурия, гипопротеинемия и отек).

Существует много расстройств, в которых первичными являются нарушения функции почечных канальцев, но большинство из них встречаются редко. Их метаболические и клинические последствия варьируются от тривиальных (таких как изолированная почечная глюкозурия) до тяжелых (например, цистинурия).

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность характеризуется быстрым ухудшением функции почек, которое приводит к задержке мочевины, креатинина, ионов водорода, других продуктов метаболизма и, часто, но не всегда, к олигурии (< 400 мл мочи в сутки). Хотя такие нарушения потенциально обратимы, их последствия для гомеостатических механизмов настолько серьезны, что смертность при острой почечной недостаточности остается высокой. Кроме того, острая почечная недостаточность часто развивается у пациентов, которые уже тяжело больны.

Острая почечная недостаточность условно делится на три категории в соответствии с тем, связана ли она со снижением кровотока в почках (преренальная), с повреждением почек (интратенальная) или с обструкцией мочевыводящих путей (постренальная). Если любое из этих расстройств случится у больного с уже нарушенной почечной функцией, последствия, скорее всего, будут более тяжелыми. Некоторые критерии наличия хронического заболевания у пациента с острой почечной недостаточностью обсуждены в "Истории болезни 4.3".

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

Преренальная острая почечная недостаточность

Это состояние вызывается недостаточным кровоснабжением почек, которое может быть следствием сильного кровотечения, ожогов, потери жидкости, сердечной недостаточности или гипотензии и приводит к гипоперфузии почек и снижению СКФ. Почечная гипоперфузия вызывает сильную ре-

нальную вазоконстрикцию, которая сопровождается перераспределением кровотока в почках, приводящим к снижению СКФ при сохранении функции почечных канальцев. Если преренальную уремию не лечить, она может прогрессировать до интратенальной почечной недостаточности (острый некроз почечных канальцев). Однако такой ход событий можно предотвратить, если перфузия почек будет восстановлена прежде, чем в них произойдут структурные изменения.

История болезни 4.1

Молодой человек получил множественные травмы в дорожно-транспортном происшествии. Ему были проведены переливание крови и хирургическая операция. За сутки с момента госпитализации он выделил только 500 мл мочи. У пациента наблюдались клинические признаки обезвоживания; артериальное давление — 90/50 мм рт. ст.

Лабораторные данные

Сыворотка:	калий	5,6 ммоль/л
	мочевина	21,0 ммоль/л
	креатинин	140 мкмоль/л
Моча:	натрий	5 ммоль/л
	мочевина	480 ммоль/л

Комментарии

У больного диагностирована преренальная уремия. В моче мало натрия, а концентрация мочевины повышена в 22 раза. Это — естественная физиологическая реакция, свидетельствующая об интактной функции почек, которая ограничена только гипоперфузией. Осмоляльность не измерялась, но известно, что при преренальной уремии соотношение осмоляльностей мочи и плазмы обычно превышает 1,5 : 1.

Признаки, которые отличают преренальную почечную недостаточность от интратенальной, указаны в табл. 4-2. Приведенные цифры довольно относительны. Они не соответствуют действительности, когда пациент получает диуретики, а результаты определения осмоляльности обесцениваются при использовании рентгеноконтрастных средств. На практике различить преренальную и интратенальную почечную недостаточность с помощью биохимических тестов не всегда удается. Более того, без лечения преренальная почечная недостаточность переходит в интратенальную. Концентрированная, с низким содержанием натрия моча более отчетливо указывает на преренальную уремию, чем разбавленная; содержа-

Таблица 4-2. Биохимические показатели при олигурии, вызванной преренальной и интравенальной почечной недостаточностью

	Преренальная почечная недостаточность	Интравенальная почечная недостаточность
Концентрация натрия в моче	< 20 ммоль/л	> 40 ммоль/л
Соотношение концентраций мочевины в моче и плазме	> 10 : 1	< 3 : 1
Соотношение осмоляльностей мочи и плазмы	> 1,5 : 1	< 1,1 : 1

Примечание. Промежуточные значения характерны для начальной стадии интравенальной почечной недостаточности.

шая ионы натрия моча — на интравенальную почечную недостаточность, поскольку последнее сочетание признаков характерно и для здорового организма с достаточным содержанием воды. Олигурия — хотя и обычный, но не постоянный признак почечной недостаточности.

Увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови у данного пациента превышает прирост концентрации креатинина, что отчасти является следствием как пассивной реабсорбции мочевины, так и возросшего ее синтеза из аминокислот, освобождаемых в результате повреждения тканей. Пациенту внутривенно ввели дополнительные количества жидкости, что привело к усилению диуреза. Возможность вызвать такую реакцию является единственным надежным признаком, позволяющим отличить преренальную почечную недостаточность от интравенальной. Двое суток спустя содержание креатинина и мочевины в сыворотке нормализовалось.

Преренальная уремия, в сущности, является нормальной физиологической реакцией на гиповолемию или снижение кровяного давления. Стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и секреции вазопрессина приводит к образованию небольших объемов сильно концентрированной мочи с низким содержанием натрия. Функция почечных канальцев не страдает, но в результате снижения СКФ происходит задержка веществ, в частности мочевины и креатинина, которые обычно фильтруются и экскретируются.

Сниженная экскреция ионов водорода и калия формирует тенденцию к возникновению метаболического ацидоза и гиперкалиемии (часто усиливающиеся повреждением тканей и ацидозом).

Интравенальная острая почечная недостаточность

Интравенальная острая почечная недостаточность может возникать при многих состояниях организма (табл. 4-3). Большинство случаев являются либо результатом действия нефротоксинов, включая некоторые лекарственные препараты типа аминогликозидов и цефалоспоринов, либо следствием ишемии почек. Обе причины ведут к некрозу почечных канальцев. К числу более редких причин развития острой почечной недостаточности относятся специфические болезни почек и системные расстройства, при которых в значительной степени страдают почки. Патогенез интравенальной острой почечной недостаточности не вполне понятен, и в каждом отдельном случае особую важность могут приобретать различные факторы.

Повреждение клубочков при остром некрозе канальцев встречается редко, а СКФ снижается из-за гломерулярной гипоперфузии, возникающей вследствие афферентной констрикции артериол. Как правило, СКФ не восстанавливается после коррекции

Таблица 4-3. Интравенальная острая почечная недостаточность

Причины	Примеры
Специфические болезни почек и системные заболевания, затрагивающие почки	Быстро прогрессирующий гломерулонефрит Системная красная волчанка
Нефротоксические вещества	Нестероидные противовоспалительные средства Аминогликозиды Цефалоспорины Цисплатин Многие другие лекарства и токсины
Гипоперфузия почек	Гипотензия Кровотечение Сепсис Низкий сердечный выброс Ожоги Синдром длительного сдавления
Интравенальная обструкция	Белок Бенс-Джонса

циркуляторной недостаточности. Свой вклад могут вносить такие факторы, как выделение в почках vasoактивных веществ и обструкция просвета канальцев продуктами распада или вследствие интерстициального отека, а также обратный ток клубочкового фильтра через поврежденный эпителий канальцев.

Типичное течение острого некроза канальцев включает три фазы: 1) начальная фаза олигурии; 2) фаза диуреза, когда образование мочи возрастает вследствие увеличения СКФ, но функциональные расстройства сохраняются; 3) фаза восстановления, в течение которой функция почек нормализуется.

При острой почечной недостаточности в анамнезе часто имеются серьезные травмы, кровотечения, связанные с хирургическим вмешательством, сепсис или прием потенциально нефротоксичных лекарств. При преренальной уремии моча концентрирована, но после развития повреждения почечные канальцы утрачивают способность концентрировать мочу и ионный состав мочи начинает приближаться к составу плазмы. При этом всегда развивается протеинурия, а моча часто приобретает темный цвет из-за присутствия гемосодержащих пигментов из крови.

Характерные биохимические изменения, происходящие в плазме крови при острой почечной недостаточности, представлены в табл. 4-4. В подобных случаях обычна гипонатриемия. Вклад в ее развитие вносят такие факторы, как усиленное образование воды в процессах окислительного метаболизма, продолжительный прием воды или введение неоправданно больших количеств жидкости, сниженное выведение воды и, возможно, потеря растворенных веществ клетками. Гиперкалиемия развивается вследствие сниженной экскреции калия в сочетании с выходом калия из клеток во внеклеточную жидкость (при повреждении тканей) и внутриклеточным забуфериванием остающихся в клетках ионов водорода. Сниженная экскреция ионов водорода вызывает нереспираторный ацидоз.

Таблица 4-4. Биохимические изменения в плазме крови при острой почечной недостаточности

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

Задержка фосфата и утечка внутриклеточного фосфата в интерстициальную жидкость приводят к гиперфосфатемии, которая ингибирует 1α -гидроксилирование 25-гидроксидолекальциферола в кальцитриол (с. 221). Результатом этого является снижение концентрации кальцитриола в плазме, что делает костную ткань резистентной по отношению к паратиреоидному гормону. Возникает тенденция к гипокальциемии. Гиперкальциемия в олигурическую фазу острой почечной недостаточности дает основание предположить наличие опухоли. Кроме того, в таких случаях из-за снижения экскреции магния часто наблюдается повышение его концентрации в плазме.

При сформировавшейся острой почечной недостаточности моча по ионному составу и осмоляльности практически одинакова с плазмой крови. Всегда имеет место протеинурия, моча темная за счет присутствия в ней гемосодержащих пигментов из крови.

Выделяют три фазы течения острого тубулярного некроза: начальную олигурическую, диуретическую и восстановления. Обычно олигурическая фаза длится 8–10 дней, но может быть короче или продолжаться несколько недель. У сравнительно большого числа больных данной фазы не наблюдается. Неолигурическая почечная недостаточность отмечается при приеме аминогликозидов (аминогликозидная нефротоксичность) и при ожогах. В целом такое состояние прогностически более благоприятно, чем олигурическая почечная недостаточность. Олигурическая фаза сменяется диуретической, при которой повышается продукция мочи. Это происходит вследствие увеличения СКФ, и первоначально наблюдается незначительное улучшение функции канальцев. Состав мочи такой же, как у безбелковой плазмы. В эту фазу суточный объем мочи может превышать 5 л, а из-за высокой концентрации ионов в ней возникает риск обезвоживания и потери калия и натрия.

Хотя начало диуретической фазы часто вызывает улучшение клинического состояния больного, концентрации мочевины и креатинина в плазме не снижаются сразу, поскольку СКФ пока остается низкой и недостаточной для того, чтобы вывести накопившиеся избытки. Сохраняющаяся высокая концентрация мочевины в крови и, соответственно, в клубочковом фильтрате стимулирует диурез посредством осмотических механизмов. До восстановления функции почечных канальцев сохраняется ацидоз. В период этой фазы концентрация кальция в плазме может возрасти, особенно при синдроме сдавления (вследствие выхода каль-

ция из поврежденных мышц). Временное повышение концентрации паратиреоидного гормона в плазме стимулирует синтез кальцитриола и также может вызвать гиперкальциемию.

В фазе восстановления, по мере того как клетки почечных канальцев постепенно регенерируют и функция канальцев восстанавливается, диурез снижается и различные нарушения почечной функции исчезают. Пациенты, пережившие острую фазу болезни, обычно полностью выздоравливают. Часто у них сохраняются некоторые остаточные расстройства функции почек, но они, как правило, не имеют клинического значения и не обнаруживаются с помощью простых тестов.

В очень тяжелых случаях острой почечной недостаточности происходит некроз коры почек, и их функция не восстанавливается.

История болезни 4.2

Молодой человек доставлен в больницу с сильными повреждениями органов брюшной полости, полученными в результате дорожно-транспортного происшествия. При обследовании установлено наличие сильного шока; живот вздутый и болезненный. После трансфузии крови и жидкости пациент был взят на операцию. При лапаротомии обнаружен разрыв селезенки, выполнена спленэктомия. Кроме того, выявлены повреждение брыжейки и разрыв двенадцатиперстной кишки; поврежденная часть кишечника была резецирована.

Три дня спустя у пациента развились гипотензия и жар, и его повторно взяли на операцию. В брюшной полости была обнаружена жидкость, которая сочилась из гангренозного участка тонкого кишечника. Была выполнена соответствующая хирургическая операция. После оперативного вмешательства у пациента, несмотря на адекватную гидратацию, развилась олигурия.

Лабораторные данные

Сыворотка:	натрий	128 ммоль/л	
	калий	5,9 ммоль/л	
	бикарбонат	16 ммоль/л	
	мочевина	22,0 ммоль/л	
	креатинин	225 мкмоль/л	
	кальций	1,72 ммоль/л	
	фосфат	2,96 ммоль/л	
	альбумин	28 г/л	
	Моча:	мочевина	50 ммоль/л
		натрий	80 ммоль/л

Комментарии

Эти результаты типичны для острой почечной недостаточности, развивающейся при сепсисе и катаболическом состоянии (табл. 4-4). Пациенту, находящемуся на парентеральном питании, регулярно проводили гемодиализ. Было продолжено лечение антибиотиками, и температура тела снизилась. Через 8 дней после поступления в больницу диурез у пациента начал расти (рис. 4.4). Биохимические изменения, имевшие место до диуретической фазы и после нее (до восстановления почечной функции), показаны также на рис. 4.4.

Постренальная почечная недостаточность

Препятствия на пути выведения мочи ведут к возрастанию гидростатического давления, которое противодействует гломерулярной фильтрации и, если это состояние сохраняется долго, приводит к вторичному повреждению почечных канальцев. К причинам обструкции мочевыводящих путей относятся камни в почках, увеличение предстательной железы (гипертрофическое или неопластическое), опухоли мочевыводящих путей и ретроперитонеальный фиброз. Обструкция выше пузырно-мочеточникового соединения влечет за собой серьезные последствия для тока мочи, только если она билатеральная. Полная анурия редко встречается при острой почечной недостаточности, вызванной другими причинами, и поэтому она весьма определенно указывает на наличие обструкции. Чаще обструкция бывает либо перемежающейся, либо неполной, и продукция мочи может быть даже нормальной, а выделение — обильным. Степень обратимости повреждений почек при обструктивной почечной недостаточности зависит от длительности обструкции. Вероятность восстановления почечной функции выше при острой обструкции.

Лечение острой почечной недостаточности

У пациента с почечной недостаточностью необходимо прежде всего исключить обструкцию мочевыводящих путей с помощью, например, ультразвукового обследования. Если обструкция имеется, ее надо либо устранить, либо, при невозможности быстро сделать это, обеспечить дренирование мочи.

Во многих случаях развитие интратенальной почечной недостаточности можно предотвратить и, если состояние пациента соответствует прerenальной фазе, важно попытаться остановить прогресси-

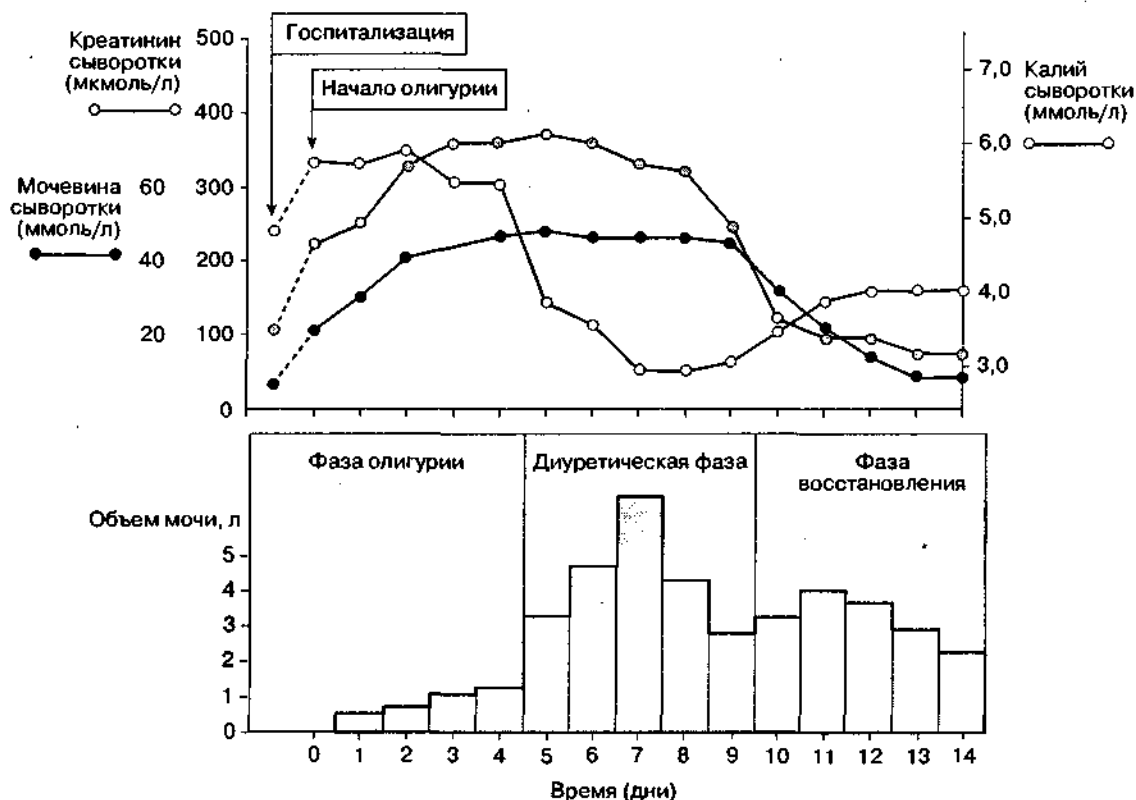


Рис. 4.4. Концентрации мочевины, креатинина и калия в сыворотке при острой почечной недостаточности (см. "История болезни 4.2")

рование заболевания к острому некрозу канальцев с помощью мер, направленных на увеличение объема внеклеточной жидкости и улучшение кровоснабжения почек. Гиперволемию следует контролировать измерением центрального венозного давления. Если имеет место гипоксемия, ее необходимо устранить. Дополнительные меры включают осторожное использование маннитола — осмотического диуретика, фуросемида — петлевого диуретика (оба этих средства являются также почечными вазодилататорами), и дофамина в дозе, способствующей почечной вазодилатации, хотя сведений о пользе назначения этого препарата мало.

Если олигурия сохраняется и диагностируется острый некроз канальцев, возникает необходимость свести к минимуму наиболее тяжелые и опасные последствия почечной недостаточности. Общие принципы терапии включают: строгий контроль потребления воды и натрия, чтобы избежать перегрузки; поддержание нормоволемии; диету с ограничением белка и достаточным количеством углеводов, чтобы снизить распад эндогенных белков;

предотвращение метаболических осложнений, таких как гиперкалиемия и ацидоз; предупреждение инфекций. Необходимо избегать использования потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов.

Если почечная недостаточность сохраняется не продолжительное время, то успешное лечение возможно провести одними лишь консервативными методами. Однако большинству пациентов требуется терапия, замещающая нарушенную функцию почек, например гемодиализ или гемофильтрация. Решение о начале такого лечения обычно принимается на основании клинических данных, но и результаты лабораторных тестов могут быть полезны, хотя рано или поздно проводить заместительную терапию все равно придется. Необходимость экстракорпорального гемодиализа становится очевидной при наличии: признаков уремической энцефалопатии; тяжелой перегрузки жидкостью; тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в плазме $> 6,5$ ммоль/л); тяжелого ацидоза, т. е. $[\text{HCO}_3^-] < 12$ ммоль/л, $[\text{H}^+] > 80$ нмоль/л, или

высокие (либо быстро растущие) концентрации в плазме мочевины (> 730 ммоль/л) или же креатинина (> 500 мкмоль/л).

Гемодиализ и гемофильтрация могут быть продолжены в ранней диуретической фазе до тех пор, пока СКФ не возрастет настолько, что концентрация креатинина в плазме начнет снижаться. Во время диуретической фазы необходимо обеспечить достаточное поступление воды и электролитов для компенсации чрезмерных потерь. Возмещение жидкости не должно быть обязательно изоволемическим, поскольку диурез отчасти связан с мобилизацией и выведением избытка внеклеточной жидкости. С самого начала острой почечной недостаточности и до ее разрешения важно контролировать концентрации в плазме креатинина, натрия, калия, бикарбоната, кальция и фосфата, а также объем мочи и экскрецию натрия и калия.

Общие принципы лечения острой почечной недостаточности одинаковы при любых причинах ее развития. Кроме того, при некоторых заболеваниях могут быть показаны специфические меры, например лечение гипертензии или инфекции, а при заболеваниях почек, вызванных иммунными процессами, — применение иммуносупрессивных препаратов.

Хроническая почечная недостаточность

Многие патологические процессы приводят к прогрессирующему и необратимому нарушению функции почек. Гломерулонефрит, сахарный диабет, артериальная гипертензия, пиелонефрит и поликистоз почек — заболевания, при которых причина хронической почечной недостаточности может быть установлена точно. Все они приводят к снижению количества функционирующих клубочков. У пациентов может не наблюдаться симптомов до тех пор, пока СКФ не упадет до 15 мл/мин и ниже. Без лечения болезнь прогрессирует до терминаль-

ной почечной недостаточности, при которой консервативная терапия уже не помогает. В этом случае для сохранения жизни больного требуется диализ или трансплантация почки. Промежуток между первыми признаками и конечной стадией почечной недостаточности может быть самым разным — от нескольких недель до нескольких лет. Для многих пациентов удается построить график зависимости времени развития почечной недостаточности от обратной величины концентрации креатинина в плазме. На основании этого графика врач может приблизительно предсказать срок, когда пересадка почки будет необходима больному. Подъем кривой, что свидетельствует о повышении скорости ухудшения функции почки, позволяет своевременно устранить корригируемые причины — гиповолемию или инфекцию.

Последствия

Основные патологические и клинические симптомы у пациентов с хронической почечной недостаточностью одинаковы, какими бы ни были причины заболевания. Важнейшие метаболические признаки терминальной почечной недостаточности представлены в табл. 4-5. Хотя процесс концентрирования мочи нарушен, полиурия никогда не бывает сильной (не более 4 л в день), потому что СКФ очень мала. Удельная масса мочи практически постоянна. Отсутствие концентрирования мочи особенно заметно ночью, и обычно пациенты жалуются на ночные позывы к мочеиспусканию. Способность почек разбавлять мочу может утрачиваться на поздних стадиях почечной недостаточности, больные при этом становятся очень чувствительными к потере жидкости или перегрузке жидкостью.

Натриевый баланс обычно удерживается до тех пор, пока СКФ не упадет до 20 мл/мин. У большинства больных отмечается тенденция к удержанию натрия, но иногда встречаются тяжелые слу-

Таблица 4-5. Метаболические и биохимические последствия терминальной стадии заболевания почек

Метаболические признаки	Биохимические изменения в плазме	
	Повышены	Снижены
Нарушение концентрирования и разведения мочи	Калий	Натрий
Нарушение гомеостаза электролитов и ионов водорода	Мочевина	Бикарбонат
Задержка выводимых продуктов метаболизма	Креатинин	Кальций
Нарушенный метаболизм витамина D	Ионы водорода	
Сниженный синтез эритропоэтина	Фосфат	
	Магний	

чаи потери натрия через почки. Синдром “обессоливающего нефрита” чаще всего возникает при нарушениях, затрагивающих преимущественно почечные каналцы (например, анальгетическая нефропатия, поликистозная болезнь или хронический пиелонефрит).

Гиперкалиемия — позднее проявление хронической почечной недостаточности. Она может быть спровоцирована внезапным ухудшением функции почек или неоправданным применением калийсберегающих диуретиков.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается тенденция к развитию ацидоза. Буферная способность мочи ухудшается из-за уменьшенной экскреции фосфата и синтеза аммиака. Часто снижается возможность отдельных нефронов реабсорбировать фильтрованный бикарбонат, вероятно, из-за повышенного содержания паратиреоидного гормона в крови. Однако, хотя концентрация ионов водорода в плазме повышена, а бикарбоната — снижена, эти изменения прогрессируют медленно благодаря буфериванию избытка ионов водорода в костной ткани.

У большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью развивается гипокальциемия, а со временем у многих возникает остеодистрофия. Патогенез этого заболевания костей сложен (рис. 4.5). Задержка фосфата создает тенденцию

к гиперфосфатемии, которая тормозит синтез кальцитриола и ведет к гипокальциемии. Это вызывает усиленную секрецию паратиреоидного гормона (вторичный гиперпаратиреоз), которая снижает реабсорбцию фосфата во всех нефронах. В конечном счете фактором, лимитирующим экскрецию фосфата, становится снижение СКФ; результатом является стойкая гиперфосфатемия. Если концентрация фосфата становится настолько высокой, что оказывается превышенным произведение растворимостей кальция и фосфата ($[Ca^{2+}] \times [Pi]$), может начаться метастатическая кальцификация. Она особенно заметна в кровеносных сосудах и костях, где образуются склеротические отложения. При далеко зашедшей почечной недостаточности уменьшение объема функционирующей ткани почек может внести свой вклад в снижение продукции кальцитриола. Другим важным фактором нарушений в костной ткани является забуферивание ею ионов водорода, которое ведет к деминерализации.

Остеомаляция может вызывать алюминий. В прошлом остеомаляция могла возникнуть вследствие присутствия алюминия в смягченной воде, которая использовалась для приготовления диализной жидкости, а также в результате абсорбции алюминия из перорально вводимых солей, которые давались для связывания фосфата в кишечнике и предотвращения гиперфосфатемии.

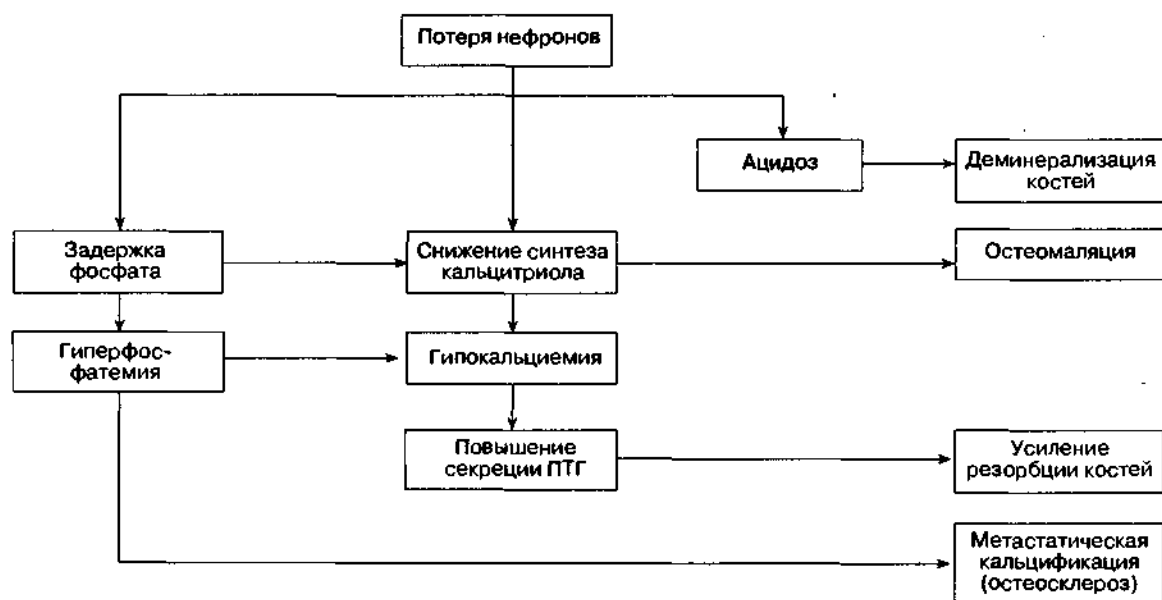


Рис. 4.5. Патогенез остеодистрофии почечного происхождения. Важным фактором остеодистрофии у пациентов, находящихся на гемодиализе или принимающих внутрь соли алюминия, может быть токсичность алюминия

Кроме воздействия на синтез кальцитриола, эндокринные последствия хронической почечной недостаточности включают снижение синтеза тестостерона и эстрогенов, отклонения в результатах тестов функции щитовидной железы (но изредка они связаны с заболеванием щитовидной железы), нарушение толерантности к глюкозе в сочетании с гиперинсулинемией, возникающей из-за резистентности к инсулину. Однако у пациентов с инсулин-зависимым диабетом и болезнью почек потребность в инсулине часто бывает снижена, поскольку инсулин метаболизируется почками.

Для конечной стадии почечной недостаточности характерна нормохромная нормоцитарная анемия вследствие подавления функции костного мозга задерживаемыми в организме токсинами и снижения продукции эритропоэтина в почках. Может наблюдаться кровоточивость, которая еще больше усугубляет анемию.

История болезни 4.3

Мужчина, 56 лет, обратился к семейному врачу с жалобами на снижение массы тела, общую слабость и апатию на протяжении последних 6 мес. Все это время мочеиспускание у него было более обильным, чем обычно, особенно по ночам. Кроме того, у него развилась импотенция. При обследовании была выявлена легкая анемия, давление крови составило 180/110 мм рт. ст. В моче обнаружился белок, но не было глюкозы. Для анализа была взята проба крови.

Лабораторные данные

Сыворотка:	натрий	130 ммоль/л
	калий	5,2 ммоль/л
	бикарбонат	16 ммоль/л
	мочевина	43,0 ммоль/л
	креатинин	640 мкмоль/л
	глюкоза (случайно)	6,4 ммоль/л
	кальций	1,92 ммоль/л
	фосфат	2,42 ммоль/л
	щелочная фосфатаза	205 МЕ/л
	гемоглобин	91 г/л

Комментарии

Прежде всего врач подумал, что пациент страдает сахарным диабетом, но против этого предположения свидетельствовало отсутствие глюкозурии. Результаты анализов в целом оказались типичными для хронической почечной недостаточности. Из анамне-

Таблица 4-6. Клинические признаки хронической почечной недостаточности

Неврологические

Вялость
Периферическая нейропатия

Скелетно-мышечные

Недостаточный рост
Боль в костях
Миопатия

Желудочно-кишечные

Анорексия
Икота
Тошнота и рвота
Желудочно-кишечные кровотечения

Сердечно-сосудистые

Анемия
Гипертензия
Перикардит

Кожные

Зуд
Бледность
Пурпура

Мочеполовые

Ночное мочеиспускание
Импотенция

за следовало, что ее развитие было постепенным, а не острым. Этот диагноз подтверждает наличие анемии и повышенной активности щелочной фосфатазы (из-за почечной остеодистрофии), хотя эти признаки и неспецифичны.

В большинстве случаев хронической почечной недостаточности почки уменьшены в размерах (если только болезнь не связана с амилоидозом или поликистозом). Поэтому, если при рентгеновском или ультразвуковом обследовании оказывается, что у пациента с болезнью почек их размеры меньше нормы, это можно считать дополнительным признаком хронического характера заболевания. Еще одним таким признаком может служить гипертензия.

У больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии могут наблюдаться и другие клинические проявления (табл. 4-6). Причины развития многих из них неизвестны, но предположительно они связаны с задержкой в организме токсинов, которые не могут быть выведены. К числу "уремических токсинов" относятся фенольные кислоты, полипептиды, полиамины и некоторые другие соединения.

Лечение хронической почечной недостаточности

Выявление причин развития хронической почечной недостаточности может предотвратить или, по крайней мере, замедлить дальнейшее ухудшение состояния больного. Но во многих случаях причина либо неизвестна, либо не поддается лечению, и необходимой мерой в конце концов становится поддерживающий гемодиализ или трансплантация почки. Однако еще до возникновения такой необходимости значительное облегчение симптомов и улучшение биохимических показателей могут быть достигнуты консервативными методами лечения.

Когда почки уже не способны регулировать баланс воды и натрия, важно, чтобы их поступление в организм покрывало обязательные потери. Для того чтобы способствовать экскреции натрия, часто применяют диуретики, поскольку адекватное ограничение поступления соли с пищей может оказаться неприемлемым для пациента. Для контроля ацидоза можно назначить пероральный прием бикарбоната. При хронической почечной недостаточности гиперкалиемия обычно имеет меньшее значение, чем при острой недостаточности, поскольку она развивается медленно. Как правило, пациент может регулировать ее, принимая внутрь ионообменные смолы в натриевой или кальциевой форме.

Гиперфосфатемия можно регулировать, принимая внутрь соли алюминия или магния. Предотвратить остео дистрофию или лечить ее в случае развития можно, назначая кальцитриол или другие 1 α -гидроксильированные производные витамина D, но при этом надо соблюдать осторожность, чтобы не вызвать гиперкальциемию.

Для снижения образования азотсодержащих отходов метаболизма полезно ограничивать содержание белка в диете, но ограничение не должно быть настолько жестким, чтобы приводить к отрицательному азотному балансу. Однако у пациентов, которым не планируют проводить поддерживающий диализ или трансплантацию почки, очень низкий уровень поступления белка с пищей значительно облегчит проявление симптомов терминальной стадии почечной недостаточности и даже замедлит ухудшение функции почек. При этом важное значение имеет потребление достаточного количества незаменимых аминокислот и углеводов.

Консервативное лечение должно продолжаться и у пациентов, находящихся на диализе. После успешной пересадки почки необходимость в этом отпадает, хотя может потребоваться иммуносупрес-

сивная терапия, чтобы предотвратить отторжение трансплантата.

Лечение анемии с помощью рекомбинантного эритропоэтина значительно улучшило качество жизни пациентов, находящихся на диализе. Препарат можно назначать и до перехода на лечение диализом, но с осторожностью, поскольку он способен утяжелять течение артериальной гипертензии.

Замещение функции почки

Замещение функции почки может потребоваться пациентам с острой почечной недостаточностью и больным в терминальной стадии почечной недостаточности. В последнем случае проводятся диализ, гемофильтрация или используется комбинация этих двух процедур. Диализ не возмещает эндокринную функцию почки, поэтому пациенты, находящиеся на хроническом диализе, нуждаются во введении эритропоэтина, приеме производных витамина D и должны придерживаться специальной диеты. Больные, которым успешно проведена трансплантация почки, свободны от этих ограничений, но вынуждены принимать иммуносупрессивные препараты для предотвращения отторжения.

В основе процедуры гемодиализа лежит принцип удаления из крови веществ в диализат, отделенный от нее полупроницаемой мембраной. При гемодиализе осуществляется экстракорпоральное кровообращение и используется полупроницаемая мембрана, через которую из крови диффундируют различные химические соединения. Для удаления избытка жидкости может быть создан определенный регулируемый градиент давления. При перитонеальном диализе диализат вводят в брюшную полость, и в этом случае роль полупроницаемой мембраны играет брюшина. Гемодиализ обычно проводят сеансами (прерывистый диализ), перитонеальный диализ также проводят сеансами, но он может быть и непрерывным.

При гемофильтрации используется мембрана, высоко проницаемая для жидкости, а диализат в данной процедуре не используется. За счет градиента давления жидкость и растворенные в ней вещества проходят через мембрану при участии процесса конвекции. Жидкостный и электролитный балансы поддерживаются введением в экстракорпоральный контур раствора необходимого состава. Гемофильтрацию обычно проводят непрерывно. При гемодиализации жидкость и растворенные вещества удаляются посредством диализа и конвекции.

Факторы, определяющие выбор метода замещения функции почек, — комплексные. При острой почечной недостаточности обычно применяются полунепрерывная гемофильтрация или гемодиализ. Большинству больных с терминальной стадией почечной недостаточности назначают прерывистый гемодиализ (как правило, три раза в неделю) или перитонеальный диализ. Перитонеальный диализ проводится непрерывно (непрерывный амбулаторный перитонеальный диализ, НАПД), он заключается в замене 2 л жидкости 3–4 раза в день. Техника НАПД относительно проста, и он может выполняться без применения специального оборудования. Раствор, используемый при НАПД, гипертоничный за счет высокого содержания глюкозы, что позволяет удалять жидкость, однако диффузия глюкозы из диализата в организм пациента может привести к развитию сахарного диабета и гипертриглицеридемии. При перитонеальном диализе может также сопровождаться потерей белка. Использование всех технологий замещения функции почек приводит к потере аминокислот, микроэлементов и витаминов.

Клиренс быстро уменьшается при увеличении молекулярной массы веществ, но процесс конвекции, который более соответствует тому, что происходит в почках, позволяет практически с одинаковой скоростью проходить через полупроницаемую мембрану всем веществам. Клиренс снижается только для соединений с молекулярной массой больше 10 кД. Однако «уремические токсины» — это вещества с низкой молекулярной массой, что делает диализ надежным методом замещения функции почек.

Эффективность диализа при терминальной стадии почечной недостаточности определяется по величине показателя Kt/V , где K — клиренс мочевины диализатором, t — продолжительность процедуры диализа, V — объем распределения мочевины (равен общему объему воды в организме). Величина Kt/V коррелирует с результатом процедуры: почечная недостаточность хорошо контролируется при значении этого показателя, равном 1 или больше, т. е. клиренс мочевины за сеанс диализа должен быть равен общему объему воды.

После пересадки почки пациенты нуждаются в тщательном клиническом и биохимическом мониторинге для оценки функции трансплантата и раннего предупреждения реакции отторжения. К числу признаков отторжения относятся олигурия и гипертермия, но их может и не быть, и первым симптомом отторжения нередко является повышенные концентрации креатинина в плазме. Однако

увеличение содержания креатинина может быть проявлением нефротоксичности циклоспорина, который часто применяется как иммуносупрессивный препарат. В качестве возможных маркеров раннего отторжения трансплантата исследовались показатели — индикаторы повреждения почечных канальцев, например активность фермента N -ацетилглюкозаминидазы в моче. Однако ни один из них не оказался достаточно специфичным признаком отторжения и не нашел широкого применения.

Протеинурия и нефротический синдром

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

Наличие или отсутствие протеинурии обычно определяется с помощью пропитанных индикатором бумажных полосок, которые погружаются в мочу. Таким образом можно надежно определить альбумин в концентрациях, превышающих 200 мг/л, но к другим белкам этот метод менее чувствителен. Ложноположительные результаты получаются, когда моча имеет щелочную реакцию и содержит примеси антисептиков или рентгеноконтрастных препаратов. Следует иметь в виду, что значимость обнаруженной в моче концентрации белка тем выше, чем больше объем образовавшейся мочи, поскольку от объема мочи зависит общая экскреция белка.

Механизмы протеинурии представлены в табл. 4-7. Гломерулярная протеинурия может достигать уровня, вызывающего гипопроteinемию и отек (нефротический синдром).

Исследование протеинурии

Если положительная реакция мочи на белок обнаруживается с помощью индикаторной полоски, наличие белков в моче должно быть подтверждено лабораторными анализами. При подозрении на протеинурию Бенс-Джонса должен быть проведен специфический тест, поскольку этот белок не определяется индикаторными полосками. Перед исследованием функции почек следует исключить экстрапочечные причины возникновения протеи-

Таблица 4-7. Механизмы возникновения протеинурии

Обильное выделение

Вследствие высокой концентрации в плазме низкомолекулярного белка, который фильтруется в количестве, превышающем способность почечных канальцев к реабсорбции, например белок Бенс-Джонса

Гломерулярный механизм

Вследствие увеличения проницаемости клубочков, например для альбумина

Канальцевый механизм

Вследствие нарушенной или предельной реабсорбции белка, фильтруемого нормальными гломерулами, например β_2 -микроглобулина

Секреторный механизм

Вследствие секреции почками или эпителием мочевыводящих путей белка, например белка Тамма-Хорсфалла

нурии, такие как лихорадка, значительные физические нагрузки и ожоги; подобная протеинурия обычно не имеет долгосрочных последствий. Необходимо также исключить ортостатическую протеинурию (см. ниже).

При подтверждении протеинурии следует измерить экскрецию белка с мочой и выполнить простейшие тесты функции почек, определить содержание комплемента (C_3) и провести УЗИ почек. Если результаты тестирования нормальные, а точная экскреция белка не превышает 500 мг, дальнейшее обследование не проводится, но пациент нуждается в медицинском наблюдении. В случае обнаружения отклонений в результатах тестирования или превышения указанного уровня экскреции белка необходимо дальнейшее исследование (ультразвуковое, рентгеноконтрастное или биопсия) для выяснения причины протеинурии. Если протеинурия больше 2 г/24 ч, то это почти всегда является признаком патологии — как правило, поражения клубочков.

Ортостатическая протеинурия — доброкачественное расстройство, наблюдающееся только тогда, когда пациент находится в вертикальном положении. Она возникает примерно у 5 % молодых людей и еще у большего числа может проявиться, если они примут положение лордоза. Распространенность этого состояния снижается с увеличением возраста. Ортостатическая протеинурия является результатом повышения гидростатического давления в почечных венах, которое, в свою очередь,

происходит от усиления давления печени на нижнюю полую вену. Данная протеинурия не имеет клинического значения и может быть с полной уверенностью диагностирована, если проба мочи, собранная утром сразу после пробуждения, не содержит белка.

Электрофорез концентрированных образцов мочи может помочь в различении типов протеинурии. Например, при протеинурии, являющейся следствием нарушений в почечных канальцах, преобладают белки с низкой молекулярной массой, которые фильтруются, но не подвергаются реабсорбции. При протеинурии гломерулярного происхождения в моче присутствуют белки большей молекулярной массы. Электрофорез концентрированной мочи — наилучший способ выявления протеинурии Бенс-Джонса.

При минимальном гломерулонефрите, наиболее частой причине развития нефротического синдрома у детей, протеинурия обычно высоко селективна (т. е. удерживаются белки с более высокой молекулярной массой), тогда как в большинстве других случаев экскретируются как высоко-, так и низкомолекулярные белки (низкая селективность). Обычно минимальный гломерулонефрит поддается лечению стероидами.

Для того чтобы без биопсии выяснить, является ли причиной нефротического синдрома минимальный гломерулонефрит, селективность экскреции белков определяется путем сравнения клиренсов IgG и альбумина или трансферрина. Однако соотношение клиренсов непостоянно, и большинство врачей лечат нефротический синдром у детей с помощью стероидов, а к биопсии прибегают только при резистентности к лечению. У взрослых минимальный гломерулонефрит бывает причиной развития нефротического синдрома гораздо реже, и в таких случаях биопсия обычно считается необходимой.

Нефротический синдром

Если большие количества белка экскретируются в мочу (более 5 г в сутки), у пациента может развиться гипопроteinемия с отеком. Печень синтезирует большое количество белка, но основная часть фильтруемого белка после эндоцитоза катаболизируется клетками почечных канальцев и таким образом уходит из кровотока, хотя и не экскретируется с мочой. Условия возникновения нефротического синдрома приведены в табл. 4-8.

Уровень протеинурии не всегда является показателем тяжести почечного заболевания. Напри-

Таблица 4-8. Нефротический синдром: причины, клинические и биохимические признаки

Причины	Клинические и биохимические признаки	
	Признак	Механизм
Минимальный гломерулонефрит	Протеинурия	Повреждение клубочков
Мембранозный гломерулонефрит: идиопатический	Отек	Низкая концентрация альбумина в плазме, вторичный гиперальдостеронизм
связанный с карциномой, лекарственными препаратами или инфекцией, например малярией, гепатитом В	Повышенная чувстви- тельность к инфекциям	Низкие концентрации иммуноглобулинов и комплемента в плазме
Системная красная волчанка	Склонность к тромбозам	Гиперфибриногенемия и низкий анти-тромбин III
Диабетическая нефропатия		
Другие формы гломерулонефрита	Гиперлипидемия	Повышенный синтез аполипопротеинов

мер, при минимальном гломерулонефрите с благоприятным прогнозом этот уровень может быть выше, чем у пациентов с более агрессивными поражениями почечных клубочков.

История болезни 4.4

Восьмилетняя девочка госпитализирована с генерализованным отеком. Моча пенная. Семейный врач обнаружил протеинурию.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	130 ммоль/л
калий	3,6 ммоль/л
бикарбонат	32 ммоль/л
мочевина	2,0 ммоль/л
креатинин	45 мкмоль/л
кальций	1,70 ммоль/л
общий белок	35 г/л
альбумин	15 г/л
триглицериды	16 ммоль/л
холестерин	12 ммоль/л

Суточная экскреция белка с мочой 12 г

Сыворотка имеет признаки сильной липемии.

Комментарии

Сочетание протеинурии, гипопроteinемии и отека соответствует нефротическому синдрому. Отек отчасти является результатом перераспределения внеклеточной жидкости между сосудистым и интерстициальным пространствами, которое часто сопровождается вторичным гиперальдостеронизмом с признаками дефицита калия.

Потеря белков не ограничивается альбумином. В плазме снижены концентрации гормонсвязывающих белков, трансферрина и антитромбина III. Однако обычно наблюдается повышение концентраций белков с высокой молекулярной массой, таких как α_2 -макроглобулин, факторы свертывания крови (фибриноген, фактор VIII и др.), аполипопротеины. Возрастание концентрации аполипопротеинов вызывает вторичную гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, которые в свою очередь могут стать причиной псевдогипонатриемии. У взрослых со стойким нефротическим синдромом может быстро развиваться атеросклероз. Изменения концентрации факторов свертывания крови способны вызвать предрасположенность к венозному тромбозу, особенно в почечных венах. Гипокальциемия отчасти вызвана снижением связывания кальция белками, а отчасти — экскрецией почками комплексов метаболитов витамина D с глобулином, связывающим витамин D. Потеря иммуноглобулинов и компонентов комплемента делает больных с нефротическим синдромом очень чувствительными к инфекции.

У пациентов с нефротическим синдромом СКФ может быть низкой, нормальной или повышенной. При минимальном гломерулонефрите она часто бывает повышенной, и низкие концентрации мочевины и креатинина в моче у данной пациентки являются отражением этого обстоятельства. Количество экскретируемого белка следует оценивать относительно СКФ. Уменьшение экскреции обычно бывает следствием снижения клубочковой проницаемости, реже — снижения СКФ вследствие сопутствующего заболевания или падения объема плазмы.

Клинические и биохимические проявления нефротического синдрома представлены в табл. 4-8. Его лечение имеет два аспекта: лечение расстройства, которое лежит в основе синдрома (если оно выявлено и поддается лечению), и лечение последствий потери белка. Минимальный гломерулонефрит часто поддается лечению кортикостероидами или иммуносупрессивными препаратами, но другие типы гломерулонефрита, как правило, более устойчивы к лечению.

Обычной мерой противодействия последствиям потери белка является диета с высоким содержанием белка и низким содержанием солей, хотя сниженный аппетит и нарушенное всасывание питательных веществ из-за отека кишечника могут ограничить ее эффективность. Если нефротическому синдрому сопутствует почечная недостаточность, обогащенное белками питание надо вводить с осторожностью. Важно не вызывать слишком быстрого диуреза, поскольку он может привести к гиповолемии и, таким образом, к нарушению почечной функции. Также следует избегать обеднения организма калием. В качестве диуретика в таких случаях лучше всего назначать спиронолактон, но дополнительно могут оказаться необходимыми тиазиды и фуросемид. Жизненно важно предотвратить инфекцию, и с этой целью часто проводится профилактика антибиотиками. Риск развития тромбоза, который, затрагивая почечные вены, способен привести к быстрому усилению протеинурии, служит показанием для профилактического применения антикоагулянтов.

Нарушения почечных канальцев

Нарушения в почечных канальцах могут быть врожденными или приобретенными, затрагивать одну или несколько функций. Врожденные нарушения встречаются редко, и их клинические последствия связаны с потерей организмом веществ, которые в норме частично или полностью реабсорбируются в канальцах.

Синдром Фанкони

Этот синдром является генерализованным расстройством функции почечных канальцев, которое характеризуется глюкозурией, наличием аминокислот в моче, фосфатурией и ацидозом. Он может возникать вторично при различных патологических состояниях (табл. 4-9). Одним из них является цистиноз, или болезнь Линьяка-Фанкони, — ред-

Таблица 4-9. Причины развития синдрома Фанкони

Идиопатическое наследственное метаболическое заболевание:
цистиноз (болезнь Линьяка-Фанкони)
галактоземия
непереносимость фруктозы
болезни накопления гликогена
тирозинемия
болезнь Вильсона
Нефротоксины:
тяжелые металлы
лекарства
Парапротеинемия
Амилоид

кая наследственная болезнь (в Великобритании встречается у одного из 40 000 новорожденных), вызываемая нарушением транспорта цистина из лизосом. Это приводит к накоплению цистина и его отложению в виде кристаллов во многих тканях, включая почки. Младенцы с цистинозом плохо развиваются, у них появляются рахит и полиурия с обезвоживанием, и все это ведет к почечной недостаточности. Специфического лечения этой болезни не существует. Цистиноз не следует путать с цистинурией — нарушением транспортных процессов в почечных канальцах.

Первичный синдром Фанкони может развиваться и у молодых взрослых людей. Заболевание наследуемое, но природа дефекта не выяснена.

Почечный канальцевый ацидоз (ПКА)

Проксимальный (тип 2) ПКА, который развивается в результате нарушения реабсорбции бикарбоната, является компонентом синдрома Фанкони, но иногда возникает и как изолированный феномен. Преходящая форма наблюдается у младенцев. Бикарбонат может полностью реабсорбироваться, если его концентрация в плазме низка, и тогда за счет системного ацидоза экскретируется нормальное количество кислоты. Лечение состоит во введении больших количеств бикарбоната, например 10 ммоль/24 ч. Дистальный (тип 1, или классический) ПКА встречается чаще. Он может быть и врожденным, и приобретенным, например вторичным по отношению к гиперкальциемии или аутоиммунным болезням. При этом типе ПКА дефект затрагивает экскрецию ионов водорода, поэтому моча не бывает закисленной. К числу его последствий относятся остеомаляция, гиперкальциурия, нефрокальциноз, почечные камни и, ча-

сто, гипокалиемия. Вообще для ацидоза более характерна гиперкалиемия, но при этих типах ПКА нарушенная способность почек выводить ионы водорода приводит к необходимости увеличить экскрецию калия для компенсации реабсорбции натрия в дистальных канальцах, что и может приводить к потерям калия и гипокалиемии. Лечение включает использование бикарбоната в дозах, достаточных для забуферивания нормального количества производимых организмом ионов водорода (1–3 мг на кг массы тела в сутки), и дополнительное введение калия.

Чаще всего встречается ПКА типа 4. Он связан с гипoadьдостеронизмом, вторичным по отношению к заболеваниям надпочечников или почек, сопровождающимся снижением секреции ренина (гипоренинемический гипoadьдостеронизм, например диабетическая нефропатия) или резистентностью к альдостерону (например, обструктивная нефропатия). В отличие от других данных тип ПКА сопряжен с гиперкалиемией. Моча может быть максимално закисленной, но только за счет системного ацидоза. Клинические проявления соответствуют основной причине расстройства. Лечение должно быть направлено на устранение причины заболевания и коррекцию гиперкалиемии.

Диагноз ПКА следует ставить с большой осторожностью. В типичных случаях ПКА сопровождается гиперхлоремией и нормальным значением анионного несоответствия. Следует исключить возможность других причин такого сочетания, например потери щелочной жидкости из кишечника и лечение ингибиторами карбоангидразы. Правильность постановки диагноза обычно можно подтвердить измерением концентрации калия в плазме и рН мочи. Для подтверждения диагноза ПКА типа 1 проводится формальный тест на закисленность мочи (табл. 4-10). Поставить диагноз ПКА

типа 2 иногда можно лишь после определения почечного порога для бикарбоната.

Нарушения концентрирования мочи

Нарушение концентрирования мочи — проявление нефрогенного несахарного диабета, первичного повреждения почечных канальцев. Кроме того, это нарушение присуще краниальному несахарному диабету и хронической почечной недостаточности и может быть сопряжено с гиперкальциемией, гипокалиемией и применением некоторых лекарственных препаратов, в первую очередь лития. При нефрогенном несахарном диабете секреция вазопрессина нормальна, но имеется дефект его рецепторов или одного из звеньев пострецепторного процесса, необходимого для нормального действия вазопрессина. Гиперкальциемия и гипокалиемия также влияют на этот, опосредованный цАМФ, процесс.

Глюкозурия

Доброчастная почечная глюкозурия обсуждается на с. 207. Кроме того, почечная глюкозурия может быть связана с другими нарушениями почечных канальцев, например как часть синдрома Фанкони.

Повышенная концентрация аминокислот в моче

Почечная аминоацидурия может возникать в сочетании с нормальной концентрацией аминокислот в плазме вследствие нарушения реабсорбции в почечных канальцах (например, болезнь Хартнупа и цистинурия). Обильное выделение аминокислот с мочой может быть вторичным по отношению к повышенной концентрации аминокислот в плазме, когда активность транспортного механизма по-

Таблица 4-10. Тест на закисленность мочи

Процедура	Результаты
Взять кровь утром натощак для определения бикарбоната Измерить рН свежеполученной мочи: если концентрация бикарбоната в сыворотке < 16 ммоль/л, а рН мочи < 5,5, тест проводить необязательно	Нормальный результат: рН мочи < 5,2 хотя бы в одной пробе; если такой результат не получен, надо определить концентрацию бикарбоната в сыворотке. Повторить тест, если концентрация бикарбоната в сыворотке не меньше нижней границы нормы
Перорально ввести аммония хлорид (100 мг на кг массы тела) Измерять рН свежеполученной мочи каждый час в течение 8 ч	ПКА типа 1: рН мочи ≥ 6,5

Примечание. Тест не следует проводить у пациентов с заболеванием печени.

чечных канальцев достигает максимума, как, например, при фенилкетонурии.

Цистинурия встречается примерно у одного из 7000 новорожденных. Нарушенная реабсорбция цистина, орнитина, аргинина и лизина почечными канальцами приводит к экскреции этих аминокислот в мочу. Сама по себе их потеря не имела бы особых последствий, но цистин относительно малорастворим, поэтому цистинурия предрасполагает к образованию камней в почках. Лечение цистинурии рассмотрено на с. 298.

Гипофосфатемический рахит

Это состояние, известное также как витамин D-резистентный рахит, наследуется по доминантному, сцепленному с X-хромосомой, типу. К этой тяжелой форме рахита приводит нарушение реабсорбции фосфата в почечных канальцах. Он не лечится одним лишь витамином D, даже в массивных дозах, но поддается эффективному лечению сочетанием назначаемых внутрь препаратов фосфата и витамина D, обычно в виде 1 α -гидроксилированного производного.

Гипофосфатемический рахит не следует путать с витамином D-зависимым рахитом, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Дефект затрагивает 1 α -гидроксилирование 25-гидрокси-холекальциферола. Это заболевание можно лечить одними 1 α -гидроксилированными производными витамина D.

Мочевые конкременты

Патогенез

Камни, или конкременты, могут образовываться в моче, когда она перенасыщена соединениями, способными к кристаллизации. Предрасполагающие к этому факторы и наиболее обычные в клинической практике типы конкрементов перечислены в табл. 4-11.

Гиперкальциурия имеется у 25 % пациентов с камнями, состоящими из оксалата и фосфата кальция. Она может быть связана с гиперкальциемией, вызванной, например, первичным гиперпаратиреозом. Однако многие пациенты с кальцийсодержащими камнями имеют нормальную концентрацию кальция в крови, и у большинства первичным нарушением является повышенная абсорбция кальция в кишечнике.

К образованию камней в почках предрасполагает гипероксалурия. Первичная гипероксалурия является редким наследственным метаболическим

Таблица 4-11. Камни в почках: состав, факторы, предрасполагающие к их образованию, и биохимические исследования

Факторы, предрасполагающие к образованию

Обезвоживание
Инфекция мочевыводящих путей
Стабильно щелочная моча
Гиперкальциурия
Гиперурикозурия
Гипероксалурия
Застой мочи (из-за обструкции)
Недостаток ингибиторов кристаллизации в моче

Состав конкрементов

Оксалат кальция (с фосфатом или без)
Фосфат кальция
Фосфат магния и аммония ("тройной фосфат")
Мочевая кислота
Цистин

Биохимические исследования

Анализ камней (при возможности)

Плазма:

кальций
урат
фосфат

Моча:

pH
качественный тест на цистин
суточная экскреция кальция, оксалата и урата
тест на закисленность мочи

заболеванием. Описаны два его типа, для которых характерно увеличение синтеза оксалата печенью. Гипероксалурия типа 1 связана с усиленной экскрецией щавелевой, глиоксиловой и гликолевой кислот с мочой; в большинстве случаев этого заболевания развивается почечная недостаточность, а во многих тканях организма появляются кристаллы оксалата кальция. Гипероксалурия типа 2 — более легкое заболевание, при котором увеличивается выделение с мочой щавелевой и глицериновой кислот, а почечная недостаточность не развивается. Вторичная гипероксалурия обычно вызывается повышенной абсорбцией пищевых оксалатов в кишечнике, независимо от содержания оксалатов в рационе. Такое явление можно наблюдать у пациентов с различными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно обусловленными воспалительными процессами в толстой кишке и мальабсорбцией. При таких обстоятельствах не абсорбированные жирные кислоты связываются с кальцием. Это снижает доступность кальция для связывания оксалатом с об-

разованием нерастворимого оксалата кальция, выводящегося с фекалиями. В результате в растворе остается повышенное количество оксалата, который может всасываться в кровь.

Выявление

Обследование и анамнез могут указать на возможную причину образования мочевых конкрементов, например на неадекватное поступление жидкости в организм. Результаты биохимических анализов плазмы и мочи приведены в табл. 4-11. Наиболее полезен анализ камней, если он выполнен. У всех пациентов с мочекаменной болезнью моча должна быть исследована на наличие инфекции. Характерным может быть вид удерживаемого в организме камня, который выявляется при рентгенографическом обследовании: например, "крестовидные" камни содержат смешанные фосфаты и связаны с хроническим инфекционным процессом; камни, состоящие только из мочевой кислоты (не содержащие кальций), имеют звездчатую форму, как и цистиновые камни. Внутривенная урограмма может выявить анатомическую аномалию, предрасполагающую к камнеобразованию. Большинство конкрементов обнаруживаются с помощью ультразвукового исследования.

Лечение

Мелкие конкременты часто выходят самостоятельно. Конкременты более значительных размеров приходится удалять хирургическим путем или с помощью ультразвуковой литотрипсии. Любую инфекцию мочевыводящих путей надо лечить. Выявление причины камнеобразования в моче должно способствовать выработке эффективных мер, предотвращающих данный процесс в дальнейшем. Это особенно важно, если камни у больного образуются регулярно.

Лечение цистинурии рассмотрено на с. 298. Гиперурикемию следует лечить аллопуринолом (с. 282). Повышение щелочности мочи увеличивает растворимость как цистина, так и мочевой кислоты, но добиться этого бывает трудно. Всем больным со склонностью к камнеобразованию полезно принимать больше жидкости.

Если у пациентов с кальцийсодержащими камнями в моче наблюдается гиперкальциемия, необходимо воздействовать на вызвавшую ее причину. Для большинства больных с нормальным содержанием кальция в крови достаточно внести изменения в диету, с помощью которых можно снизить из-

быточное поступление оксалатов и кальция в организм. Однако не рекомендуется снижать поступление кальция ниже уровня, восполняющего неизбежные потери, поскольку при этом может возрасти абсорбция оксалата и возможны неблагоприятные влияния на скелет. Если такие меры не приносят успеха, очень эффективными в предотвращении повторного камнеобразования бывают диуретические тиазиды, которые снижают экскрецию кальция с мочой.

Заключение

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

Острая почечная недостаточность является угрожающим для жизни состоянием, сопряженным с ухудшением функции почек, которое потенциально обратимо. Чаще всего она вызывается либо гипоперфузией почек, либо действием нефротоксинов. Если причиной является гипоперфузия, развитие внутренних повреждений почек можно предотвратить восстановлением нормального кровоснабжения. Биохимические проявления острой почечной недостаточности включают повышение концентраций креатинина и мочевины в плазме, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, ацидоз и задержку жидкости. У пациентов обычно наблюдается олигурия, и им необходим диализ или гемофильтрация до тех пор, пока функция почек не восстановится. О начале восстановления свидетельствует увеличение продукции мочи. Диуретическая фаза характеризует весь период до восстановления нормальной функции почек. В период диуретической фазы возможны значительные потери жидкости и ионов.

При хронической почечной недостаточности функция почек нарушается необратимо, и для сохранения жизни пациентам со временем потребуются длительный гемодиализ или пересадка почки. Обычно такое состояние развивается медленно, и, поскольку почки обладают значительными функ-

циональными резервами, больные часто обращаются к врачу слишком поздно. Для хронической почечной недостаточности характерны задержка мочевины, креатинина и других отходов метаболизма, нарушения гомеостаза воды и натрия, но сильный ацидоз и гиперкалиемия развиваются только на самых поздних стадиях. Заболевания костной ткани, сопряженные с гипокальциемией и гиперфосфатемией, а также анемия являются результатом нарушения эндокринной функции почек.

Нефротический синдром включает протеинурию, гипопротеинемию и отек и может быть результатом многих заболеваний, затрагивающих состояние гломерул. Клинические и биохимические проявления нефротического синдрома являются следствием потерь белка организмом. Кроме альбумина, потеря которого вызывает отеки, утрачиваются другие белки, недостаточность которых увеличивает чувствительность к инфекциям и повышает свертываемость крови. Уремия может при-

существовать или отсутствовать, что зависит от природы повреждений гломерулярного аппарата.

Образование мочевых камней — результат перенасыщения мочи. К числу факторов, предрасполагающих к камнеобразованию, относятся экскреция больших количеств растворенных веществ (например, кальция, оксалата или урата), а также инфекции и недостаточное потребление воды.

Патологические состояния, затрагивающие только почечные канальцы, встречаются редко. Они могут быть либо врожденными, либо приобретенными и способны влиять на одну или несколько функций канальцев. Результатом таких расстройств могут быть как чрезмерные потери веществ, которые в норме реабсорбируются канальцами (например, фосфат, глюкоза, аминокислоты), так и недостаточная экскреция веществ, которые в норме секретированы канальцами (например, ионы водорода, вызывающие при недостаточной экскреции ацидоз почечных канальцев).

Введение

Печень играет жизненно важную роль в промежуточном обмене веществ, в обезвреживании и выведении токсичных веществ (табл. 5-1). Повреждения этого органа могут не оказывать явного влияния на его функциональную актив-

Таблица 5-1. Основные функции печени

Обмен углеводов

Глюконеогенез
Синтез и распад гликогена

Обмен жиров

Синтез жирных кислот
Синтез и выведение холестерина
Синтез липопротеинов
Кетогенез
Синтез желчных кислот
25-Гидроксирование витамина D

Обмен белков

Синтез белков плазмы (включая некоторые факторы коагуляции, но не иммуноглобулины)
Синтез мочевины

Обмен гормонов

Метаболизм и выведение стероидных гормонов
Метаболизм полипептидных гормонов

Лекарства и чужеродные вещества

Метаболизм и экскреция

Запасание

Гликоген
Витамин А
Витамин В₁₂
Железо

Метаболизм и экскреция билирубина

ность, поскольку печень обладает значительным функциональным резервом, вследствие чего простые тесты функции печени (например, измерение концентрации билирубина и альбумина в плазме) недостаточно чувствительны для выявления заболеваний печени. В этом отношении их значительно превосходят тесты, результаты которых отражают повреждение клеток печени (особенно измерение активностей ферментов печени в плазме). Определять такие тесты как "тесты функции печени" явно неверно, но такое отношение к ним существует и, вероятно, будет существовать впредь. Для оценки функции печени имеются действительно адекватные тесты, которые количественно отражают функциональную активность клеток этого органа (с. 97), но в обычной клинической практике они применяются нечасто.

Результаты биохимических анализов сами по себе редко дают основания для постановки точного диагноза, поскольку отражают базовые патологические процессы, являющиеся общими для самых разных заболеваний. Однако биохимические анализы дешевы, не инвазивны, широко доступны и помогают выбрать другие средства диагностики, такие как биопсия печени и разные способы визуализации. Кроме того, их значение состоит в том, что они позволяют установить сам факт заболевания и отслеживать его течение.

Метаболическая активность осуществляется паренхимальными клетками печени, которые составляют 80 % массы этого органа. Кроме того, печень содержит клетки Купфера, относящиеся к ретикулоэндотелиальной системе. Паренхимальные клетки примыкают к венозным синусам, которые несут кровь из портальной вены и печеночной артерии к желчным канальцам, являющимся мельчайшими ответвлениями желчевыводящей системы (рис. 5.1). Вещества, предназначенные для экс-

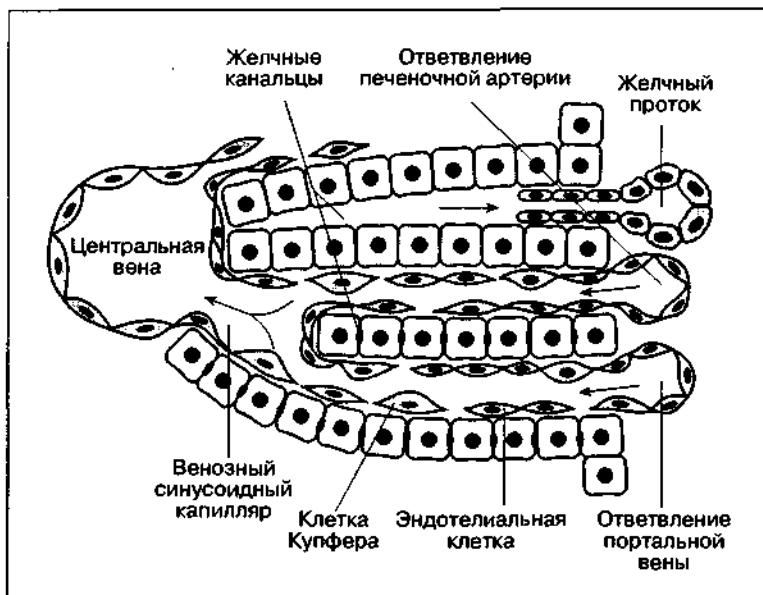


Рис. 5.1. Микроструктура печени. Печень состоит из долек, в которых пласты гепатоцитов толщиной в одну клетку пронизываются синусоидными капиллярами, которые несут кровь из портальных венул и печеночных артериол в центральную вену. Желчь секретируется из гепатоцитов в канальцы и через них сливается в желчные протоки

креции с желчью, секретируются гепатоцитами в канальцы, проходят по внутрипеченочным протокам и выводятся в двенадцатиперстную кишку через общий желчный проток.

Наиболее распространенными патологическими процессами, затрагивающими печень, являются:

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

Пациенты с заболеванием печени часто имеют характерные симптомы и признаки. Однако клинические проявления могут быть неспецифичными, и потому у некоторых пациентов заболевание печени обнаруживается случайно. Поскольку печень и билиарная система тесно взаимосвязаны, внепеченочные заболевания желчевыводящей системы могут иметь клинические проявления, сходные с таковыми при болезни печени, или могут давать вторичные эффекты на печень. Например, обструкция общего желчного протока может вызывать желтуху, а если она сохраняется долго, то и одну из форм цирроза.

Метаболизм билирубина

Билирубин образуется главным образом из гема, который высвобождается из гемоглобина, когда старые эритроциты выводятся ретикулоэндотелиальной системой из кровотока (рис. 5.2). Железо гема реутилизируется, а тетрапиррольное кольцо разлагается до билирубина. Другими источниками билирубина являются миоглобин и цитохромы.

Свободный билирубин нерастворим в воде, в крови транспортируется в связанной с альбумином форме. В печени он захватывается гепатоцитами при участии специфических белков-переносчиков. Затем билирубин доставляется в гладкий эндоплазматический ретикулум, где подвергается конъюгации, главным образом с глюкуроновой кислотой, что сопровождается образованием диглюкуронида. Этот процесс катализируется ферментом билирубин-уридилдифосфат (УДФ)-глюкуронилтрансферазой. Конъюгированный (связанный) билирубин растворим в воде и секретируется в желчные канальцы, попадая в конечном счете через протоки желчевыводящей системы в тонкую кишку. Секреция билирубина в желчные канальцы ограничивает скорость его обмена в целом. В кишечнике билирубин под действием бактерий превра-

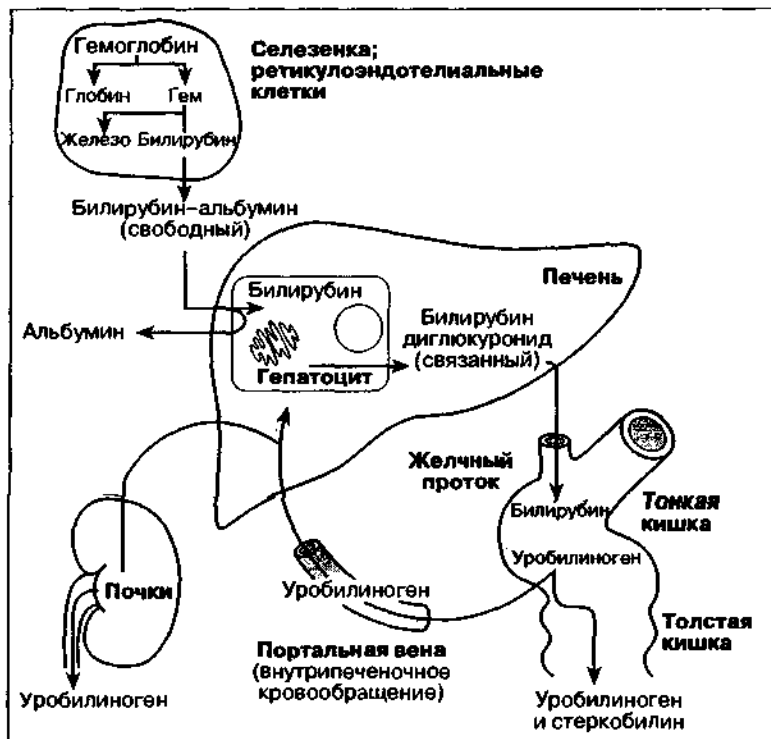


Рис. 5.2. Экскреция билирубина печенью. Связанный с альбумином билирубин поглощается гепатоцитами, конъюгируется в гладком эндоплазматическом ретикулуме и экскретируется через желчные протоки в кишечник, где превращается в уробилиноген. Большая часть уробилиногена в прямой кишке окисляется до уробилина и выделяется с экскрементами. Некоторое количество уробилиногена абсорбируется в тонкой кишке и поступает в систему внутрипеченочного кровообращения; большая часть выводится с желчью, а некоторое количество поступает в системный кровоток и экскретируется с мочой

щается в бесцветный уробилиноген. Некоторое количество уробилиногена всасывается в кишечнике и попадает в портальную кровь. Печень поглощает его не полностью, и небольшое количество уробилиногена попадает в системную циркуляцию и выводится с мочой. Большая часть образующегося в кишечнике уробилиногена окисляется в прямой кишке до коричневого пигмента, уробилина, который экскретируется с фекалиями.

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

В норме присутствующий в плазме билирубин по большей части (примерно 95 %) не конъюгирован, и поскольку он связан с белками, то не фильтруется почечными клубочками и в моче здоровых людей не обнаруживается. Билирубинурия отражает повышение концентрации конъюгированного билирубина в плазме, и это всегда — признак патологии.

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

Биохимические методы оценки функции печени

Билирубин

Гипербилирубинемия необязательно наблюдается у пациентов с заболеваниями печени и не является их исключительным признаком. Напри-

Таблица 5-2. Классификация основных причин желтухи

Предпеченочные	Постпеченочные
Гемолиз Неэффективный эритропоэз	Желчные конкременты Стеноз желчных протоков Карцинома поджелудочной железы или желчных протоков Холангит
Печеночные	
Предмикросомальные: лекарства (например, рифампицин), которые мешают поглощению билирубина	Постмикросомальные: нарушенное выведение: гепатит
Микросомальные: недоношенность гепатит (например, вирусный или ятрогенный) синдром Жильбера синдром Криглера-Найяра	прием лекарств (метилтестостерон, рифампицин и др.) синдром Дабина-Джонсона Внутрипеченочная обструкция: гепатит цирроз инфильтрация (например, лимфома, амилоид) атрезия желчных протоков опухоли внепеченочный сепсис

Примечание. При гепатите метаболизм билирубина может нарушаться на нескольких этапах. Желтуха обычно возникает из-за накопления конъюгированного билирубина.

мер, ее может не быть у больных с хорошо компенсированным циррозом, но она — частый признак карциномы поджелудочной железы на поздних стадиях.

Повышенная концентрация свободного билирубина в крови

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

При гемоллизе гипербилирубинемия возникает вследствие повышенной продукции билирубина, которая превышает способность печени выводить и связывать этот пигмент. Тем не менее большее количество билирубина экскретируется в желчь, возрастает количество уробилиногена, поступающего в печеночный кровоток, и больше уробилиногена выводится с мочой. Результаты лабораторных анализов при гемолитической желтухе представлены в табл. 5-3.

Активность конъюгирующих ферментов печени обычно бывает низкой при рождении, но потом быстро возрастает; отражением этого является пре-

ходящая “физиологическая” желтуха новорожденных. При чрезмерном гемоллизе, как при резус-несовместимости, либо недостаточной активности ферментов, как у недоношенных или при синдроме Криглера-Найяра, повышение концентрации свободного билирубина в плазме может быть весьма значительным. Если содержание билирубина превышает 340 мкмоль/л, поступление билирубина в головной мозг может вызвать его сильное поражение (билирубиновую энцефалопатию).

Таблица 5-3. Результаты лабораторных анализов при гемолитической желтухе

Билирубин плазмы	Свободный билирубин — редко > 100 мкмоль/л, за исключением новорожденных
Ферменты плазмы	Небольшое повышение активности аспаратаминотрансминазы и гидроксibuтиратдегидрогеназы
Гаптоглобины плазмы	Снижены
Уробилиноген мочи	Повышен
Периферическая кровь	Число ретикулоцитов повышено; гемоглобин снижен; возможны признаки гемолиза в мазке крови

Повышенная концентрация связанного билирубина в крови

Это состояние возникает при утечке билирубина в кровотоки либо из гепатоцитов, либо из желчевыводящей системы, когда нормальные пути его экскреции заблокированы. Растворимый в воде конъюгированный билирубин, поступающий в системное кровообращение, экскретируется с мочой, придавая ей насыщенный оранжево-коричневый цвет. При полной обструкции желчных протоков билирубин не поступает в кишечник, уробилин не образуется и цвет фекалий оказывается бледным. Дифференциальная диагностика желтухи на основе определения содержания конъюгированного билирубина рассмотрена на с. 102–105.

Гипербилирубинемия может быть следствием избытка как связанного, так и свободного билирубина. Измерение их концентраций по отдельности может быть полезным при постановке диагноза желтухи новорожденных, когда есть сомнения относительно вклада нарушенного конъюгирования и других аномалий в развитие этого патологического состояния. У взрослых это исследование проводится реже. Если концентрация билирубина в плазме меньше 100 мкмоль/л и другие тесты функции печени дают нормальные результаты, можно предположить, что повышение обусловлено свободной формой пигмента. Чтобы подтвердить это, можно сделать анализ мочи, поскольку при повышении концентрации свободного билирубина в плазме билирубин в моче отсутствует.

Третья фракция билирубина, состоящая из конъюгированного билирубина, ковалентно связанного с альбумином, обнаруживается в плазме пациентов с длительным повышением содержания конъюгированного билирубина в крови. Время полусуществования этого пигмента такое же, как у альбумина. Его персистенция в плазме в период выздоровления после заболевания печени или после устранения обструкции желчевыводящих путей объясняет наличие желтухи при отсутствии билирубинурии.

Ферменты плазмы

К ферментам, которые используют для оценки функции печени, относятся аспарат- и аланин-трансаминазы (их называют еще аминотрансферазами, АсАТ и АлАТ, соответственно), щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтрансфераза (ГГТ). Эти ферменты не являются специфическими по-

казателями нарушения функции печени. Исключение составляет печеночный изофермент ЩФ, а АлАТ более специфична для печени, чем АсАТ.

Повышение трансаминазной активности в плазме свидетельствует о повреждении клеток. У пациентов с гепатитом она может в 20 раз превышать верхний предел нормы (ВПН). При холестазах в плазме повышается активность ЩФ в результате индукции фермента, а также его регургитации из обструктивной билиарной системы в плазму крови. При тяжелой обструктивной желтухе активность ЩФ в плазме может в 10 раз превышать ВПН.

Однако на практике в плазме у пациентов с заболеваниями печени часто возрастает активность обоих ферментов, хотя активность одного из них может преобладать. Так, при первичной холестатической болезни могут отмечаться вторичное поражение гепатоцитов и повышенная активность трансаминаз в плазме, при том что холестаз часто возникает при гепатоцеллюлярной болезни. Повышенная активность ГГТ определяется как при холестазах, так и при поражении гепатоцитов. Активность этого фермента является очень чувствительным, но не специфичным показателем заболевания печени. Таким образом, хотя определенные сочетания активностей ферментов в плазме часто наблюдаются при различных заболеваниях печени, они не являются надежными диагностическими признаками.

Определение активности ферментов в плазме может быть очень полезным, когда надо отслеживать течение заболевания печени после того, как диагноз поставлен. Снижение трансаминазной активности свидетельствует об уменьшении поражения гепатоцитов, а падение активности ЩФ предполагает прекращение холестаза. Однако при быстроразвивающейся недостаточности печени снижение трансаминазной активности способно ввести в заблуждение, поскольку на самом деле может быть следствием полного разрушения паренхимальных клеток.

Другие причины повышения активности в плазме ГГТ, ЩФ и аминотрансфераз рассмотрены в гл. 13.

Белки плазмы

Альбумин синтезируется в печени, и потому его концентрация в плазме отчасти отражает функциональное состояние этого органа. Она снижается при хроническом заболевании печени, но имеет тенденцию оставаться нормальной на ранних ста-

Таблица 5-4. Белки плазмы, имеющие диагностическое значение при болезнях печени

Белок	Патологическое состояние	Изменение концентрации
Альбумин	Хроническая болезнь печени	↓
γ-Глобулины	Цирроз, особенно аутоиммунный	↑
α ₁ -Антитрипсин	Цирроз из-за недостаточности α ₁ -антитрипсина	↓
Церулоплазмин	Болезнь Вильсона	↓
α-Фетопротеин	Первичная гепатоцеллюлярная карцинома	Значительно ↑
Трансферрин	Гемохроматоз	В норме, но насыщение железом достигает 100 %

дях острого гепатита вследствие длительного периода полусуществования альбумина (примерно 20 дней). Существует много других причин развития гипоальбуминемии (с. 236), но нормальная концентрация альбумина в плазме у пациента с хронической болезнью печени означает, что синтез альбумина адекватен, а ее снижение свидетельствует о тяжелом поражении печени.

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

Поликлональное повышение концентрации иммуноглобулинов часто связано с циррозом, особенно если заболевание аутоиммунное, и может сопровождаться нормальным или даже повышенным содержанием общего белка в плазме, несмотря на низкую концентрацию альбумина.

Концентрация IgA в плазме повышается при алкогольном поражении печени, IgG — при аутоиммунном гепатите, IgM — при первичном билиарном циррозе, однако эти изменения неспецифичны. Наиболее полезную диагностическую информацию можно получить при измерении специфических антител: практически у всех больных с первичным билиарным циррозом повышается титр антимитохондриальных антител, а у больных с аутоиммунным гепатитом — антиядерных и антител к клеткам гладкой мускулатуры. Вирусная инфек-

ция диагностируется с помощью определения вирусных антигенов и антител. Диагностически значимые изменения в концентрации других белков плазмы при заболевании печени перечислены в табл. 5-4.

Другие тесты для оценки функции печени

Учитывая несовершенство простых тестов для оценки функции печени, не приходится удивляться тому, что многие тесты разрабатывались с целью достижения более высокой диагностической чувствительности и специфичности. Существуют разнообразные динамические тесты, дающие информацию о массе функционирующих клеток печени, но они используются редко. Их можно рассматривать как аналоги определения клиренса для оценки функции почек, поскольку они основаны на изучении того, как печень метаболизирует или экскретирует вещества-маркеры, для чего определяется либо скорость их удаления из крови, либо скорость образования метаболита. К числу этих тестов относятся определение скорости экскреции бромсульфалеина и индоцианина зеленого и тест на толерантность к галактозе. К более современным динамическим тестам относятся определение продуктов деметилирования ¹⁴C-аминопирина в выдыхаемом воздухе, тест на цитохром P450-зависимое деметилирование, и скорости элиминации галактозы, измерение степени фосфорилирования галактозы. Эти тесты более чувствительные, чем обычно используемые, но для их проведения требуется много времени. Их применяют, в основном, при оценке эффективности новых способов лечения и определении прогноза заболевания. Самая простая современная количественная проба функционального состояния печени — это измерение образования моноэтилглицилсилилидида (МЭГК) после введения болусом лигнокаина. К сожалению, разброс

значений получаемых результатов слишком велик, и тест более информативен при выполнении серийных проб, чем изолированных измерений.

При заболеваниях печени в плазме повышается концентрация желчных кислот, но, хотя этот признак весьма специфичен, его диагностическая чувствительность не выше, чем у других анализов. Определение конъюгатов билирубина в плазме в качестве чувствительного теста функции печени представляется многообещающим, но оно связано с высокими техническими требованиями. То же относится к измерению активности α -изофермента глутатион-S-трансферазы в плазме, которая кажется более чувствительным и органоспецифичным индикатором повреждения печени, чем активность аминотрансфераз.

Заболевания печени

Острый гепатит

К числу инфекционных агентов, вызывающих острый гепатит, относятся в первую очередь вирусы гепатита А и В, а также вирусы гепатита С, D (последний может осложнять гепатит В) и Е, а также многие другие, например вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус. Острый гепатит могут вызывать многие токсины и препараты, включая алкоголь, парацетамол и четыреххлористый углерод.

У больных может быть желтуха, но часто имеет место преджелтушная стадия, для которой характерны анорексия, слабость.

В самом начале острого гепатита билирубин и уробилиноген без труда определяются в моче с помощью индикаторных полосок. Билирубин выделяется с мочой до тех пор, пока его концентрация в плазме повышена. Уробилиноген может исчезнуть из мочи на высоте развития желтухи, когда возникает полный холестаза, при котором билирубин уже не попадает в кишечник. Но когда гепатит излечивается и выделение желчи нормализуется, уробилиноген появляется в моче снова. Эти изменения (табл. 5-5) не имеют практического значения для лечения гепатита, но определение билирубина в моче является простым и ценным диагностическим методом выявления гепатита на преджелтушной стадии болезни.

В большинстве случаев вирусный гепатит излечивается полностью. В тяжелых случаях может развиваться печеночная недостаточность, но в основ-

Таблица 5-5. Биохимические изменения при остром гепатите

Показатель	До желтухи	Во время желтухи
Билирубин плазмы	Норма/↑	↑↑
Активность трансаминаз плазмы	↑↑↑	↑
Активность ЩФ плазмы	Норма	Норма/↑
Билирубин в моче	↑	↑
Уробилиноген в моче	↑	Отсутствует

ном пациенты, пережившие острый период, в конце концов полностью восстанавливаются, и трансаминазная активность у них за 10–12 нед. снижается до нормы. В некоторых случаях инфицирования вирусами гепатита В и С аминотрансферазная активность остается повышенной, антигенемия сохраняется и заболевание переходит в хроническую форму. Инфицирование вирусом гепатита А никогда не приводит к хроническому заболеванию.

История болезни 5.1

У 20-летнего студента появились симптомы гриппа, сопровождающиеся потерей аппетита, тошнотой и болями в правом подреберье. При обследовании печень пальпировалась и была болезненной. Через 2 дня развилась желтуха, моча стала более темной, а стул бледным.

Лабораторные данные

	При госпитализации	Через неделю
Сыворотка:		
билирубин	38 мкмоль/л	230 мкмоль/л
альбумин	40 г/л	38 г/л
АсАТ	450 МЕ/л	365 МЕ/л
ЩФ	70 МЕ/л	150 МЕ/л
ГГТ	60 МЕ/л	135 МЕ/л
Моча:		
билирубин	положительная	положительная
уробилиноген	положительная	отрицательная

Комментарии

Результаты анализов, выполненных при госпитализации, характерны для ранней стадии гепатита с повышенной трансаминазной активностью, отражающей повреждение гепатоцитов. Обычно это предшествует росту концентрации билирубина и развитию желтухи. Нарушение секреции печенью конъюгированного билирубина и поглощения уробилиногена

из портальной крови вызывает экскрецию этих веществ с мочой.

Анализы, выполненные через неделю, показывают, что содержание билирубина в сыворотке, как и следовало ожидать, повысилось, а активность АсАТ упала, поскольку период максимального повреждения гепатоцитов прошел. Для этого этапа обычным является повышение активности ЩФ, которое, как правило, не превышает ВПН более чем в 3 раза. При гепатите билирубин присутствует в плазме как в конъюгированной, так и в свободной неконъюгированной форме, но первая преобладает. Конъюгированный билирубин выводится с мочой, а бледный цвет экскрементов соответствует сниженной экскреции желчи. В данном остром случае концентрация альбумина в сыворотке осталась на нормальном уровне.

Хронический гепатит

Хронический гепатит определяется как воспаление печени, которое без улучшения сохраняется в течение полугода. Его причинами могут быть аутоиммунное поражение печени, хроническое инфицирование вирусами гепатита В и С, прием алкоголя, лекарств и наркотиков.

Аутоиммунный гепатит (раньше назывался хроническим активным гепатитом) обычно наблюдается у молодых женщин, хотя им могут страдать люди любого возраста и пола. Иногда он протекает остро. Этиология заболевания неизвестна, хотя установлена его четкая связь с другими аутоиммунными заболеваниями. В сыворотке крови часто обнаруживаются в высоких титрах антитела (антиядерные и к клеткам гладкой мускулатуры). Наличие антител к клеткам печени и почек считается характерной чертой аутоиммунного гепатита у детей. Активность аминотрансфераз в плазме обычно при данном заболевании повышена, но показатели других функциональных проб печени остаются в пределах нормы до момента развития цирроза печени. При естественном течении аутоиммунный гепатит неизбежно приводит к циррозу, но нередко его удается предотвратить назначением иммуносупрессивных препаратов (азатиоприна, кортикостероидов) в начальной стадии заболевания.

Острая печеночная недостаточность

Данным термином обозначают несколько клинических синдромов тяжелой дисфункции печени и энцефалопатию, развивающиеся в течение 6 ме-

сяцев с момента появления первых признаков заболевания. В настоящее время его используют вместо термина "фульминантная (молниеносная) печеночная недостаточность".

Острая печеночная недостаточность может быть сверхострой (энцефалопатия развивается в течение 7 дней после появления желтухи), острой (8–28 дней) или подострой (желтуха сохраняется 4–12 недель до момента возникновения энцефалопатии). Данное состояние встречается редко, а его основными причинами являются прием (отравление) парацетамола и гепатит. Повреждение печени обычно обратимо вследствие высокой регенеративной способности данного органа, но метаболические расстройства очень тяжелые и прогноз неблагоприятный. При острой печеночной недостаточности нередко развивается почечная недостаточность.

Метаболические проявления заболевания включают гипонатриемию, гипокальциемию и гипогликемию. Нарушается также гомеостаз ионов водорода. Отмечается развитие лактат-ацидоза из-за нарушения утилизации лактата в процессе глюконеогенеза, однако его может маскировать респираторный алкалоз, обусловленный стимуляцией дыхательного центра токсинами. Генерализованное угнетение ствола мозга может вызвать остановку дыхания. В некоторых случаях (но редко при отравлении парацетамолом) преобладает метаболический алкалоз: частично это обусловлено почечными потерями калия вследствие уменьшения содержания калия в клетках и вторичного альдостеронизма, а частично из-за накопления в крови оснований, например аммония.

Несмотря на сопутствующее развитие почечной недостаточности содержание мочевины в крови *низкое, что свидетельствует о падении синтетической функции печени*. Более показательным тестом функции почек является определение концентрации креатинина, по которой можно судить о необходимости проведения больному гемодиализа. Протомбиновое время обычно значительно увеличено из-за нарушения синтеза печенью факторов свертывания, а кровотечения становятся серьезной клинической проблемой.

Лечение

Лечение включает поддержание основных жизненных функций и коррекцию метаболических расстройств. При нарушении внешнего дыхания проводится искусственная вентиляция легких, а при почечной недостаточности — гемодиализ. Необходимо тесное взаимодействие между клиницистами и спе-

циалистами лаборатории. В настоящее время только отдельным пациентам доступно проведение процедур по замещению функции печени, а в тяжелых случаях должна рассматриваться возможность пересадки печени. Как и при циррозе, риск неблагоприятного исхода трансплантации должен определяться с применением достоверных прогностических тестов. Разработано несколько прогностических шкал, в которых используется протромбиновое время (которое увеличено), тяжесть ацидоза, концентрация в крови фактора V (снижена), величина отношения факторов V и VII (также снижена).

Цирроз

Причины цирроза включают хроническое злоупотребление алкоголем, аутоиммунные заболевания, персистенцию вируса гепатита В или С и различные врожденные нарушения, например болезнь Вильсона, гемохроматоз и недостаточность α_1 -антитрипсина.

Вследствие огромного функционального резерва печени метаболические и клинические аномалии могут не проявляться вплоть до поздних стадий заболевания, и все это время цирроз называется "компенсированным". Для диагностики доклинических форм цирроза надежных и простых биохимических методов нет. Потенциально для этого подходят динамические тесты функции печени (с. 97), но для их проведения требуется много времени, и они не используются в обычных клинических условиях.

История болезни 5.2

Женщина средних лет, работающая в баре, была доставлена в больницу после приступа кровавой рвоты. Эндоскопия показала наличие варикозных поражений пищевода. Единственным биохимическим отклонением от нормы была повышенная активность ГГТ (245 МЕ/л).

Лабораторные данные

Сыворотка:	альбумин	25 г/л
	билирубин	260 мкмоль/л
	ЩФ	315 МЕ/л
	АсАТ	134 МЕ/л
	ГГТ	360 МЕ/л

Варикоз был подвергнут склеротерапии, и больше кровотечений не наблюдалось. Пациентке предложили воздерживаться от приема алкоголя. Через год

она снова была госпитализирована с желтухой, сонливостью и клиническими признаками хронического заболевания печени.

Комментарии

Пациентка продолжала принимать алкоголь, что привело к поражению печени и нарушению ее функции. Содержание альбумина в сыворотке снизилось, содержание билирубина повысилось, а изменения активности ферментов соответствовали циррозу и активному процессу повреждения клеток печени. Протромбиновое время увеличилось.

При хроническом заболевании печени ее декомпенсация может быть спровоцирована сепсисом, кишечным кровоизлиянием (например, из варикозно расширенных вен, эрозий и изъязвлений), а также разными лекарственными препаратами, включая диуретики. Диуретики могут назначаться для лечения асцита, обычного признака хронической болезни печени, но их надо применять с большой осторожностью. Патогенез асцита сложен. Портальная гипертензия вследствие обструкции печеночных вен вызывает расширение спланхических артерий. Это приводит к недостаточности артериального кровообращения и задержке натрия и воды. Возникновение асцита обусловлено также гипоальбуминемией.

История болезни 5.3

У женщины, 40 лет, выявлена желтуха. В анамнезе не значатся контакты по гепатиту, недавние выезды за границу, инъекции или переливания крови. Больная не употребляет алкоголь. В прошлом она была здорова, но в последние 18 мес страдала от усиливающегося зуда.

Лабораторные данные

Сыворотка:	общий белок	85 г/л
	альбумин	28 г/л
	билирубин	340 мкмоль/л
	ЩФ	522 МЕ/л
	АсАТ	98 МЕ/л
	ГГТ	242 МЕ/л

Комментарии

Очень высокая активность щелочной фосфатазы указывает на холестатическую желтуху; низкая концентрация альбумина соответствует хроническому

заболеванию печени. Ключ к диагнозу дает высокое содержание общего белка, означающее, что концентрация глобулинов в сыворотке равна 57 г/л. Такое часто наблюдается при аутоиммунном заболевании печени. Дальнейшие исследования выявили высокий титр антимитохондриальных антител, характерный для первичного билиарного цирроза. Этот диагноз был подтвержден гистологически после проведения чрескожной биопсии печени.

Зуд при хронических заболеваниях печени обусловлен накоплением желчных солей. Определение солей желчных кислот в плазме было предложено в качестве чувствительного теста функции гепатоцитов, но этот метод не нашел широкого применения в клинической практике.

Определение проколлагена типа III в плазме может быть полезным для отслеживания развития фиброза, одного из основных патологических процессов при циррозе, особенно если он имеет алкогольное происхождение. Этот пептид образуется в процессе синтеза коллагена, но его концентрация в плазме может возрастать также и при воспалении и некрозе.

Декомпенсированный цирроз и тяжелая форма острого гепатита часто сопровождаются энцефалопатией, характеризующейся нарушениями сознания и высшей нервной деятельности. К развитию энцефалопатии имеют отношение аммиак, который накапливается при нарушении синтеза мочевины, и ложные нейротрансмиттеры, такие как октопамин и β -фенилэтаноламин. Эти ложные нейротрансмиттеры образуются, соответственно, из аминокислот тирозина и фенилаланина при их бактериальном декарбоксилировании в кишечнике и в норме подвергаются детоксикации в печени.

Лечение энцефалопатий печеночного происхождения включает терапевтические воздействия на любые провоцирующие факторы (например, желудочно-кишечные кровотечения), ограничение поступления белков с пищей и использование рвотных и слабительных (например, лактулозы) для освобождения нижних отделов кишечника от азотсодержащих материалов. Неомицин, не всасывающийся антибиотик, назначается для стерилизации кишечника с целью снижения продукции токсинов бактериями. При этом важно поддерживать достаточную калорийность питания и баланс жидкости и электролитов в организме. При наличии асцита поступление натрия в организм должно быть ограничено.

Признанным осложнением хронического заболевания печени, особенно поздней стадии алкогольного цирроза, является почечная недостаточность. Она может принимать форму острого некроза канальцев, как при кровоизлияниях или инфекциях, но чаще бывает функциональной. Это значит, что гистологически почки остаются нормальными, функция канальцев не нарушена, а моча концентрирована и содержит мало натрия. Но при этом увеличение объема внеклеточной жидкости не приносит пользы. Этот "гепаторенальный синдром" может возникать спонтанно или провоцироваться потерей жидкости (понос, неправильное применение диуретиков). Он плохо поддается лечению и сопровождается прогрессирующей азотемией, задержкой жидкости и сильной гипотензией, но смерть обычно наступает от недостаточности печени, а не почек. Патогенез этого состояния не вполне понятен: возможно, что почечная вазоконстрикция вторична по отношению к недостаточному объему крови в системной циркуляции.

Для пациентов с хроническими заболеваниями печени обычны эндокринные нарушения. Самым очевидным из них является феминизация мужчин, проявляющаяся в гинекомастии, импотенции, снижении волосатости тела, атрофии семенников и т. д. Эти изменения связаны как с нарушением метаболизма андрогенов и эстрогенов, так и с повышением концентрации в плазме глобулина, связывающего половые гормоны (с. 178).

Цирроз печени — необратимое состояние. При возможности следует предпринять попытку лечить причину, вызвавшую цирроз. Специфические осложнения, включая асцит, кровотечение (например, из варикозных расширений в пищеводе вследствие портальной гипертензии) и мальабсорбцию, тоже должны лечиться. Причинами смерти при циррозе печени бывают энцефалопатия печеночного происхождения, не поддающиеся контролю кровотечения и сепсис.

Применение трансплантации печени как способа лечения цирроза вызвало потребность в точных прогностических тестах. Было предложено несколько прогностических индексов, основанных на комбинации клинических признаков и результатов биохимических тестов, таких как концентрация альбумина и билирубина в плазме. К хирургическому вмешательству не следует прибегать до тех пор, пока кратковременный прогноз остается благоприятным, но и оттягивать операцию до предсмертного состояния тоже не стоит.

Алкоголь и печень

Распространенной причиной заболевания печени является алкоголь. Существуют три категории заболеваний, обусловленных приемом алкоголя. При злоупотреблении алкоголем в печени часто накапливается жир, что может вызвать бессимптомное увеличение печени, сопровождающееся умеренным повышением трансаминазной активности в плазме и более выраженным увеличением активности ГГТ, но концентрация билирубина остается нормальной. Явный алкогольный гепатит часто развивается после обильной выпивки у пациентов, длительное время злоупотребляющих алкоголем. Кроме того, хроническое употребление алкоголя является обычной причиной цирроза. Риск возникновения цирроза выше у женщин, хотя он нечасто встречается даже у много пьющих людей: только у 10–20 % хронических алкоголиков развивается цирроз. Самый важный аспект лечения таких заболеваний, помимо обычной поддерживающей терапии и лечения любых осложнений, состоит в том, чтобы убедить пациента в необходимости полного отказа от приема алкоголя. Если это удается, алкогольный цирроз имеет более благоприятный прогноз, чем другие формы цирроза. Другие аспекты токсичности алкоголя рассмотрены в гл. 20.

История болезни 5.4

Пожилая женщина обратилась к врачу с жалобами на снижение массы тела и запор. Она потеряла примерно 8 кг за 2 мес, и у нее совершенно пропал аппетит. Прежде стул у нее был ежедневным, но в последнее время интервалы стали достигать нескольких дней, и стул стал очень скудным. При обследовании установлены анемия и очевидное истощение. Печень увеличена, с неровными краями, в правой подвздошной ямке прощупывалась опухоль.

Лабораторные данные

Сыворотка: альбумин	30 г/л
ЩФ	314 МЕ/л
билирубин, АсАТ и ГГТ	в норме

Кровь в стуле — положительный анализ

Комментарий

Повышение активности ЩФ в сыворотке у пациента с карциномой может быть следствием метастазов в кость или печень. Если источник фермента не ясен по клиническим признакам, его обычно можно определить, ис-

следовав изоферментный спектр. При метастазах в печени часто наблюдается повышение концентрации билирубина в плазме, если только метастазами не поражены лимфатические узлы, примыкающие к портальной вене, и не создается обструкция основных желчных протоков. Хотя метастазы опухоли в печени могут вызывать обструкцию мелких желчных протоков, которая проявляется повышением активности ЩФ, выделяющийся в кровь билирубин может поглощаться и экскретироваться не пораженными опухолью участками печени. Поэтому повышение концентрации билирубина в плазме невелико или отсутствует.

Для злокачественных заболеваний обычным признаком является гипоальбуминемия, и причин ее развития, как правило, несколько. Это может быть плохое питание, усиленный катаболизм (раковая кахексия), замещение нормальной ткани печени опухолью.

Карцинома слепой кишки обычно никак не проявляет себя клинически, пока не начнется ее интенсивное метастазирование.

Опухоли и инфильтрации

Печень — обычное место возникновения метастазов злокачественных опухолей. В западных странах первичные опухоли печени редки, но в других географических регионах они встречаются довольно часто. Первичные опухоли связаны с циррозом, персистенцией серологических маркеров гепатита В и С и с действием различных канцерогенов, включая афлатоксины. При постановке диагноза первичной гепатоцеллюлярной карциномы у 70 % пациентов обнаруживается повышенная концентрация α -фетопротеина в плазме. Этот белок можно считать ценным маркером таких опухолей, хотя его концентрация может возрастать, обычно в меньшей степени, при остром и хроническом гепатите и при циррозе. Инфильтративные состояния, сказывающиеся на функции печени, включают лимфомы и амилоидозы. У пациентов с такими заболеваниями и опухолями печени часто отсутствует желтуха. Единственным биохимическим отклонением может быть повышенная активность ЩФ в плазме крови.

Исследования при желтухе

У взрослых желтуха, обусловленная неконъюгированной гипербилирубинемией, обычно выражена незначительно. Основные причины ее возникновения — это синдром Жильбера, гемолиз и нарушение обратного захвата билирубина печенью неко-



Рис. 5.3. Процедуры исследования холестатической желтухи. ЭРХП — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ЧТХ — чрескожная транспеченочная холангиография (менее предпочтительна) (* например, боль в области желчного пузыря)

торыми лекарственными препаратами. Другие функциональные пробы печени при этом состоянии нормальные, билирубин в моче отсутствует.

Вне зависимости от типа печеночной патологии главной причиной гипербилирубинемии является нарушение экскреции билирубина, хотя не исключены снижение его захвата и конъюгации. Билирубин, который накапливается в печени, конъюгируется. Дифференциальная диагностика желтухи, обусловленной неконъюгированной гипербилирубинемией включает гепатитинтра- и внепеченочный холестаз — обструкция потока желчи из желчного пузыря в кишечник (табл. 5-2). Ценную диагностическую информацию можно получить при сборе анамнеза и проведении физикального обследования. Биохимические тесты также дают много полезных данных. Например, наличие высокой активности аминотрансфераз в плазме свидетельствует о гепатоцеллюлярном повреждении, а очень высокая активность ЩФ — признак холестаза. Необходимо проводить серологические исследования для выявления антител и вирусной инфекции.

Одни лишь биохимические анализы редко дают возможность надежно различить вне- и внутрипеченочный холестаз. Другие полезные диагностические методы исследования пациентов с холестазом включают ультразвуковое сканирование, изотопную визуализацию, гистологическое исследование ткани, полученной с помощью чрескожной биопсии, и специальные радиологические исследо-

вания, такие как чрескожная или ретроградная холангиография (рис. 5.3), компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование.

Холестаз, приводящий к возникновению желтухи, — известное осложнение парентерального питания, сведения о котором представлены в гл. 20.

Наследственные нарушения метаболизма билирубина

Известны четыре заболевания, при которых желтуха вызывается наследственными нарушениями метаболизма билирубина — синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора. Их характеристики представлены в табл. 5-6. Синдром Жильбера встречается у 2–5% населения, остальные очень редки.

При синдроме Жильбера желтуха обычно бывает слабой и возникает время от времени, часто — после инфекционных заболеваний или периодов плохого питания. Возможно, так происходит из-за того, что голодание снижает содержание УДФ-глюкуроновой кислоты в печени, или вследствие конкуренции свободных жирных кислот с билирубином за связывание с альбумином и поглощение клетками печени. При этом синдроме могут наблюдаться легкое недомогание и болезненность печени при надавливании, но других физикальных признаков нет. Печень в гистологическом отношении нормальна, и осложнений это заболевание не имеет.

Таблица 5-6. Наследственные нарушения метаболизма билирубина

Синдром	Дефект	Клинические проявления
Жильбера	Сниженная конъюгация, в некоторых случаях сниженное поглощение билирубина (аутосомно-доминантный?)	Легкая флюктуирующая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином, которая усиливается при голодании Биопсия нормальная Продолжительность жизни нормальная
Криглера-Найяра	Тип 1 (аутосомно-рецессивный) — отсутствие конъюгирующего фермента Тип 2 (аутосомно-доминантный) — частичная недостаточность конъюгирующего фермента	Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином Ранняя смерть из-за ядерной желтухи ¹ Частичная реакция на фототерапию, но не на фенобарбитал Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином; хорошо поддается фототерапии и лечению фенобарбиталом Больные часто доживают до зрелого возраста
Дабина-Джонсона	Сниженная экскреция билирубина печенью (аутосомно-рецессивный)	Легкая флюктуирующая гипербилирубинемия, обусловленная конъюгированным билирубином Отложение пигмента (меланина) в печени Повышенное отношение копропорфиринов I/III в моче Билирубинурия Нормальная продолжительность жизни
Ротора	Неизвестен (аутосомно-рецессивный)	Сходны с наблюдаемыми при синдроме Дабина-Джонсона, но пигментация печени отсутствует

Примечание. Точная природа метаболического дефекта при синдроме Дабина-Джонсона неизвестна.

¹ Билирубиновая энцефалопатия.

История болезни 5.5

Пенсионер, работавший ранее в баре, обратился к семейному врачу с жалобами на продолжающиеся 3 мес боли в надчревной области, отдающие в спину и не связанные с принятием пищи. Ему были прописаны антациды, но через месяц он снова обратился к врачу с жалобами на усиление болей и снижение массы тела. В последнюю неделю его моча стала темной, а кал обесцветился. При обследовании никаких аномалий, кроме желтухи и признаков похудания, выявлено не было.

Лабораторные данные

Сыворотка: общий белок	72 г/л
альбумин	40 г/л
билирубин	380 мкмоль/л
ЩФ	510 МЕ/л
АсАТ	80 МЕ/л
ГГТ	115 МЕ/л

Ультразвуковое исследование показало расширение желчных протоков.

Нагрузка сульфатом бария и последующее исследование выявили вдавливание второго сегмента двенадцатиперстной кишки образованием, которое было определено как карцинома головки поджелудочной железы.

Результаты компьютерной томографии брюшной полости также свидетельствовали о наличии опухоли поджелудочной железы, что было подтверждено при лапаротомии.

Комментарии

Результаты биохимических анализов свидетельствуют, с одной стороны, о связи желтухи с обструкцией желчевыводящих путей, а с другой стороны, против заболевания печени, хотя не исключают такой возможности. Клинические симптомы определенно указывают на карциному головки поджелудочной железы, пережимающую общий желчный проток в месте его впадения в двенадцатиперстную кишку. Однако результаты биохимических анализов, хотя и согласуются с таким диагнозом, могут быть обусловлены либо наличием камня, закупоривающего общий желчный проток, либо метастазирующей опухолью, захватывающей лимфатические узлы в воротах печени, либо внутрипеченочным холестазом.

Карцинома поджелудочной железы часто проявляется болями и холестатической желтухой. Концентрация в плазме маркера опухоли СА19-9 с. 323, как правило, повышена, но к моменту диагностирования карциномы она обычно находится в стадии, при которой лечение обычно неэффективно.

История болезни 5.6

Пожилой мужчина госпитализирован с острой абдоминальной болью. По клиническим признакам был определен генерализованный перитонит, а рентгенография выявила прободение внутренних органов. При лапаротомии обнаружен разрыв дивертикула сигмовидной ободочной кишки. Брюшная полость была промыта, после чего выполнена колостомия. Через 3 сут состояние пациента все еще было очень тяжелым. Несмотря на адекватное возмещение жидкости и применение инотропных препаратов, у него развилась гипотензия. Из раны сочились выделения. Наблюдалась легкая желтуха.

Лабораторные данные

Сыворотка:	билирубин	84 мкмоль/л
	АсАТ	124 МЕ/л
	ЩФ	152 МЕ/л

Комментарии

Послеоперационная желтуха является обычной клинической проблемой. К числу ее причин относятся:

- возросшее образование билирубина, например из-за гемолиза перелитой консервированной крови или рассасывания гематом;
- повреждение гепатоцитов, например из-за применения лекарственных препаратов, шока или гепатита, занесенного с перелитой кровью или возникшего случайно;
- внутрипеченочный холестаза, например вследствие сепсиса;
- внепеченочная обструкция, например из-за камней в желчных протоках или повреждения протоков во время операции.

Послеоперационная желтуха часто обусловлена многими факторами, как у данного пациента, у которого отмечались гипотензия и сепсис. Повышенная активность ЩФ соответствует холестазу, но увеличенная трансаминазная активность может быть результатом повреждения других тканей, помимо печени. Причины развития холестазы при сепсисе не ясны. Свою роль здесь могут играть нарушения секреторной способности печени, обструкция желчных протоков из-за набухания клеток Купфера и изменения состава желчи.

концентрации билирубина в плазме на 20 мкмоль/л в ответ на поступление 400 ккал с пищей в течение 48 ч или на введение никотиновой кислоты (50 мг внутривенно в течение 30 с, с последующим отбором крови для анализа каждые полчаса в течение 2 ч и еще ежедневно в течение 3 ч).

История болезни 5.7

У студента-медика, выздоровевшего после гриппа, была замечена легкая желтуха. Обеспокоенный возможностью гепатита, он сдал кровь на биохимический анализ.

Лабораторные данные

Сыворотка:	билирубин	60 мкмоль/л
	ЩФ	7,4 МЕ/л
	АсАТ	35 МЕ/л
	гемоглобин	160 г/л
	ретикулоциты	1 %
Моча:	билирубин	отсутствует

Комментарии

Отсутствие билирубина в моче указывает на то, что его избыток в сыворотке обусловлен свободной формой. Признаки повреждения гепатоцитов не найдены, а нормальное содержание гемоглобина и ретикулоцитов свидетельствует о том, что причиной повышения концентрации билирубина не может быть гемолиз. Методом исключения диагностирован синдром Жильбера.

При этом заболевании снижена активность УДФ-глюкуронилтрансферазы (фермента, который катализирует конъюгацию билирубина) и часто нарушено поглощение билирубина клетками печени. В случаях, когда можно проследить семейный анамнез, наследование оказывается моногенным, аутосомно-доминантным.

Изолированные аномалии "печеночных" ферментов

С широким использованием определения биохимического профиля, аномалии активности печеночных ферментов все чаще обнаруживаются случайно, когда отсутствуют клинические признаки поражения гепатобилиарной системы. Изолированное повышение активности ЩФ обычно связано с патологией костей, а если име-

При подозрении на синдром Жильбера диагноз следует подтвердить и документировать, чтобы избежать ненужных обследований в будущем. Характерным признаком синдрома является повышение

ется заболевание печени, то возрастает активность ГГТ, что требует проведения дальнейших исследований. Повышение активности только ГГТ обусловлено, как правило, индукцией фермента алкоголем или лекарствами, а не заболеванием печени. Изолированное увеличение активности аминотрансфераз — это весьма распространенное явление, которое свидетельствует иногда о клинически “немом” гепатите, но наиболее часто оно вызвано жировой инфильтрацией печени при ожирении.

Редкие заболевания печени

Болезнь Вильсона является наследственным нарушением (аутосомно-рецессивным) метаболизма меди, которое характеризуется сниженной экскрецией меди с желчью и снижением включения меди в белок плазмы — церулоплазмин. Медь откладывается в печени, базальных ганглиях головного мозга и роговице глаз. Болезнь проявляется либо в детстве как быстро развивающийся гепатит, который во многих случаях сопровождается гемолизом и нарушением функции почечных канальцев, либо в молодом возрасте как цирроз или болезнь базальных ганглиев (например, дизартрия, тремор и хорееподобные движения).

Биохимическими признаками болезни Вильсона являются снижение концентрации церулоплазмينا в плазме, уменьшение содержания меди в плазме до нижней границы нормы или еще ниже (в сочетании с возрастанием ее связывания альбумином) и усиление экскреции меди с мочой. Снижение содержания церулоплазмينا не уникально для болезни Вильсона и может происходить при хроническом гепатите и недостаточном питании. Главным диагностическим тестом является определение высокого содержания меди в ткани печени, полученной при биопсии. Усиленное отложение меди в печени происходит, хотя и в меньшей степени, при первичном билиарном циррозе и атрезии желчных протоков у новорожденных, но эти состояния имеют свои отличительные признаки.

Болезнь Вильсона лечат пеницилламином, который образует хелатные комплексы с медью и увеличивает ее выведение с мочой. В хронических случаях эта мера часто останавливает прогрессирование болезни. Прогноз фульминантного гепатита неблагоприятный, но в некоторых случаях успех приносит трансплантация печени. Поскольку генетический дефект при болезни Вильсона проявляет

себя только в печени, трансплантация избавляет от этого недуга полностью.

Гемохроматоз (с. 310) — наследственное нарушение, характеризующееся избыточным поглощением железа в кишечнике и отложением его в тканях многих органов, в том числе печени.

Недостаточность α_1 -антитрипсина (с. 238) — наследственное состояние, которое характеризуется либо отсутствием данного белка в плазме, либо наличием дефектного белка, и является еще одной редкой причиной возникновения цирроза.

Трансплантация печени

В настоящее время для лечения тяжелых и необратимых заболеваний печени все больше используют трансплантацию печени. Возможности получения донорской печени крайне ограничены, и поэтому особое значение приобретает отбор реципиентов. Основными осложнениями трансплантации являются немедленное прекращение функции печени, инфекция и отторжение. О развитии осложнений могут свидетельствовать измерение трансаминазной активности в плазме и результаты других тестов функции печени, диагноз же обычно ставится на основании биопсии и различных методов визуализации. Мониторинг иммуносупрессивного лечения циклоспорином описан в гл. 19.

Желчные камни

Желчные камни состоят преимущественно из холестерина в различных пропорциях с билирубином и солями кальция. В желчи холестерин находится в растворенном состоянии благодаря поверхностно-активным свойствам желчных кислот и лецитина. Изменения в соотношении названных компонентов могут спровоцировать образование желчных камней, но при этом могут играть роль и другие факторы. Камни, состоящие главным образом из диглюкуронида билирубина, могут образовываться у пациентов с хронической гемолитической анемией.

Желчные камни могут не проявлять себя клинически. Но они нередко вызывают желчные колики и обструкцию желчных протоков и predisполагают к развитию холецистита, холангита и панкреатита. При лечении этих заболеваний определенное значение могут иметь биохимические тесты, но анализ желчных камней не представляет ценности ни для диагностики, ни для хирургического лечения больных, страдающих от их наличия.

Болезни печени у детей

Желтуха практически всегда имеется у новорожденных и часто она физиологическая (см. гл. 21), обусловленная повышенным содержанием в крови неконъюгированного билирубина. Как правило, желтуха новорожденных сохраняется не больше двух недель с момента рождения. Рекомендуется проводить изолированное измерение конъюгированного билирубина. Если более 25 % билирубина в плазме конъюгировано, то необходимо исключить заболевание печени. Клиническими признаками патологии печени являются светлый кал и темная моча, гематомы и кровотечения, гепатомегалия, замедленное развитие и (редко) дисморфизм. К причинам возникновения конъюгированной гипербилирубинемии в младенческом возрасте относятся неонатальный гепатит (вследствие внутриматочного инфицирования цитомегаловирусом, вирусом краснухи, токсоплазмой или перинатального инфицирования вирусом простого герпеса), аномалия билиарной системы (атрезия протоков, кисты холедоха) и метаболические нарушения (недостаточность α_1 -антитрипсина, тирозинемия I типа, кистозный фиброз — муковисцидоз и т. п.).

После неонатального периода патология печени обусловлена преимущественно вирусным гепатитом, аутоиммунными процессами или метаболическими нарушениями. В отличие от младенцев у более старших детей заболевания печени могут протекать без желтухи.

Лекарства и печень

Печень играет центральную роль в метаболизме многих лекарственных препаратов, превращая их в полярные водорастворимые соединения, которые могут выводиться с желчью и мочой. Ферменты, участвующие в этих процессах, локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Метаболизм обычно включает два типа реакций: метаболизм 1-й фазы, например окисление и деметилирование ферментами, сцепленными с цитохромом P450; и метаболизм 2-й фазы, при котором метаболиты 1-й фазы конъюгируются с полярными молекулами, например глутатионом или глюконовой кислотой.

Повреждение клеток печени лекарствами можно предсказать, когда скорость образования токсичного метаболита в реакции 1-й фазы превышает возможность его детоксикации в реакции 2-й фазы, как это имеет место при передозировке

парацетамола. Однако многие лекарства оказывают токсическое действие, даже когда применяются в терапевтических дозах (табл. 5-7). Такая реакция (идиосинкразическая гепатотоксичность) непредсказуема, она не зависит от введенной дозы препарата. Некоторые идиосинкразические реакции на лекарства, например поражение печени галотаном, имеют иммунную основу: связывание метаболита с белком клеток печени меняет его антигенные свойства и провоцирует иммунный ответ.

Применение некоторых лекарств сопровождается развитием холестаза. Это может быть идиосинкразической реакцией, как в случае хлорпромазина, но часто происходит повреждение клеток печени. Другие препараты, например 17 α -алкиламиды стероиды, включающие некоторые анаболические стероиды, при введении в высоких дозах вызывают холестаз, не сопровождающийся повреждением гепатоцитов.

В результате идиосинкразических реакций довольно часто возникает незначительная дисфункция печени, а случаи выраженной гепатотоксичности, к счастью, редки. Простые тесты, позволяющие

Таблица 5-7. Некоторые лекарства, способные вызывать заболевания печени

Дозозависимая гепатотоксичность

Парацетамол (при передозировке)
Салицилаты (только высокие дозы)
Тетрациклины (только высокие дозы)
Азатиоприн
Метотрексат

Идиосинкразическая гепатотоксичность

Изониазид¹
Галотан
Метил-ДОФА¹
Рифампицин
Дантролен¹
Нитрофурантоин¹

Дозозависимый холестаз

Метилтестостерон

Идиосинкразический холестатический гепатит

Хлорпромазин
Эстолат эритромицина
Хлорпропамид
Толбутамид

¹ Может развиваться хронический гепатит. Рифампицин также нарушает поглощение и экскрецию билирубина и индуцирует в печени ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов.

Таблица 5-8. Комбинации результатов простых тестов оценки функции печени при разных заболеваниях печени

Состояние Тест	Острый гепатит	Хронический активный гепатит	Хронический устойчивый гепатит	Цирроз	Холестаз	Опухоли и инфильтраты
Билирубин	N-↑↑	N-↑	N	N-↑	↑-↑↑	N
Трансаминазы	↑↑↑	↑↑	↑	N-↑	N-↑	N-↑
Щелочная фосфатаза	N-↑	N ²	N	N-↑↑	↑↑↑	↑↑
Альбумин	N	N-↓	N	N-↓	N	N-↓
γ-Глобулины	N	↑	↑	↑	N	N
Протромби- новое время	N-↑ ¹	N-↑	N	N-↑ ¹	N-↑ ³	N

Примечание. Степень изменений зависит от тяжести поражения печени и его влияния на функцию печени.

¹ Не корректируется парентеральным введением витамина К.

² Корректируется парентеральным введением витамина К.

³ Может увеличиваться при наличии цирроза.

оценивать функцию печени и ее повреждение, особенно важны для определения гепатотоксичности новых лекарственных препаратов.

Другие неблагоприятные эффекты лекарств на печень включают: развитие фиброза и цирроза (особенно при приеме метотрексата), образование гранул, поражение сосудов и возникновение опухолей.

Заключение

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

Вследствие значительного функционального резерва печени результаты биохимических тестов не являются достаточно чувствительными показателями ее функции, хотя часто могут быть высокочувствительными индикаторами повреждения печени. Результаты биохимических анализов нередко указывают на природу болезни печени (табл. 5-8) и гораздо реже дают основания для постановки специфического диагноза.

Из биохимических анализов наиболее часто измеряются концентрации билирубина и альбумина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и трансаминаз в плазме крови.

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

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

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

Электрофорез белков сыворотки не играет роли в исследованиях заболеваний печени; определение иммуноглобулинов плазмы имеет ограниченное значение, но серологические тесты на специфические аутоантитела представляют ценность для дифференциальной диагностики хронических заболеваний печени. К числу других анализов, способных помочь в постановке диагноза специфических за-

болеваний печени, относятся определение α -фетопротеина (рак печени), α_1 -антитрипсина (недостаточность α_1 -антитрипсина), меди и церулоплазмينا (болезнь Вильсона).

Биохимические тесты, которые отражают повреждение и функциональное состояние печени, в целом относятся к числу недорогих и простых, однако часто они не позволяют поставить точный диагноз. Их значение велико в тех случаях, когда надо отслеживать течение уже диагностированного заболевания и реакции пациента на проводимое лечение.

Введение

Переваривание и всасывание пищи — сложный процесс, зависящий от совместной деятельности органов пищеварительной системы. В ходе этого процесса пища смешивается с различными пищеварительными соками, содержащими ферменты и коферменты, и разлагается на небольшие молекулы, которые всасываются кишечным эпителием. Сложные углеводы типа крахмала превращаются в моно- и дисахариды. Последние подвергаются дальнейшему гидролизу под действием дисахаридаз (например, лактазы) кишечного ворсинчатого эпителия; образующиеся моносахариды всасываются в кишечнике. Белки разлагаются под действием протеаз (секретируемых в виде неактивных предшественников) и пептидаз до олигопептидов и аминокислот. Всасывание жиров представляет собой сложный процесс, включающий механическое перемешивание и действие солей желчных кислот для эмульгирования триглицеридов (триацилглицерол, см. гл. 14), которые являются субстратом панкреатической липазы. Данный фермент превращает триглицериды в свободные жирные кислоты и моноглицериды. Эти продукты образуют с солями желчных кислот смешанные мицеллы и абсорбируются из них в эпителиальные клетки кишечника, в которых они подвергаются реэтерификации.

Все эти процессы требуют тесного взаимодействия ферментов, кофакторов и субстратов и поддержания оптимального (для активности ферментов) pH. Заболевания желудка, поджелудочной железы, печени и тонкой кишки могут приводить к нарушениям всасывания питательных веществ.

Помимо участия в абсорбции воды и нутриентов слизистая выстилка желудочно-кишечного тракта выполняет важную барьерную функцию, обеспечивая защиту от ионов водорода и фермен-

тов и предотвращая инвазию в стенку кишечника нормальной бактериальной флоры. Тонкий кишечник также участвует в этом процессе посредством выполнения иммунной функции. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта его барьерные свойства могут быть нарушены, в результате чего бактерии способны проникнуть в систему кровообращения, вызывая развитие септицемии.

Кишечник также синтезирует разнообразные гормоны, большинство из которых действуют, в первую очередь, на него и органы, обеспечивающие работу желудочно-кишечного тракта.

Желудок

В желудке пища смешивается с кислым желудочным соком, который содержит профермент пепсина и фактор, способствующий всасыванию витамина B₁₂. Секреция желудочного сока регулируется блуждающим нервом и гормоном гастринном.

Гастрин секретируется G-клетками антрального отдела желудка и выполняет несколько физиологических функций (табл. 6-1). Это полипептидный гормон, который в крови присутствует в двух основных формах, G-17 и G-34, содержащих соответственно 17 и 34 аминокислоты. В крови найдены и другие молекулы гастрина, но физиологическое значение такой гетерогенности неизвестно. У всех форм гастрина C-терминальная последовательность аминокислот одинакова.

Расстройства и исследование функции желудка

Значение биохимических анализов для диагностики расстройств желудка невелико. Желудок можно прямо исследовать методом эндоскопии, а также с помощью контрастной рентгенографии. Био-

Таблица 6-1. Гастрин: функции и регуляция секреции

Функции	Регуляция секреции
Стимуляция: секреции желудочной кислоты секреции пепсина двигательной функции желудка роста слизистой оболочки желудка	Стимуляторы: увеличенная импульсация от блуждающего нерва растяжение желудка присутствие в желудке пищи, особенно аминокислот и пептидов кальций крови Ингибиторы: желудочная кислотность гормоны желудочно-кишечного тракта, например секретин

химические тесты применяются главным образом в тех случаях, когда секреция желудочной кислоты или избыточна, или недостаточна.

Избыточная секреция желудочной кислоты является важным фактором в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (но не желудка).

С введением в практику H_2 -блокаторов (антагонисты H_2 -рецепторов гистамина) и ингибиторов H^+ , K^+ -АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы) лечение обоих типов пептических язв изменилось радикальным образом. Эти препараты ингибируют секрецию кислоты в желудке, и в результате их применения хирургические операции теперь требуются гораздо реже.

Максимальный уровень секреции кислоты желудком можно определить с помощью пентагастринового теста. Протокол тестирования может отличаться в разных лабораториях, но общим является определение содержания кислоты в жидкости, аспирированной через назогастральный зонд до и после введения пентагастрина, синтетического аналога гастринина. Базальная секреция кислоты в норме < 10 ммоль/л у мужчин (< 6 ммоль/л у женщин); стимулированная в норме < 45 ммоль/л у мужчин и < 35 ммоль/л у женщин.

При ахлоргидрии базальная секреция кислоты желудком низка или вообще не обнаруживается, а реакция на пентагастрин отсутствует. Такое состояние чаще всего наблюдается у больных с атрофическим гастритом, но также встречается при пернициозной анемии и карциноме желудка.

Основная цель использования теста с пентагастрином — обнаружение гипергастринемии при обследовании пациентов с атипичным течением язвенной болезни (язвы двенадцатиперстной кишки, устойчивые к лечению; рецидивирующие, множественные и язвы тощей кишки), у которых предполагается наличие гастриномы. Первое, что необходимо сделать, — это определить концентрацию гастринина в плазме натошак. Обычно она повышена. Однако у некоторых пациентов с гастриномой ее значения нормальны или незначительно увеличены, что свидетельствует о других причинах развития гипергастринемии (табл. 6-2), например ахлоргидрии, которая может иметь место даже у больных язвенной болезнью. Определение секреции кислоты в составе желудочного сока позволяет дифференцировать два этих состояния. Обычно она > 15 ммоль/ч у больных с гастриномой. Если обнаружены такие значения, то тест со стимулированной секрецией не дает какой-либо дополнительной диагностической информации. В ряде случаев полезно измерить концентрацию гастринина в плазме после введения секретина. Этот гормон повышает секрецию гастринина из гастрином, но снижает или не влияет на степень гипергастринемии при других заболеваниях.

Важно помнить, что ингибиторы секреции кислоты способны повышать секрецию гастринина, поэтому H_2 -блокаторы должны быть отменены за 3 дня, а ингибиторы протонной помпы — за две недели до взятия крови для определения гастринина. Поскольку данный гормон очень нестойкий, то для предотвращения его разрушения в пробу крови сразу же после венесекции добавляют аprotинин — ингибитор протеаз.

Нетипичные пептические язвы — признак синдрома Золлингера-Эллисона, редкого заболевания,

Таблица 6-2. Некоторые причины развития гипергастринемии

Нарушение	Секреция кислоты желудком	Реакция гастринина на:	
		секретин	белковую пищу
Синдром Золлингера-Эллисона	Значительно ↑	↑	Норма
Гиперсекреция гастринина антральными G-клетками	Значительно ↑	Отсутствует или ↓	Значительно ↓
Пернициозная анемия	↓	↓	↑
Состояние после ваготомии	↓	↓	↑
Хроническая почечная недостаточность	Варьируется	↓	Норма

при котором гипергастринемия вызывается опухолью (гастриномой) поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки или, реже, G-клеток желудка. Примерно 60 % гастрином являются злокачественными, и примерно в 30 % случаев встречаются как проявление синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН). В таких случаях концентрация гастрин в плазме обычно превышает 200 нг/мл (норма < 50 нг/мл). У пациентов, как правило, обнаруживаются рецидивирующие или нетипичные пептические язвы, а иногда — стеаторея вследствие ингибирования панкреатической липазы избытком желудочной кислоты.

Синдром Золлингера–Эллисона лечат хирургическим удалением опухоли, если это возможно. Бывают случаи, требующие ваготомии и длительного применения ингибиторов секреции кислоты желудком, что при невозможности хирургического удаления опухоли является единственным способом лечения.

Большинство пептидных язв связывают с инфицированием *Helicobacter pylori*. Эрадикация этого микроорганизма приводит к излечению пациента. Диагноз ставится по результатам серологического исследования. *H. pylori* способна расщеплять мочевины на аммоний и углекислый газ. Данная особенность используется в дыхательном тесте, который обычно проводят для диагностики, а иногда для подтверждения факта эрадикации возбудителя или его наличия несмотря на проводимое лечение. Меченая (¹³C- или ¹⁴C-) мочевина вводится перорально, и содержание изотопа измеряется в выдыхаемом воздухе. При инфицировании оно повышено.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа является важным эндокринным органом, который продуцирует инсулин, глюкагон, панкреатический полипептид и другие гормоны. Эндокринные функции поджелудочной железы рассмотрены в гл. 11. Экзокринный секрет поджелудочной железы представляет собой щелочной, обогащенный бикарбонатом сок, содержащий различные ферменты, необходимые для нормального пищеварения: проферменты протеаз (трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы), липолитический фермент липазу, ко-липазу и амилазу.

Секреция панкреатического сока регулируется главным образом двумя гормонами, секреторными тонкой кишкой, — секретинном и холецистокинином. Секретин — это состоящий из 27 аминокис-

лот полипептид, который стимулирует секрецию щелочной жидкости. Холецистокинин (ХЦК) стимулирует секрецию панкреатических ферментов. Подобно гастрину ХЦК является гетерогенным гормоном. В кишечнике его основной формой является полипептид из 33 аминокислот, но в некоторых отделах ЦНС присутствует форма, состоящая из восьми аминокислот, которая может выполнять функции нейромедиатора. Как секретин, так и ХЦК секретируются в ответ на присутствие кислоты в двенадцатиперстной кишке.

Нарушения функции поджелудочной железы и их исследование

Основные экзокринные заболевания поджелудочной железы включают в себя острый панкреатит, хронический панкреатит, рак и кистозный фиброз. Проведение биохимических исследований обязательно при первых двух состояниях, реже они необходимы при раке поджелудочной железы и практически не дают диагностической информации при фиброзе. Кистозный фиброз (муковисцидоз) — это наследственное заболевание, которое рассмотрено в гл. 16. Клинические признаки нарушенной экзокринной функции обнаруживаются, как правило, в далеко зашедших стадиях заболевания. Эндокринная функция железы нарушается незначительно, хотя может снижаться толерантность к глюкозе или возникать явный диабет при тяжелом течении патологического процесса. Эндокринные заболевания поджелудочной железы рассмотрены в гл. 11.

Последствия заболеваний поджелудочной железы могут маскироваться другими желудочно-кишечными расстройствами. Например, ферменты могут разрушаться при синдроме Золлингера–Эллисона или быть менее эффективными вследствие недостаточной концентрации солей желчных кислот, а на регуляцию экзокринной секреции поджелудочной железы может повлиять ранее проведенная операция на желудке.

Острый панкреатит

Клиническими проявлениями этого состояния являются «острый живот», сильная боль и шок различной степени. К числу наиболее частых известных причин его развития относятся злоупотребление алкоголем и желчные камни. Многие случаи носят идиопатический характер. Реже причинами становятся инфекция, гипертриглицеридемия и гиперкалиемия. В поджелудочной железе развивается

острое воспаление, а в тяжелых случаях возникает кровотечение.

Первичное нарушение включает внутриклеточную активацию предшественников ферментов, что приводит к образованию активных кислородных радикалов и возникновению острого воспалительного ответа. Процесс способен распространяться за пределы железы — развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых, циркуляторная и почечная недостаточность. Сепсис, возникающий из-за транслокации кишечных бактерий, считается угрожающим жизни состоянием. Органная недостаточность различной степени отмечается приблизительно у 25 % пациентов, а смертность достигает 5–10 %.

История болезни 6.1

У мужчины, 53 лет, в течение многих лет злоупотреблявшего алкоголем, появились острые боли в животе, иррадиирующие в спину. Боль возникла внезапно за 18 ч до госпитализации. Желудочно-кишечных заболеваний в анамнезе не было. При обследовании установлено наличие легкого шока, болезненность при надавливании на живот в эпигастральной области и незначительное мышечное напряжение. Рентгенографическое исследование не выявило признаков прободения стенок или непроходимости кишечника. Для срочного биохимического анализа была взята кровь.

Лабораторные данные

Сыворотка: мочевины	10 ммоль/л
креатинин	90 мкмоль/л
кальций	2,10 ммоль/л
альбумин	30 г/л
глюкоза	12 ммоль/л
амилаза	5000 МЕ/л

Комментарий

На основании измерения активности амилазы в сыворотке нельзя поставить диагноз панкреатита (см. гл. 15), необходимо учесть все возможные доказательства. В данном случае диагноз панкреатита согласуется с анамнезом и клиническими наблюдениями, хотя они и не специфичны. Результаты рентгенологического исследования свидетельствуют против (но не исключают) непроходимости и прободения кишечника — двух важных дифференциальных диагнозов.

Существенным подтверждением острого панкреатита является очень высокая амилазная активность

в сыворотке. Слегка повышенная концентрация мочевины при нормальном содержании креатинина может объясняться почечной гипоперфузией, вызванной шоком. Выход обогащенного белками эксудата в брюшную полость обычно сопровождается падением концентрации альбумина в плазме и вносит вклад в гипокальциемию, которая часто встречается при остром панкреатите, особенно в тяжелых случаях. Другими причинами развития гипокальциемии могут быть образование нерастворимых кальциевых солей жирных кислот, которые выделяются в воспаленной поджелудочной железе и вокруг нее под действием панкреатической липазы, а также гормональные нарушения, например стимулированная глюкогоном секреция кальцитонина. Может наблюдаться и гипергликемия, но обычно она носит преходящий характер.

Клиническая диагностика подкрепляется обнаружением высокой активности амилазы в сыворотке крови. Этот фермент секретируется слюнными железами и экзокринно — поджелудочной железой. Его активность в сыворотке (хотя и не всегда) повышается при остром панкреатите до уровня $> 10 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы). Однако подъем может быть не столь значительным, а возрастание активности амилазы наблюдается и при других состояниях, сопровождающихся острой болью в животе, например при перфорации язвы двенадцатиперстной кишки (табл. 6-3). Амилаза — это относительно небольшая молекула, которая

Таблица 6-3. Причины повышенной активности амилазы в плазме¹

$> 10 \times \text{ВГН}$
Острый панкреатит
$> 5 \times \text{ВГН}$
Прободная язва двенадцатиперстной кишки
Кишечная непроходимость
Другие острые абдоминальные нарушения
Острая олигурическая печеночная недостаточность
Диабетический кетоацидоз
Обычно $< 5 \times \text{ВГН}$
Заболевания слюнных желез — камни, воспаление, включая паротит
Хроническая почечная недостаточность
Макроамилаземия
Введение морфина (спазм сфинктера Одди)

¹ Даны типичные значения, более высокие или низкие — зависят от конкретного случая.

быстро экскретируется почками (что объясняет повышение активности при почечной недостаточности). При нетяжелом панкреатите нормальная активность амилазы в сыворотке объясняется ее быстрой экскрецией, при этом содержание амилазы в моче повышено. При внепанкреатических источниках повышения амилазы ее активность обычно не больше, чем $5 \times \text{ВГН}$. Макроамилаземия может быть результатом низкой экскреции почками. В этих условиях амилаза соединяется с другим белком (в некоторых случаях с иммуноглобулином) с образованием высокомолекулярного соединения, в результате чего ее почечный клиренс снижается. Клинических последствий данное состояние не имеет, но может привести к ошибочному заключению о наличии патологии поджелудочной железы.

Измерение активности только панкреатической амилазы может повысить специфичность теста определения амилазы в плазме. Считается, что более специфичным тестом при диагностике острого панкреатита является определение активности липазы в плазме. При одновременном определении активностей липазы и амилазы диагностическая специфичность этих тестов в отношении острого панкреатита достигает 90 %.

При тяжелых панкреатитах в плазме может обнаруживаться метгемальбумин, но это случается не настолько регулярно, чтобы иметь диагностическое значение. Плазма больных с панкреатитом может иметь признаки липемии и немного повышенные концентрации билирубина и активность щелочной фосфатазы. Для панкреатита, вызванного желчными камнями, характерно раннее повышение активности аспартаттрансаминазы в плазме.

Для выявления пациентов с наибольшим риском неблагоприятного исхода, которых необходимо лечить в отделении интенсивной терапии, разработано несколько экспертных систем. Наличие у больного трех и более признаков Рэнсона (см. табл. 6-4), свидетельствует о тяжелом панкреатите. Летальность меньше 1 %, если имеются один или два признака, но она выше 40 % — при пяти и более.

Лечение острого панкреатита — консервативное. Нагрузка на кишечник снимается посредством аспираций через назогастральный зонд, а потери жидкости, электролитов и белка возмещаются внутривенным вливанием. Если состояние пациента не улучшается быстро, может потребоваться парентеральное питание. Боль снимается анальгетиками. Опиаты могут ухудшить состояние больного, и их следу-

Таблица 6-4. Критерии Рэнсона для оценки тяжести острого панкреатита

При поступлении:

Возраст старше 55 лет¹
 Лейкоцитоз $> 16 \times 10^9/\text{л}^1$
 Глюкоза крови $> \text{ммоль}/\text{л}^1$
 ЛДГ сыворотки $> 350 \text{ МЕ}/\text{л}^1$
 АсАТ сыворотки $> 250 \text{ МЕ}/\text{л}^1$

В первые 48 часов:

Объем клеточного осадка снижен $> 10 \%$
 Мочевина сыворотки $> 1,8 \text{ ммоль}/\text{л}^1$
 Кальций сыворотки $< 2,0 \text{ ммоль}/\text{л}$
 $\text{P}_{\text{O}_2} < 8 \text{ кПа}$
 Дефицит оснований $> 4 \text{ ммоль}/\text{л}^1$
 Секвестрация жидкости $> 6 \text{ л}$

¹ Для панкреатита, не вызванного желчными камнями, значения показателей несколько иные. (Из: Ranson J. H. et al. Surg. Gynecol. Obstet., 1974; 39: 69–81.)

ет избегать. В тяжелых случаях вводят антибиотики. За течением болезни можно следить с помощью последовательных определений активности амилазы и уровня С-реактивного белка, а также используя методы визуализации (УЗИ, компьютерная томография).

Хронический панкреатит

Хронический панкреатит встречается редко и обычно проявляется болями в животе или нарушениями всасывания, а иногда — снижением толерантности к глюкозе. Мальабсорбция является результатом плохого переваривания пищи, но этот процесс обладает значительным функциональным резервом, и выделение панкреатической липазы должно снизиться до 10 % нормального объема, прежде чем начнется стеаторея. Такое снижение может произойти только при распространенном поражении поджелудочной железы или при обструкции ее основного протока. Важным этиологическим фактором хронического панкреатита является алкоголь. Если пациент злоупотребляет алкоголем, в анамнезе у него могут значиться повторные приступы острого панкреатита.

При выяснении причины возникновения болей с подозрением на их панкреатическое происхождение тестирование экзокринной функции поджелудочной железы бесполезно, но оно может использоваться для выявления панкреатической недостаточности у пациентов с мальабсорбцией. Измерение активностей амилазы и липазы в плазме не ин-

формативно, поскольку у пациентов с хроническим панкреатитом они нормальны или снижены, за исключением случаев обострения. Вероятно, более полезно при несостоятельности поджелудочной железы измерять активность эластазы в кале. Кальцификация поджелудочной железы часто видна на рентгеновском снимке брюшной полости пациентов с далеко зашедшим хроническим панкреатитом. Ультразвуковое обследование может исключить наличие желчных камней или расширения протоков желчевыводящей системы и отразить морфологическую структуру поджелудочной железы. Если результаты этих исследований демонстрируют изменения, должна быть выполнена компьютерная томография. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография может выявить характерные для хронического панкреатита анатомические изменения задолго до появления отклонений в результатах функциональных тестов. Проводится чрескожная биопсия железы (под КТ- или УЗ-контролем), но требует хороших навыков.

Лечение хронического панкреатита предусматривает воздействие на основную причину его развития (если она известна), и поскольку разрушение поджелудочной железы необратимо, длительное лечение его последствий направлено на предотвращение нарушений кишечного всасывания путем добавления панкреатических экстрактов к пище.

Исследование функции поджелудочной железы

Тесты по определению функции поджелудочной железы делятся на две группы: прямые, при которых анализируется жидкость, аспирированная из железы, и непрямые, не требующие введения пациенту зонда. Первые в настоящее время применяются редко. Исключение составляет определение концентрации бикарбоната и активностей амилазы или трипсина в секрете поджелудочной железы,

полученном после приема пищи (проба Лунда) или после введения секретина и холецистокинина. Концентрация бикарбоната и активности ферментов снижены у пациентов с хронической недостаточностью поджелудочной железы.

Более широко применяются непрямые тесты с дилауратом флюоресцеина (табл. 6-5) и *p*-аминобензойной кислотой (ПАБК). В них использован принцип измерения величины всасывания этих веществ, которое зависит от состояния поджелудочной железы. Тест с дилауратом флюоресцеина основан на том, что данный индикатор при пероральном введении гидролизуется в кишечнике панкреатической эстеразой до флюоресцеина. Последний всасывается в кишечнике, конъюгируется в печени до глюкуронида флюоресцеина и экскретируется почками с мочой, в которой может быть измерена его концентрация. Величина экскреции сравнивается с полученной после приема такого же количества флюоресцеина, что позволяет исключить влияние на процесс метаболизма печени, кишечника и почек. Однако известно, что активность панкреатической эстеразы зависит (и требует) от присутствия желчных солей, поэтому данный тест характеризует больше объединенную панкреато-билиарную функцию. По его результатам можно ошибочно предполагать дисфункцию поджелудочной железы, в то время как нарушено желчевыделение.

В тесте с ПАБК внутрь принимается бензоилтирозил-ПАБК вместе со следовым количеством меченой изотопом ПАБК. Для высвобождения ПАБК из бензоилтирозил-ПАБК необходим панкреатический химотрипсин. В моче одновременно измеряют концентрацию ПАБК и радиоактивность и по величине соотношения введенного и экскретированного количества делают заключение о функциональном состоянии поджелудочной железы. Меченая ПАБК применяется для устранения влияния экстрапанкреатических факторов.

Таблица 6-5. Тест с дилауратом флюоресцеина

Процедура	Результаты
<p>День 1-й (тест): дать пациенту внутрь 0,5 ммоль дилаурата флюоресцеина; обеспечить адекватное потребление жидкости и собрать мочу в течение 10 ч; измерить количество выделенного с мочой флюоресцеина</p>	$\frac{\text{Экскреция флюоресцеина в 1-й день}}{\text{Экскреция флюоресцеина во 2-й день}} \times 100 = \frac{\text{Тест}}{\text{Контроль}} \text{ индекс}$
<p>День 2-й (контроль): дать пациенту внутрь 0,5 ммоль флюоресцеина; повторить процедуру 1-го дня</p>	<p>Функция поджелудочной железы в норме: $\frac{\text{Тест}}{\text{Контроль}} \text{ индекс} > 30 \%$</p> <p>Панкреатическая недостаточность: $\frac{\text{Тест}}{\text{Контроль}} \text{ индекс} < 20 \%$</p>

Карцинома поджелудочной железы

Диагностика карциномы поджелудочной железы сложна (см. "История болезни 5.5"). К врачу часто обращаются из-за беспокойства, причиняемого метастазами, а не первичной опухолью. При локализации опухоли в головке поджелудочной железы обнаруживается вызванная сдавливанием общего желчного протока обтурационная желтуха, а также мальабсорбция. Для постановки диагноза редко бывает полезным биохимическое тестирование функций поджелудочной железы, гораздо более мощными диагностическими средствами в таких случаях оказываются другие методы, например контрастная рентгенография.

Маркер опухоли СА 19-9 является относительно чувствительным показателем, но к моменту, когда он станет достоверным, опухоль будет неоперабельной.

По этим причинам карцинома поджелудочной железы обычно диагностируется поздно, когда уже имеются метастазы, и единственно возможным лечением оказывается паллиативная хирургия.

Тонкий кишечник

Тонкий кишечник является местом всасывания всех питательных веществ. По большей части оно происходит в двенадцатиперстной и тощей кишке, но витамин В₁₂ и желчные соли абсорбируются в терминальной подвздошной кишке. Каждые сутки в кишечник поступает примерно 8 л жидкости. Ее источниками являются пища, вода и пищеварительные соки, включая те, что секретируются самой тонкой кишкой. Большая часть этой жидкости и содержащихся в ней солей реабсорбируется в тощей, подвздошной и толстой кишке.

Таблица 6-6. Тест абсорбции ксилозы¹

Процедура	Результаты
Пациент не принимает пищу в течение ночи; перед проведением теста мочевого пузырь следует опорожнить	Нормальная концентрация ксилозы в плазме через 60 мин > 1,3 ммоль/л
0 мин: дать 5 г D-ксилозы в воде; собрать всю мочу вплоть до момента окончания теста; в течение следующих 2 ч пациент должен выпить по крайней мере 500 мл воды	Нормальный уровень экскреции ксилозы с мочой > 7,0 ммоль/5 ч
1 ч: взять кровь и определить концентрацию ксилозы	
5 ч: собрать последнюю порцию мочи; сделать анализ мочи на ксилозу	

¹ Экскрецию ксилозы с мочой можно измерять в течение 2 ч (нормальная экскреция > 4 ммоль), но это менее надежно.

Многие патологические процессы могут возникнуть в тонком кишечнике, но основные их эффекты связаны с нарушением всасывания нутриентов и жидкости, повреждением барьерной функции.

Исследование функции кишечника

Тестирование всасывания углеводов

Для исследования функции тонкого кишечника разработано много тестов, предусматривающих прием углеводов и измерение их концентрации в плазме или экскреции с мочой. Наиболее известным является тест на абсорбцию ксилозы (табл. 6-6). Растительный сахар, D-ксилоза, всасывается в тощей кишке без предварительного переваривания. Она не метаболизируется в организме и экскретируется в неизменном виде с мочой, где ее концентрацию можно измерить. При этом важно точное соблюдение временного режима сбора мочи.

Занижение результатов происходит при уменьшении скорости гломерулярной фильтрации, например при почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста. Ошибочные результаты теста могут быть получены при задержке стула, отеке и ожирении. Альтернативным подходом является измерение концентрации ксилозы в сыворотке через 1 ч после приема ксилозы.

Этот тест дешев и прост в исполнении. Отклонения от нормы почти всегда обнаруживаются при тяжелой целиакии и нарушениях всасывающей функции проксимального отдела тонкого кишечника, но при более легких формах этих заболеваний абсорбция ксилозы остается нормальной. Поэтому данный метод нельзя использовать для скрининга на мальабсорбцию, однако он может быть полезным для дифференциальной диагностики стеатореи. Обычно абсорбция ксилозы нормальна у больных

с заболеваниями поджелудочной железы и тонкого кишечника, которые затрагивают только терминальные отделы подвздошной кишки. Она может быть снижена у пациентов с бактериозом тонкой кишки вследствие ферментации ксилозы бактериями. Это обстоятельство является основой для тестов на бактериоз кишечника (см. с. 118). Диагностические возможности теста с ксилозой могут быть улучшены, если давать ксилозу вместе с 3-О-метил-D-глюкозой (2,5 г) и сравнивать всасывание двух сахаров путем измерения их концентраций в плазме. В норме молярное соотношение [ксилоза]:[3-О-метил-D-глюкоза] равно 1:3. Оно уменьшается при заболеваниях слизистой оболочки, и нормальный результат с определенностью исключает нелеченую целиакию.

Некоторые расстройства тонкого кишечника приводят к увеличению проницаемости кишечной стенки, которую можно оценить вместе с всасывающей способностью кишечника, давая внутрь смесь D-ксилозы и 3-О-метил-D-глюкозы с L-рамнозой (1,0 г) и лактулозой (5,0 г) и измеряя их экскрецию с мочой. В норме отношение экскретируемых количеств лактулозы и рамнозы не превышает 0,06. Оно повышено при нелеченой целиакии и в активной фазе поражающей кишечник болезни Крона, при которой проницаемость кишечника для лактулозы возрастает, а абсорбция рамнозы снижается.

Нарушенное всасывание глюкозы может вызывать "уплощенную" реакцию при проверке толерантности к глюкозе. Однако число факторов, которые определяют реакцию организма на нагрузку глюкозой, столь велико, что для диагностики мальабсорбции этот тест практического значения не имеет.

Недостаточность кишечных дисахаридаз можно диагностировать с помощью введения определенного количества дисахаридов внутрь и выявления изменений концентрации глюкозы в крови. Для большей чувствительности этот тест проводят, вводя сначала дисахарид (50 г), а потом эквивалентные количества составляющих его моносахаридов (по 25 г каждый). Наиболее распространенным из таких расстройств является недостаточность лактазы, которая может быть врожденной или приобретенной. Часто она возникает периодически, когда повреждена слизистая оболочка кишечника (как, например, после гастроэнтерита). Сама лактоза кишечником не абсорбируется, и при недостаточности лактазы она доходит до ободочной кишки, где подвергается бактериальной ферментации. Водород, побочный продукт этого процесса, может

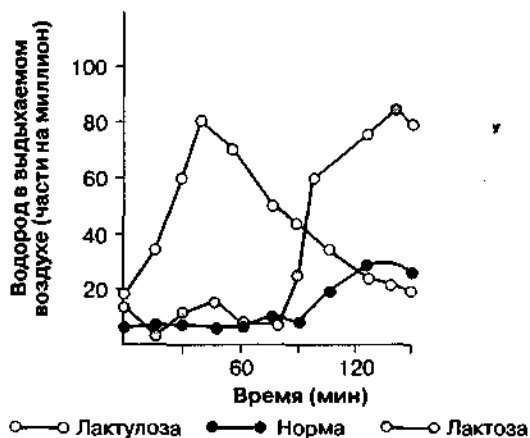


Рис. 6.1. Тест на водород в выдыхаемом воздухе. Водород не образуется в клетках млекопитающих. Его присутствие в выдыхаемом воздухе является следствием бактериальной ферментации неабсорбированных углеводов. Показаны типичные результаты теста, выполненного у пациента с бактериальной колонизацией тонкой кишки после нагрузки лактулозой (внутри 10 г), которая является субстратом бактериального метаболизма; и у пациента с недостаточностью кишечной лактазы после приема внутрь 50 г лактозы. Во втором случае водород образуется в ободочной кишке в процессе ферментации неабсорбированной лактозы, результатом чего становится более позднее увеличение содержания водорода в выдыхаемом воздухе, чем при бактериозе тонкой кишки

измеряться в выдыхаемом воздухе (рис. 6.1). Содержание водорода в выдыхаемом воздухе велико при бактериозах тонкого кишечника. Более редкими формами недостаточности дисахаридаз являются недостаточности сахаразы-изомальтазы и мальтазы. При недостаточности дисахаридаз определенные диагностические результаты можно получить, измеряя активности соответствующих ферментов в биопсийных пробах.

Тестирование абсорбции аминокислот

Тесты на всасывание аминокислот кишечником применяются только для исследовательских целей. Генерализованная мальабсорбция аминокислот возникает исключительно при обширных поражениях тонкого кишечника. Нарушение всасывания специфических аминокислот происходит при некоторых наследственных метаболических расстройствах. Например, недостаточность триптофана в организме может иметь место при болезни Хартнупа, наследственном нарушении транспорта нейтральных аминокислот. При цистинурии нарушается транспорт двусосновных аминокислот (лизина, цистина,

орнитина и аргинина), но это не сопровождается развитием синдрома недостаточности.

Потери белка через кишечник при энтеропатии можно оценить, определяя радиоактивность фекалий после парентерального введения меченных изотопами белков (например ^{51}Cr -альбумина) или поливинилпирролидина. Однако такие исследования не относятся к числу обычных, поскольку причины гипопротенемии в данных случаях, как правило, бывают очевидными.

Тестирование абсорбции жиров

Вследствие сложности процесса всасывания жиров эффекты его нарушений часто становятся заметными признаками генерализованной мальабсорбции. По этой причине, а также потому, что нарушение всасывания жиров может происходить при заболеваниях желудка, поджелудочной железы, печени и кишечника, тесты на всасывание жиров часто применяются для диагностики синдрома мальабсорбции (с. 120). Однако наличие мальабсорбции может быть достаточно надежно установлено на основании клинических данных (особенно стеатореи) по результатам простых тестов (с. 121). Дополнительные анализы требуются для определения *причины* заболевания, но для подтверждения диагноза они выполняются редко.

Тест на жиры в фекалиях

Традиционно всасывание жиров в кишечнике оценивается с помощью определения экскреции жиров с фекалиями. В норме после переваривания пищевые жиры практически полностью всасываются в тонкой кишке, лишь небольшое количество жиров (< 18 ммоль/24 ч) экскретируется с фекалиями, но их источником являются энтероциты.

При нарушениях всасывания жиров их экскреция с фекалиями повышается. Однако главной проблемой при их определении является необходимость точного соблюдения временных параметров сбора фекалий. Это лучше делать в течение 5 дней подряд, хотя по практическим соображениям часто приходится ограничиваться 3 днями.

Точность расчета времени можно повысить применением невсасываемых окрашенных маркеров типа кармина. Кармин дается внутрь, и сбор экскрементов начинается с момента, когда они становятся окрашенными. Вторая порция маркера дается через 120 ч (или 72 ч) после первой, и сбор фекалий прекращается, когда маркер вновь появляется в стуле.

Этот тест неприятен для всех, кто участвует в его проведении, и он имеет значение только при точном исполнении. Пациент должен потреблять в день 90–100 г жиров в течение 48 ч до начала исследования и во время его проведения. Если с пищей поступает меньшее количество жиров, незначительные нарушения их всасывания могут остаться незамеченными. При выраженной мальабсорбции, сопровождающейся явной стеатореей, количественная оценка экскреции жиров с калом ничего не добавляет к диагнозу.

Дыхательный тест с триолеином

Из-за явной непривлекательности описанного выше теста и невыполнимости в амбулаторных условиях новые альтернативные тесты встречаются с большим энтузиазмом. Среди них наиболее надежным является дыхательный тест с триолеином (табл. 6-7). Триолеин метят или ^{13}C — стабильным изотопом, или ^{14}C — радиоактивным изотопом. Для теста тре-

Таблица. 6-7. Дыхательный тест с триолеином

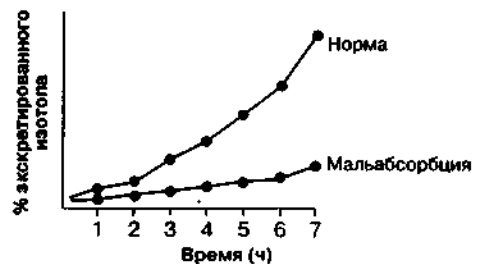
Процедура

Пациент не принимает пищу в течение ночи
Собрать исходную пробу выдыхаемого CO_2 (1 ммоль)
Дать пациенту меченый изотопом триолеина 60 г пищевого жира
Собирать по 1 ммоль выдыхаемого CO_2 ежедневно в течение 7 ч
Измерить радиоактивность в пробах CO_2

Результаты

Выразить в процентах количество экскретированного изотопа от значения введенного количества

Типичные варианты экскреции CO_2



Примечание. Пробы CO_2 собирают методом пропускания выдыхаемого воздуха через раствор, содержащий 1 ммоль гиамина, который реагирует с CO_2 . Используемый индикатор меняет цвет по завершении реакции. Каждая лаборатория должна установить свой собственный нижний предел нормы для экскреции CO_2 .

буется счетчик β -излучения, но зато его проведение занимает только несколько часов и возможно в условиях дневного стационара. Принцип этого теста состоит в том, что, когда меченый триглицерид поступает в пищеварительный тракт, переваривается там и всасывается, часть его метки попадает в выдыхаемый воздух в составе диоксида углерода. Поскольку при этом определяется удельная радиоактивность всего выдыхаемого углекислого газа, необходимо сохранять постоянную скорость продукции углекислого газа из всех источников. Поэтому пациент должен обследоваться натощак и в состоянии покоя.

Тест с триолеином не дает надежных результатов у пациентов с диабетом, ожирением, заболеваниями щитовидной железы и хронической дыхательной недостаточностью и непригоден для использования в период беременности. При правильном выполнении в период беременности к нарушениям всасывания жиров, и его результаты хорошо коррелируют с результатами определения жиров в фекалиях. Однако ни один тест не позволяет различать причины мальабсорбции жиров.

Описаны модификации теста с триолеином, в которых всасывание меченых триглицеридов сравнивается с абсорбцией меченых свободных жирных кислот с целью различить панкреатические и кишечные причины мальабсорбции. Такие тесты ненадежны. На практике респираторный тест с триолеином лучше всего использовать для диагностики мальабсорбции жиров в сомнительных случаях. Для выяснения причины нарушений всасывания следует пользоваться специфическими тестами, например тестами для оценки функции поджелудочной железы.

Тесты на бактериозы

Бактериозы тонкого кишечника могут развиваться при многих состояниях, особенно при застое содержимого кишечника, например вследствие стриктуры или дивертикулеза тощей кишки. Деконъюгация желчных кислот бактериями приводит к нарушению образования смешанных мицелл и мальабсорбции жира.

Наиболее надежной диагностической процедурой для выявления бактериоза служит аспирация и посев содержимого двенадцатиперстной кишки. Однако недостатками этого метода являются его инвазивный характер и то, что иногда посев дает отрицательные результаты, когда другие признаки бактериоза неоспоримы.

Прежде для выявления бактериоза широко применялось определение его признаков в моче (продукты метаболизирования триптофана бактериями), но результаты плохо коррелировали с данными дуоденальной аспирации.

Бактериоз можно диагностировать, исследуя выдыхаемый воздух после перорального введения $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -ксилозы (табл. 6-8). Принцип метода состоит в том, что ксилоза метаболизируется бактериями в просвете кишечника с образованием меченого углекислого газа, который определяется в выдыхаемом воздухе. Эта процедура похожа на тест с триолеином. Она представляется более специфичной и чувствительной, чем тест с $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -гликохолевой кислотой, основанный на том, что бактерии деконъюгируют гликохолевую кислоту (желчную кислоту) с образованием $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -глицина, который всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника и метаболизируется с образованием меченого углекислого газа. Интактные желчные кислоты абсорбируются в терминальной подвздошной кишке.

Таблица 6-8. Дыхательный тест с ксилозой

Процедура

Пациент не принимает пищу в течение ночи
Собрать исходную пробу выдыхаемого CO_2 (1 ммоль)
Дать пациенту внутрь 1 г ксилозы, меченой изотопом
Собирать по 1 ммоль выдыхаемого CO_2 ежедневно в течение 7 ч
Измерить количество изотопа в пробах CO_2

Результаты

Выразить в процентах общее количество экскретированного изотопа от значения введенного количества



Примечание. Дыхательный тест с ксилозой для диагностики кишечных бактериозов. CO_2 собирается так же, как и при проведении теста с триолеином.

Тесты функции терминальной подвздошной кишки

Функцию терминальной части подвздошной кишки, особенно у пациентов с подозрением на пернициозную анемию, можно оценить с помощью теста Шиллинга, в котором определяется всасывание витамина В₁₂, осуществляемое именно в этой части кишечника. В этом тесте витамин В₁₂ дается с и без внутреннего фактора, который устраняет мальабсорбцию В₁₂ пернициозной анемии, но не при заболеваниях подвздошной кишки. Аномальные результаты наблюдаются у многих пациентов с заболеваниями терминальной подвздошной кишки, но встречаются и ложноотрицательные результаты. Кроме того, аномальные результаты можно получить при бактериозах тонкого кишечника. Обычно тест Шиллинга выполняется гематологами.

Небиохимические тесты функции кишечника

Биопсийные препараты слизистой оболочки кишечника могут быть получены эндоскопически или с помощью капсулы Кросби. Эта процедура позволяет поставить точный диагноз целиакии (глютензависимой энтеропатии, см. "История болезни 6.2"). Диагноз недостаточности дисахаридазы может быть подтвержден определением активности фермента в биоптате кишечника.

У пациентов с некоторыми кишечными заболеваниями, например с болезнью Крона (см. "История болезни 6.4"), можно видеть характерные изменения на рентгенограммах. Однако для диагностики синдрома нарушенного всасывания по-прежнему применяются биохимические тесты.

Таблица 6-9. Мальабсорбция: клинические проявления и основные причины развития

Клинические проявления	Причины
Задержка невсасываемых питательных веществ	Недостаточность панкреатических ферментов (при хроническом панкреатите и муковисцидозе)
Понос ¹ , стеаторея	Недостаточность солей желчных кислот (заболевания печени и закупорка желчных протоков)
Неприятные ощущения и вздутие живота ¹	Кишечные заболевания (целиакия, спру, болезнь Крона, частичная резекция)
Метеоризм ¹	Бактериозы (операции на желудке, внутренние свищи, стриктуры, дивертикулез тощей кишки)
Сниженное всасывание питательных веществ	
Анемия ¹ (недостаточность железа, фолата и витамина В ₁₂)	
Глоссит, ангулярный стоматит ¹ (недостаточность железа)	
Остеомалация и рахит (недостаточность витамина D)	
Отек (гипоальбуминемия)	
Кровоточивость (недостаточность витамина K)	
Снижение массы тела ¹ , отставание в росте у детей	

¹ Наиболее частые проявления.

Примечание. В отдельных случаях причин развития мальабсорбции может быть несколько.

Расстройства функции кишечника

Синдром недостаточности всасывания (мальабсорбция)

Термин "мальабсорбция" строго определяет недостаточное всасывание переваренных продуктов, а термин "нарушенное пищеварение" (мальдигестия) — недостаточное переваривание, приводящее к тому, что питательные вещества не всасываются, например при недостаточности поджелудочной железы. На практике, поскольку результирующие клинические синдромы сходны, термин "мальабсорбция" охватывает оба вида расстройств.

Клинические проявления недостаточного всасывания разнообразны и являются следствием либо недостаточности питательных веществ, либо их задержки в просвете кишечника. Клинические проявления и наиболее типичные причины развития мальабсорбции перечислены в табл. 6-9.

В отдельных случаях мальабсорбция может быть вызвана несколькими причинами. Например, после операции на желудке к ухудшению всасывания могут привести нарушение смешивания пищи с пищеварительными соками, ослабление стимулов к их секреции, ускоренное прохождение пищи и колонизация бактериями слепой приводящей петли.

В таких случаях у исследования две цели: постановка диагноза мальабсорбции и выяснение причин ее развития. Если диагноз очевиден по клиническим признакам (например, при нали-

Таблица 6-10. Простые тесты для диагностики мальабсорбции

Сывороточный альбумин, фосфат, активность ЩФ
Развернутый анализ крови
Эритроцитарные индексы (средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах)
Содержание в сыворотке железа, ферритина
Витамин В ₁₂ , фолат
Протромбиновое время

ции стеатореи), требуются только тесты для выяснения причины. Если диагноз сомнителен, сначала надо сделать простые анализы (табл. 6-10). Если результаты окажутся нормальными, мальабсорбция маловероятна и в применении дорогих и инвазивных методов обследования нет необходимости.

Целиакия

Это состояние, известное также под названием глютенозависимая энтеропатия, весьма распространенное заболевание в Великобритании. Мальабсорбция обусловлена атрофией ресничек, особенно слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки. Целиакия развивается как результат повышенной чувствительности к глиадину, компоненту глютена — белка, который содержится в пшенице и других злаковых. По тяжести проявления заболевание весьма разнообразно. Оно может манифестировать во младенчестве (как правило, при прекращении грудного вскармливания) значительной задержкой развития, апатией, мышечной слабостью и стеатореей, в детском возрасте (отставание в росте, анемия, поражение костей) и у взрослых (типичные проявления — диарея и постоянные жалобы на плохое самочувствие). Полное исключение глютена из рациона приводит к восстановлению ресничек и, в конечном итоге, исчезновению симптомов. В активной стадии заболевания в крови обнаруживаются антитела к глиадину, ретикулину и эндомизию. В качестве скринингового теста можно использовать метод определения антител к эндомизию, чувствительность и специфичность которого превышает 90%. Необходимо также определять сывороточную концентрацию IgA. В большинстве лабораторий измеряют титр антител к IgA, поскольку ложноположительные результаты встречаются при IgA-недостаточности (у 10% больных).

История болезни 6.2

Трехлетний мальчик был направлен на обследование в связи с плохим развитием. Он явно отставал в росте и массе, при том, что родители были высокими. Ребенок страдал частыми поносами, отсутствием аппетита. При обследовании были обнаружены анемия, вздутие живота и признаки атрофии мышц конечностей, ягодич и плечевого пояса.

Лабораторные данные

Сыворотка: альбумин	30 г/л
ксилоза	0,5 ммоль/л
(1 ч после приема	
5 г внутрь)	
гемоглобин	97 г/л

При биопсии двенадцатиперстной кишки обнаружена полная атрофия ворсинчатого эпителия. Эритроциты в мазке крови были гипохромными и микроцитарными.

Комментарии

Может быть много причин задержки в росте. В данном случае анамнез и результаты обследования позволяют предположить расстройство функции желудочно-кишечного тракта. Для пациентов с мальабсорбцией обычны гипопроотеинемия и гипохромная микроцитарная анемия, характерная для недостаточности железа. Явно аномальная абсорбция ксилозы (табл. 6-6) свидетельствует о поражении кишечника. Результаты биопсии соответствуют целиакии, или глютенозависимой энтеропатии.

При этом состоянии повреждение тонкой кишки происходит под влиянием глютена — белка, присутствующего в пшеничной и некоторых других зерновых крупах. Тяжесть такого расстройства может быть разной. Оно может проявиться в раннем детском возрасте выраженным отставанием в физическом развитии, сильной стеатореей у более старших детей или проявиться уже во взрослом состоянии. У детей это заболевание всегда сопровождается отставанием в росте. Полное исключение глютена из рациона приводит к восстановлению ворсинчатого эпителия кишечника и исчезновению симптомов заболевания. Обычной является вторичная непереносимость лактозы, которая может сохраняться в течение некоторого времени после начала лечения.

История болезни 6.3

Мужчина, средних лет, бармен по профессии, обратился к врачу с жалобами на вздутие живота и метеоризм. При опросе выяснилось, что он последнее время худел, а стул был частым и обильным, имел гнилостный запах и с трудом смывался струей воды.

Лабораторные данные

Сыворотка: кальций	2,10 ммоль/л
фосфат	0,70 ммоль/л
глюкоза (натощак)	12 ммоль/л
щелочная фосфатаза	264 МЕ/л
альбумин	40 г/л

При рентгенографии брюшной полости выявлена кальцификация поджелудочной железы.

Комментарии

Клинические признаки характерны для синдрома недостаточности всасывания (табл. 6-9). У пациента обнаружены гипокальциемия и гипофосфатемия в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы, что может быть следствием недостаточности витамина D и вторичного гиперпаратиреоза. При выраженной стеаторее дальнейшие исследования для установления мальабсорбции не нужны, но причина нарушений должна быть определена.

Кальцификация поджелудочной железы делает весьма вероятной хроническую панкреатическую недостаточность алкогольного происхождения. Хроническому панкреатиту соответствует высокое содержание глюкозы натощак, свидетельствующее о сниженной толерантности к глюкозе. Дальнейшие исследования функции поджелудочной железы не проводились. Пациенту был назначен панкреатический экстракт для добавления к пище, и выраженность его симптомов уменьшилась. Эта реакция на лечение стала еще одним подтверждением диагноза недостаточности поджелудочной железы.

История болезни 6.4

Женщина, 35 лет, была направлена на обследование в связи с диареей, стеатореей и болями в животе. Она худела и, по клиническим признакам, у нее была анемия. В последние 2 года у пациентки было два эпизода такого синдрома, каждый из которых продолжался несколько недель, но к врачу она не обращалась.

Лабораторные данные

Сыворотка: альбумин	28 г/л
гемоглобин	8,5 г/л
объем эритроцитов	110 фл
	(фентолитров)

Выполнен дыхательный тест с ^{14}C -триолеином. Выделение меченого углекислого газа было очень низким, и в течение нескольких часов после приема содержащей жировую нагрузку пищи женщина испытывала неприятные ощущения в животе и вздутие. Нагрузка барием с дальнейшим обследованием выявила сужение и изъязвление терминальной подвздошной кишки и илео-илеальный свищ.

Комментарии

Снижение массы тела относится к числу обычных признаков желудочно-кишечных заболеваний, даже не связанных с мальабсорбцией, поэтому для ее выявления был использован дыхательный тест.

У больной не было стеаторей, что приписано низкому содержанию жира в ее обычной диете, назначенной несколько лет назад из-за семейной гиперхолестеринемии. Развитие неприятных симптомов после жировой нагрузки указывает на то, что они могли бы быть более выраженными при нормальном потреблении жиров. Анамнез не содержал ничего, что указывало бы на заболевания поджелудочной железы или билиарной системы, и для постановки диагноза было выполнено рентгенографическое исследование.

Результаты рентгенографии оказались типичными для болезни Крона — воспалительного заболевания кишечника, при котором происходят изъязвление и фиброзирование кишечника, ведущие к образованию стриктур и свищей. Хотя это заболевание может поразить любой отдел кишечника, чаще всего оно затрагивает подвздошную кишку. Течение болезни обычно характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии.

В острой фазе заболевания для лечения можно применять сульфасалазин, стероиды или азатиоприн, часто необходимым оказывается парентеральное питание. При обструкции, наличии свищей или неэффективности медикаментозного лечения может потребоваться хирургическое вмешательство. Причинами развития мальабсорбции при болезни Крона могут быть или поражения подвздошной кишки, или бактериоз слепой петли, образовавшейся вследствие формирования внутреннего свища.

Кишечная недостаточность

Кишечная недостаточность — это состояние при котором неспособность кишечника обеспечивать всасывание воды и нутриентов представляет угрозу пищевому статусу человека и, соответственно, его здоровью. Кроме случаев кратковременной недостаточности, она является показанием для питательной поддержки. Острая обратимая кишечная недостаточность иногда возникает вследствие оперативных вмешательств по поводу сепсиса и наложения фистулы, проведения химио- или лучевой терапии. Хроническая кишечная недостаточность часто развивается как проявление синдрома короткой кишки, когда удаляют значительную часть тонкого кишечника после, например, ишемического повреждения в результате окклюзии сосудов. К другим причинам относятся болезнь Крона, радиационный энтерит, системный склероз и амилоидоз.

Кишечник обладает значительным функциональным резервом, и тяжесть дисфункции при синдроме короткой кишки зависит от участка резекции и способности оставшейся части кишечника к адаптации и компенсации за счет усиления всасывания. Адаптивные изменения лучше происходят в подвздошной кишке, чем в тощей. Объем теряемой жидкости постепенно уменьшается при наложении илеостомы, но этого не происходит (или весьма незначительно) при еюностомии. Дисфункция менее выражена при резекции средней части тощей кишки, чем проксимальной части тонкого кишечника, где всасывается большинство нутриентов, или подвздошной части — зоны всасывания желчных кислот и витамина В₁₂. Сохранение илеоцекального клапана снижает колонизацию тонкого кишечника бактериями из ободочной кишки и увеличивает время прохождения пищи. На практике, если у пациента после резекции остается менее 75 см тонкой кишки, то он нуждается в постоянном парентеральном питании. Пациенты, у которых сохранено до 200 см кишки нуждаются в дополнительном парентеральном питании, осуществляемом вместе с энтеральным. Большинство перенесших резекцию кишечника нуждаются первоначально в парентеральном питании, но раннее начало хотя бы частичного энтерального питания может ускорить адаптацию и поддержать барьерную функцию кишечника. Энтеральное введение не должно приводить к значительным потерям жидкости, доля нутриентов, назначаемых энтерально должна посте-

пенно увеличиваться, а парентерально — уменьшаться. При этом необходимо следить, чтобы питательные потребности пациента были удовлетворены полностью. Обеспечение питательной поддержки рассмотрено в гл. 20.

Главной проблемой в первые несколько дней после резекции кишечника является потеря жидкости и минеральных веществ, поэтому очень важно точно определять эти потери и адекватно их компенсировать. Потери могут уменьшиться в результате адаптации или применения лекарств.

Долгосрочные осложнения синдрома короткой кишки включают персистирующую диарею, недостаточность питательных веществ, желчные камни (из-за потери солей желчных кислот) и почечные камни (из-за гипероксалурии, с. 89). Некоторые питательные вещества оказываются в дефиците чаще, чем другие. Осложнением резекции подвздошной кишки может быть дефицит витамина В₁₂. Недостаточность цинка обычна при хроническом поносе. Недостаточное всасывание витамина D, кальция и магния в сочетании с резистентностью к витамину D, причины которой непонятны, могут вызывать метаболические заболевания костей. Хроническая недостаточность лактазы может вызвать необходимость в ограничении потребления молока, что ухудшает всасывание кальция.

Метаболизм поступающих с пищей углеводов вследствие ненормальной микробной колонизации кишечника может привести к развитию метаболического ацидоза за счет продукции молочной кислоты. Причину ацидоза не всегда удается установить, так как образуется D(+)-изомер молочной кислоты, а не L(-)-изомер, как при гликолизе. D(+)-изомер большинством наборов не определяется.

Другие кишечные расстройства

При том количестве жидкости, которое поступает в кишечник ежедневно, создается значительный потенциал для потери жидкости и электролитов в ситуациях, когда их реабсорбция нарушена. Обезвоживание может стать осложнением длительной рвоты, поноса, кишечно-кожной фистулы. С избыточной потерей жидкости через желудочно-кишечный тракт часто бывает связано обеднение организма магнием и калием.

В некоторых случаях может происходить усиление секреции жидкости в кишечник (при холе-

ре происходят очень быстрые потери больших объемов жидкости). Секреторная диарея возникает также при ворсинчатом аденоматозе прямой кишки, опухолях, которые выделяют большие количества богатой калием слизи, и при опухолях, секретирующих вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), который вызывает профузный водянистый понос, синдром Вернера-Моррисона.

Гормоны желудочно-кишечного тракта

Функции гастрина, секретина, холецистокинина, инсулина и глюкагона хорошо понятны. Но в последние годы открыт ряд других желудочно-кишечных полипептидных гормонов (табл. 6-11). Многие их свойства уже известны, однако точные физиологические функции пока не выяснены.

В настоящее время анализ этих гормонов доступен только специализированным лабораториям, и показания к их определению в диагностических целях ограничены случаями, когда подозревается наличие секретирующих эти гормоны опухолей, как, например, при синдроме Вернера-Моррисона.

Заключение

В желудочно-кишечном тракте происходит переваривание и всасывание пищи. Этот процесс зависит от нормальной функции печени и поджелудочной железы и контролируется нервными и гуморальными механизмами.

Синдром недостаточного всасывания может быть следствием дисфункций кишечника, поджелудочной железы или печени. Наличие значительной мальабсорбции можно легко исключить с помощью простых анализов крови или сыворотки. Если недостаточность всасывания очевидна по клиническим признакам (например, снижение массы тела или сильная стеаторея), тесты на мальабсорбцию практически ничего к диагнозу не добавляют. Только в сомнительных случаях есть смысл использовать дыхательный тест с ^{14}C -триолеином. Когда диагноз недостаточности всасывания установлен, исследования требуются для того, чтобы найти ее причину, которая по клиническим признакам может быть не ясна. В таких случаях полезны биохимические, гистологические и рентгенологические данные.

Формальная оценка секреции кислоты желудком в настоящее время требуется редко, но определение гормона гастрина, который стимулирует секрецию желудочной кислоты, представляет цен-

Таблица 6-11. Гормоны желудочно-кишечного тракта: локализация и функции

Гормон	Локализация	Функции
Гастрин	Антральный отдел желудка	Стимулирует секрецию кислоты желудком (см. табл. 6-1) и рост слизистой оболочки желудка и кишечника
Холецистокинин	Двенадцатиперстная и тощая кишки	Стимулирует секрецию панкреатических ферментов и сокращение желчного пузыря
Секретин	Двенадцатиперстная и тощая кишки	Стимулирует секрецию бикарбоната поджелудочной железой
Панкреатический полипептид (ПП)	Поджелудочная железа	Ингибирует экзокринную секрецию поджелудочной железы
Полипептид, ингибирующий функцию желудка	Двенадцатиперстная и тощая кишки	Высвобождает инсулин в ответ на повышение содержания глюкозы (известен также как глюкозозависимый инсулиноトロфный полипептид) и ингибирует секрецию кислоты желудком
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	Весь желудочно-кишечный тракт	Нейромедиатор; регулирует перистальтику и секреторную функцию желудочно-кишечного тракта
Мотилин	Двенадцатиперстная и тощая кишки	Стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта

ность при обследовании пациентов с атипичной пептической язвой, поскольку она может быть следствием секреторирующей гастрин опухоли. Описано множество других кишечных гормонов. Определение некоторых из них может быть полезным при подозрении на секреторирующую гормон опухоль.

Хронический панкреатит обычно проявляется мальабсорбцией, а острый панкреатит, как правило, — синдромом "острого живота". Для острого панкреатита характерно повышение амилазной ак-

тивности в сыворотке, хотя этот признак не является специфичным. В острых случаях течение может осложняться шоком, почечной недостаточностью, гипокалиемией и гипергликемией.

Ежедневно в кишечник секреторится примерно 8 л жидкости, большая часть которой подвергается обратному всасыванию. Потери жидкости и солей из кишечника вследствие рвоты, поноса или свищей могут приводить к тяжелым формам обезвоживания и обессоливания организма.

Введение

Гипофиз состоит из двух частей — переднего гипофиза, или аденогипофиза, и заднего гипофиза, или нейрогипофиза. Несмотря на то что эти части анатомически составляют единое целое, функционально и по эмбриональному происхождению они существенно различаются.

Передний гипофиз образуется из первичной железистой ткани, а задний гипофиз — из нервной ткани. Гипофиз расположен в основании мозга, рядом с гипоталамусом (рис. 7.1), который играет определяющую роль в регуляции функции гипофиза.

Гормоны передней доли гипофиза

Передняя доля гипофиза секретирует несколько гормонов, в том числе трофических, стимулирующих

активность других эндокринных желез (табл. 7-1). Секрция гормонов передним гипофизом контролируется гормонами, секретируемыми гипоталамусом, которые попадают в гипофиз через систему воротных кровеносных сосудов. Процесс образования гипоталамических гормонов зависит от деятельности высших мозговых центров. Кроме того, секрция гормонов гипоталамусом и гипофизом регулируется по механизму обратной связи гормонами, продукцию которых они стимулируют в органах-мишенях.

Гормон роста

Гормон роста (ГР) — полипептид, состоящий из 191 аминокислоты. Он необходим для нормального роста, хотя действует преимущественно опосредованно за счет стимуляции синтеза в печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), известного также под названием соматомедин-С. Метаболические эффекты гормона роста представ-

Таблица 7-1. Гормоны передней доли гипофиза

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

Примечание. Все представленные эффекты гормонов являются стимулирующими. Трофические гормоны стимулируют как синтез, так и высвобождение гормонов из органов-мишеней.

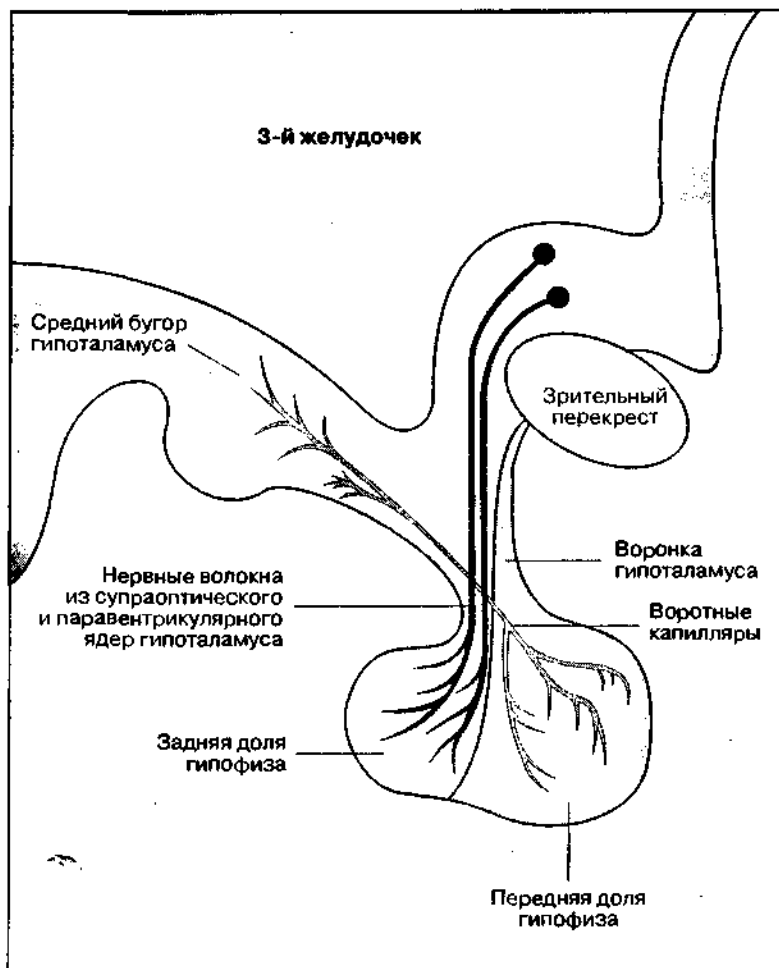


Рис. 7.1. Анатомические взаимоотношения гипофиза и гипоталамуса. Показаны воротные кровеносные сосуды, через которые гипоталамические гормоны попадают в передний гипофиз, а также нервные волокна, по которым происходит транспортировка гипоталамических гормонов в задний гипофиз

лены в табл. 7-2. Выделение ГР регулируется двумя гипоталамическими гормонами — гормоном, высвобождающим ГР (ГВГР), и гормоном, ингибирующим высвобождение ГР (соматостатин). В гипофизе соматомедин-С осуществляет отрицательную обратную связь, модулируя эффекты ГВГР, а в гипоталамусе совместно с самим ГР он

стимулирует выделение соматостатина. Концентрация ГР в крови колеблется очень сильно в течение дня, часто ее не удается определить с помощью современных методов (< 1 мЕ/л). Физиологическая секреция происходит в форме спорадических выбросов, длящихся 1–2 ч, преимущественно во время сна. Пиковые концентрации могут достигать 40 мЕ/л. Секреция стимулируется стрессовыми ситуациями, физическими нагрузками, падением концентрации глюкозы в крови, голоданием и потреблением определенных аминокислот. Эти стимулы используются в провокационных тестах при диагностировании недостаточности ГР, особенно у детей. Секреция ГР тормозится при увеличении концентрации глюкозы в крови, данный эффект

Таблица 7-2. Метаболические эффекты гормона роста

Усиление липолиза (кетогенное действие)
Повышение продукции глюкозы печенью и снижение захвата глюкозы тканями (диабетогенное действие)
Повышение синтеза белка (анаболическое действие)

лежит в основе применения теста на толерантность к глюкозе для выявления избыточной секреции ГР. При избыточной секреции ГР вследствие опухоли гипофиза у детей развивается гигантизм, а у взрослых — акромегалия; недостаточность синтеза ГР проявляется в виде задержки роста у детей, у взрослых клинически это состояние обычно протекает бессимптомно.

Соматостатин — гипоталамический пептид, состоящий из 14 аминокислот и ингибирующий секрецию ГР. Этот гормон выполняет разнообразные функции как в системе гипоталамус-гипофиз, так и в других системах организма. Например, он тормозит выделение тиреотропного гормона (ТТГ) в ответ на действие тиреотропинрилизинг-гормона (ТРГ), в кишечнике и островках поджелудочной железы ингибирует секрецию таких гастроинтестинальных гормонов, как гастрин, инсулин и глюкагон. Физиологическое значение этих эффектов пока окончательно не выяснено. Описаны достаточно редко встречающиеся соматостатинсекретирующие опухоли поджелудочной железы, кроме того, соматостатин секретируют медуллярные опухоли щитовидной железы и мелкоклеточные карциномы легких. Аналоги соматостатина используются для остановки кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ингибирования секреции самого гормона опухолью и лечения акромегалии.

Пролактин

Пролактин — полипептидный гормон, состоящий из 198 аминокислот, его основное физиологическое действие — инициирование и поддержание лактации. Секреция пролактина регулируется гипоталамусом путем высвобождения допамина, который ингибирует этот процесс. В гипоталамусе не обнаружено субстанции, которую можно было бы отнести к пролактинрилизинг-гормону. Установлено, что ТРГ и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) способны стимулировать секрецию пролактина, но физиологическое значение такой стимуляции невелико. Повышенная секреция пролактина наблюдается при пролактинсекретирующих опухолях и опухолях гипофиза, которые нарушают кровотоки от гипоталамуса и, соответственно, препятствуют допаминзависимому торможению секреции пролактина. В отсутствие допамина секреция пролактина — автономный процесс.

Секреция пролактина носит периодический характер, усиливаясь во время сна и при стрессе, у женщин зависит от эстрогенного статуса. Все это

затрудняет точное определение верхней границы для концентрации пролактина в плазме здоровых мужчин и женщин, хотя часто значение 400 мЕ/л принимают за предел относительной нормы. Нижняя граница нормальной концентрации пролактина в плазме не определена. Секреция пролактина возрастает во время беременности, но если женщина после родов не кормит грудью, то его концентрация снижается до нормы в течение 7 дней. При грудном вскармливании содержание пролактина в крови начинает снижаться приблизительно через 3 мес, даже если кормление грудью продолжается. Последствия гиперпролактинемии рассмотрены на с. 138. Дефицит пролактина — редкое нарушение, но если и встречается, например при инфаркте гипофиза, то единственное его проявление — отсутствие лактации.

Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон (ТТГ) — гликопротеин (28 000 Д), состоящий из α - и β -субъединиц. α -Субъединица аналогична таковой в составе гонадотропинов и практически идентична α -субъединице человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), но β -субъединица уникальна для ТТГ.

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

Синтез тиреоидных гормонов регулируется по механизму отрицательной обратной связи: если концентрация тиреоидных гормонов в плазме снижается, то возрастает секреция ТТГ; если содержание тиреоидных гормонов возрастает, секреция ТТГ подавляется. При первичном гипотиреозе продукция ТТГ увеличена, при гипертиреозе — снижена. Недостаточность ТТГ может привести к развитию гипотиреоза, но гипертиреоз вследствие ТТГ-секретирующей опухоли — явление очень редкое.

Гонадотропины

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) — гликопротеины с молекулярной массой приблизительно 30 000 Д,

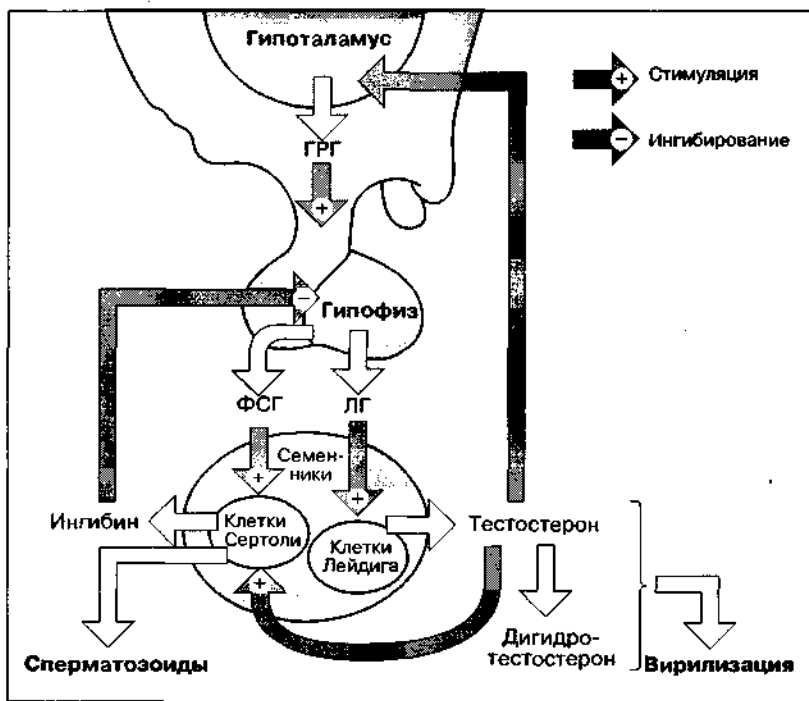


Рис. 7.2. Регуляция функции семенников гонадотропинами гипофиза

состоящие из двух субъединиц: β -субъединицы индивидуальны для каждого гормона; α -субъединицы одинаковы и подобны тем, которые входят в состав ТТГ и чХГ.

Синтез и высвобождение обоих гормонов стимулируется гипоталамическим декапептидом — гонадотропинрилизинг-гормоном (ГРГ). Его эффект модулируется циркулирующими в крови половыми стероидами. ГРГ секретируется эпизодически, что приводит к волнообразному изменению концентрации гонадотропинов в плазме, максимальная концентрация которых достигается каждые 90 мин. У мужчин ЛГ стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига. Тестостерон и эстрадиол, образованные в клетках Лейдига и в процессе метаболизма тестостерона, блокируют по механизму обратной связи действие ГРГ на секрецию ЛГ. ФСГ совместно с тестостероном, присутствующим в семенниках в высокой концентрации, стимулирует сперматогенез. Секреция ФСГ тормозится ингибином (рис. 7.2) — гормоном, образующимся в процессе сперматогенеза.

В женском организме взаимодействия гормонов имеют более сложный характер. Секреция эстрогенов (прежде всего эстрадиола) яичниками стимулируется ФСГ в первую часть менструального цик-

ла; оба гормона необходимы для развития граафовых фолликулов. По мере увеличения в крови концентрации эстрогенов секреция ФСГ уменьшается, пока эстрогены по механизму положительной обратной связи не вызовут одномоментное высвобождение в большом количестве ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ. Повышение концентрации ЛГ стимулирует овуляцию и развитие желтого тела, а возрастание концентраций эстрогенов и прогестерона приводит к угнетению секреции ЛГ и ФСГ. Ингибин, находящийся в яичниках, также способен тормозить секрецию ФСГ. Если не произошло оплодотворения, снижение концентрации эстрогенов и прогестерона (в связи с обратным развитием желтого тела) запускает процесс менструации и выделения ЛГ и ФСГ, необходимых для созревания следующих фолликулов в новом цикле (рис. 7.3). До периода полового созревания концентрации ЛГ и ФСГ в плазме очень низкие, и не наблюдается никакой реакции на экзогенный ГРГ. При приближении периода полового созревания секреция ФСГ возрастает раньше, чем секреция ЛГ.

Повышенные концентрации гонадотропинов выявляются у женщин при недостаточности яичников, обусловленной болезнью, или после естественной менопаузы. Высокие концентрации ФСГ

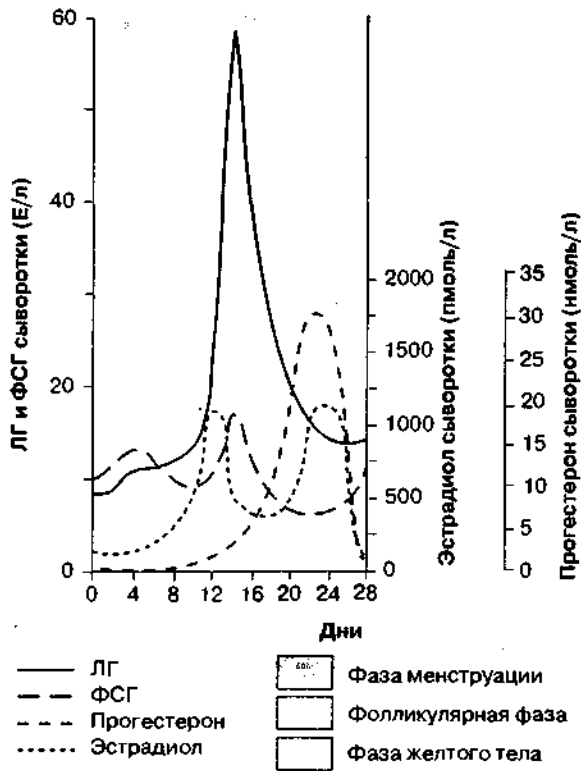


Рис. 7.3. Изменения концентрации в плазме крови гормонов гипофиза в период менструального цикла. Представлены также изменения концентраций эстрогенов (17 β -эстрадиол) и прогестерона

отмечаются у мужчин с азооспермией, а при снижении секреции тестостерона растёт содержание ЛГ.

Гонадотропинсекретирующие опухоли гипофиза достаточно редки. Они могут вырабатывать как ЛГ, так и ФСГ. Сниженная секреция гонадотропина, приводящая к вторичной гонадной недостаточности, встречается чаще. Она может быть изолированной вследствие дисфункции гипоталамуса или возникать при генерализованной недостаточности гипофиза. Случай гипогонадотропного гипогонадизма описан в "Истории болезни 10.1".

Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — одноцепочечный полипептид (4500 Д), состоящий из 39 аминокислот. Его биологическая функция заключается в стимулировании синтеза глюкокортикоидов надпочечниками (но не минералокортикоидов) и зависит от 24-х N-терминальных аминокислот. АКТГ — это фрагмент гораздо более крупного предшественника — про-опиомеланокортина (31 000 Д; рис. 7.4), который является также предшественником β -липотропина и эндогенных опиоидных пептидов (эндорфинов). Механизмы регуляции высвобождения β -липотропина и эндорфинов до конца не изучены, а секреция АКТГ регулируется гипоталамическим пептидом — кортикотропинрилизинг-гормоном (КРГ). Секреция АКТГ происходит периодически

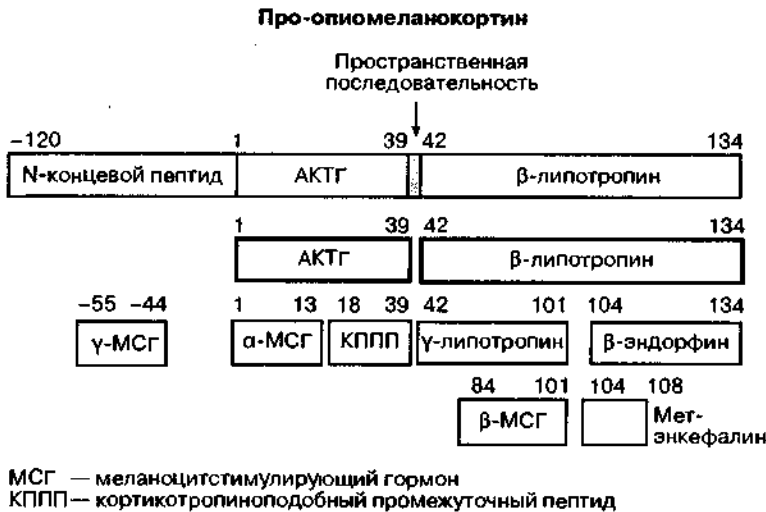


Рис. 7.4. АКТГ образуется в результате протеолиза про-опиомеланокортина. β -Липотропин образуется из того же предшественника, и сам является предшественником эндорфинов и энкефалинов (природные пептиды с опиоидоподобной активностью). Меланоцитстимулирующие гормоны секретируются некоторыми видами животных, но не человеком. (Гормоны, секретируемые в организме человека, выделены темным блоком.)

ки, с суточными колебаниями: максимальная концентрация гормона в плазме отмечается около 8 ч утра, минимальная — в полночь. Секреция возрастает значительно при стрессе и тормозится кортизолом. Процесс выработки кортизола корой надпочечников регулируется по принципу отрицательной обратной связи, но этот механизм, а также циркадные колебания подавляются при стрессе. Концентрация АКТГ в плазме составляет в норме 10–80 пг/мл.

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

Определение гормонов передней доли гипофиза

Обследование при подозрении на недостаточность функции гипофиза должно начинаться с определения гормонов гипофиза и органов-мишеней в пробе крови, взятой в 9.00. Наличие дефицита ТТГ станет очевидным при низких концентрациях общего и свободного тироксина на фоне отсутствия повышенной концентрации ТТГ, что характерно для гипотиреоза. Концентрация ТТГ в плазме может быть нормальной или сниженной при гипопитуитаризме, который обнаруживается редко.

У мужчин нормальная концентрация тестостерона в плазме свидетельствует о нормальной секреции ЛГ. При недостаточности гипофиза концентрация тестостерона в плазме низкая, а концентрации ЛГ и ФСГ нормальные или низкие. У женщин в предменопаузальном периоде обнаружение на фоне аменореи низкой концентрации эстрадиола, но нормальной или низкой — гонадотропинов, дает основание предполагать гипоталамическую или гипофизарную дисфункцию (с. 180). Тест с кломифеном позволяет определить, что именно является причиной развития данного состояния. Нормальная концентрация в плазме прогестерона в фазу овуляции

(с. 187) подтверждает интактность оси гипоталамус–гипофиз–яичники и избавляет от необходимости проведения дальнейших исследований. Регулярность менструальных циклов также надежно исключает дефицит гонадотропина. В норме у женщин в постменопаузе концентрация гонадотропина в плазме увеличена значительно, а при недостаточности гипофиза — снижена или нормальна.

Традиционно при обследовании по поводу заболеваний гипофиза использовался тест с введением ТРГ и ГРГ и последующим измерением содержания ТСГ и гонадотропинов. Часто его комбинируют с инсулиновым гипогликемическим тестом (ИГТ, см. ниже). Однако диагностическая значимость результатов этих тестов подвергается сомнению, поскольку высвобождение гормонов под влиянием этих рилизинг-факторов характеризует лишь способных к выделению в кровотоке гормонов, но не дает информации об интактности гипофиза. Нормальная реакция на рилизинг-факторы может произойти и при гипофункции гипофиза. С другой стороны, замедленная реакция наблюдается при гипоталамических нарушениях, как и при недостаточности гипофиза. Практически, проведение тестов с рилизинг-гормонами мало чего добавляет к тому, что можно выяснить в ходе клинического обследования и при определении базального уровня гормонов гипофиза.

Гормон роста (ГР) секретруется периодически. Иногда его не удается обнаружить в плазме, поэтому при концентрации ГР в случайной пробе > 20 мЕ/л можно исключить значительный его дефицит, а его более низкие концентрации не обязательно являются признаком недостаточности. Характер секреции ГР удается определить с помощью ИГТ: если после адекватной гипогликемии (концентрация глюкозы в крови $< 2,2$ ммоль/л) пиковая концентрация ГР в плазме < 20 мЕ/л, то это надежный признак дефицита ГР. ИГТ считается достаточно опасным тестом, поэтому предложено несколько других методов определения секреции ГР, включающих, в том числе, введение АКТГ, глюкагона, аргинина, дрожжевых экстрактов и L-допа, хотя, как эти фармакологические стимулы влияют на физиологическую секрецию ГР, не совсем ясно. При концентрации ГР > 20 мЕ/л можно практически исключить его дефицит, хотя и менее выраженная реакция на стимуляцию не обязательно свидетельствует о его наличии. Известно, что интенсивные физические упражнения повышают секрецию ГР, но даже при соблюдении стандартного протокола обследования субнормальная реакция не счи-

тается достоверным признаком дефицита. Более надежную информацию можно получить при определении ГР в пробах крови, взятых с помощью постоянного катетера через незначительные интервалы времени во время сна. Однако технически эта процедура трудно выполнима.

Целостность гипоталамо-гипофизарной оси также удастся проверить, используя ИГТ. Увеличение концентрации кортизола в плазме по меньшей мере до 500 нмоль/л после адекватной гипогликемии — это признак нормального ее функционирования. Установлено, что если базальная кон-

центрация кортизола < 100 нмоль/л, реакция на гипогликемию никогда не бывает нормальной; но она всегда нормальная при исходной концентрации кортизола > 400 нмоль/л, поэтому ИГТ не проводят пациентам, у которых базальная концентрация кортизола в плазме находится за пределами диапазона 100–400 нмоль/л. Протокол выполнения ИГТ представлен в табл. 7-3. Короткий тест с синактеном (синактен — синтетический аналог АКТГ), изначально применявшийся для обнаружения недостаточности надпочечников (с. 150), также рекомендуют для исследования при недостаточности

Таблица 7-3. Комбинированный тест (тройной болюсный тест) определения функции гипофиза

Процедуры

1. Проба проводится утром натощак после взвешивания пациента
2. Установить внутривенно и гепаринизировать канюлю
3. Удалять 1 мл крови перед забором каждой пробы, после забора крови гепаринизировать канюлю
4. Через 30 мин взять пробу крови для определения исходной концентрации глюкозы, кортизола (или АКТГ), ФСГ, ЛГ, ТТГ, свободного тироксина, ГР и отношения тестостерон/эстрадиол
5. Ввести 200 мкг ТРГ, 100 мкг ГРГ и 0,15 Е/кг массы тела растворимого инсулина
6. Забирайте пробы крови в соответствии с графиком:

Время (мин)	Проба				
	Глюкоза	Кортизол	ФСГ, ЛГ	ТТГ	ГР
0	+	+	+	+	+
15	+				
20			+	+	
30	+	+			+
45	+				
60	+	+	+	+	+
90	+	+			+
120	+	+			+

7. Ввести инсулин в той же дозе через 45 мин, если у пациента нет клинических (испарина) или биохимических (содержание глюкозы в крови < 2,2 ммоль/л) проявлений гипогликемии, и продолжить отбор проб

Результаты тестирования в норме

Кортизол	Увеличение	> 200 нмоль/л
	Максимально	> 500 нмоль/л (аналогичный критерий при использовании глюкагона)
ГР	Максимально	> 20 МЕ/л (после глюкагона: 15 МЕ/л у мужчин и 20 МЕ/л у женщин)
ФСГ	Увеличение	> 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем
ЛГ	Увеличение	> 5 раз по сравнению с исходным уровнем
ТТГ	Увеличение	≥ 2 МЕ/л (пожилые пациенты)
		≥ 5 МЕ/л (взрослые)

Примечание. При подозрении на наличие у пациента недостаточности гипофиза использовать инсулин в дозе 0,1 Е/кг, у пациентов с болезнью Кушинга и акромегалией — 0,3 Е/кг. В случае если вместо инсулина вводится глюкагон (1 мг в/м), пробы крови для определения кортизола и ГР необходимо брать с интервалом 30 мин в период с 90-й по 240-ю минуту после инъекции (реакция на введение глюкагона развивается медленнее, чем при использовании инсулина).

АКТГ. Это кажется нелогичным, но вполне оправданным, поскольку дефицит АКТГ приводит к атрофии надпочечников и, соответственно, снижает их реакцию на АКТГ. Показано, что результаты короткого синактенового теста хорошо коррелируют с результатами ИГТ: если через 30 мин после введения синактена (250 мкг, внутривенно) концентрация кортизола в плазме > 550 нмоль/л, то дефицит АКТГ можно исключить.

Секреция пролактина повышается при стрессе, но на практике определение пролактина при ИГТ ничего не прибавляет к информации, полученной при измерении его базальной концентрации.

Инсулиновый гипогликемический тест

В этом тесте используется стрессовое воздействие инсулинизированной гипогликемии для обеспечения секреции ГР и АКТГ гипофизом (на практике измеряют содержание кортизола, поскольку определение АКТГ — технически более сложная процедура). Данный тест не безопасен для больного из-за возможных неблагоприятных последствий гипогликемии. При проведении исследования обязательно должен присутствовать врач. Тест противопоказан пациентам, страдающим сердечными приступами или ишемической болезнью сердца, и не рекомендуется тем, у кого низкая концентрация кортизола в плазме в 9.00 утра. На случай развития тяжелой гипогликемии необходимо держать в готовности концентрированный раствор глюкозы, введение которой при этом состоянии не искажает результатов исследования. Длительность стрессового воздействия должна быть очень небольшой. Важно, чтобы состояние гликемии было действительно достигнуто (и документировано), в противном случае отсутствие реакции может быть связано не с гипофизарной недостаточностью, а с неадекватностью гипогликемии. При недостаточном снижении содержания глюкозы в крови допустимо повторное введение инсулина. Протокол тестирования и нормальные показатели представлены в табл. 7-3. Данный тест можно проводить одновременно тестами, в которых используются рилизинг-гормоны, хотя их результаты дают мало дополнительной полезной информации.

Иногда предпочтительно вводить инсулин методом непрерывной инфузии со скоростью, обеспечивающей развитие гипогликемии, по достижении которой инфузию прекращают. Это более надежный и безопасный способ получения гипогликеми-

ческого состояния. В тех случаях, когда гипогликемия противопоказана, вместо инсулина для стимуляции секреции кортизола и АКТГ можно использовать глюкагон.

Нарушения функции передней доли гипофиза

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм может быть следствием поражения гипофиза или гипоталамуса (табл. 7-4). Наиболее часто причиной его развития являются опухоли гипофиза. Когда они секретирующие, обнаруживаются клинические признаки избытка гормонов. Частичный гипопитуитаризм наблюдается чаще, чем полная утрата функции гипофизом. Проявления этого состояния зависят от нескольких факторов, но возраст больного относится к одним из важнейших. Уменьшение секреции ГР — ранний признак недостаточности гипофиза (с. 135–136), но если для детей это может иметь катастрофические последствия, то на состоянии взрослого человека оно сказывается не так сильно. В целом секреция ГР и гонадотропинов (ЛГ раньше, чем ФСГ) нарушается раньше, чем секреция АКТГ. При недостаточности гипофиза появление признаков гипотиреоза не характерно. Изолированный дефицит отдельных гормонов передней доли гипофиза, как правило, врожденный. В большинстве случаев он обусловлен нарушением выработки соответствующего гормона гипоталамусом. Кровоизлияние в опухоль гипофиза может вызвать так называемую “апоплексию гипофиза”. Она проявляется резким началом, головной болью, признаками менингизма, нарушением зрения и потерей сознания. Это состояние требует неотложной внутривенной инфузии жидкости и введения гидрокортизона, после чего нередко проводят хирургическое вмешательство.

При подозрении на гипофункцию гипофиза проводят тесты со стимуляцией для выявления способности железы вырабатывать гормоны (см. тесты на с. 132). Если предполагается опухоль гипофиза, необходимо установить избыточную секрецию гормона опухолью и снижение продукции других гормонов. Причины неадекватной секреции должны быть по возможности исследованы. Анатомическое положение гипофизарной опухоли необходимо оценить, используя определение полей зрения, рентгенографию черепа, компьютерную томографию и магнитно-резонансное исследование.

Таблица 7-4. Основные причины развития и клинические проявления гипопитуитаризма

Причины	
Опухоли	Болезни сосудов
Гипофиза:	Атаксия мозжечковая с гипогонадизмом (синдром Шихена)
аденома	Инфаркт, особенно опухолей
краниофарингиома	Сильная гипотензия
Мозга:	Артериит краниальный
первичная	Травма
вторичная	Инфекция
Другие болезни	Менингит, особенно туберкулезный
Саркоидоз	Сифилис
Гистиоцитоз X	Ятрогенные
Гемохроматоз	Оперативное вмешательство
Гипоталамические нарушения	Облучение
Опухоли	Длительное лечение глюкокортикоидами или тиреоидными гормонами, которые вызывают изолированное угнетение продукции АКТГ и ТТГ соответственно
Функциональные расстройства, например нервная анорексия и голодание, вызывающие обратимый гипогонадотропный гипогонадизм	
Изолированная секреция ГР и гонадотропинов вследствие нарушенной секреции гипоталамических рилизинг-гормонов	
Клинические проявления	
Гормон	Проявление недостаточности
Гормон роста	Дети: задержка роста Взрослые: уменьшение массы мышц усиление тенденции к гипогликемии
Пролактин	Отсутствие лактации
Гонадотропины	Дети: позднее половое созревание Женщины: олигоменорея, бесплодие, атрофия молочной железы и гениталий Мужчины: импотенция, азооспермия, тестикулярная атрофия Женщины и мужчины: снижение либидо, уменьшение волосатости, тонкая морщинистая кожа
АКТГ	Снижение массы тела, слабость, гипотензия, гипогликемия и другие признаки дефицита глюкокортикоидов, обычно проявляющиеся при стрессовом воздействии; уменьшение пигментации кожи
ТТГ	Увеличение массы тела, непереносимость холода, повышенная утомляемость
Вазопрессин	Жажда, полиурия

Это позволит выбрать правильную тактику лечения. Некоторые причины и клинические проявления гипопитуитаризма представлены в табл. 7-4.

Клинические проявления дисфункции задней доли гипофиза (несахарный диабет) необходимо также выявлять, и при их наличии подтверждать соответствующими тестами (с. 139–143). Несахарный диабет — достаточно редкое заболевание, развивающееся на фоне больших опухолей гипофиза, после удаления которых он проходит. У больных с нарушенной секрецией вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ) признаки сахара-

ного диабета могут не проявляться, если одновременно нарушена продукция АКТГ, поскольку для нормальной экскреции воды необходим кортизол, секреция которого зависит от АКТГ.

История болезни 7.1

Мужчина, 50 лет, пытаясь успеть на автобус, споткнулся и упал, ударившись головой о бордюр. Потерял сознание на несколько секунд. Доставлен машиной скорой помощи в больницу.

При осмотре не выявлено признаков травматического повреждения, но на рентгенограмме черепа обнаружено увеличение размеров гипофизарной ямки. В ходе сбора анамнеза установлено, что в последние 12 мес у пациента исчезло либидо; он обнаружил, что бреется реже, чем раньше, а на лобке и в подмышечных ямках волосы стали редкими; утром чувствует себя невыспавшимся; и несмотря на то что проводит много времени на солнце, его загар не такой хороший, как прежде.

Лабораторные данные

Сыворотка:

кортизол (в 9 ч утра)	300 нмоль/л
ГР	< 2 мЕ/л
несвязанный тироксин	12 пмоль/л
ТТГ	2 мЕ/л
тестостерон	4 нмоль/л
ЛГ	< 1,5 Е/л
ФСГ	< 1,0 Е/л
пролактин	< 50 мЕ/л

Комбинированный тест по определению глюкогона, ТРГ и ГРГ:

сыворотка:

кортизол	350 нмоль/л на 180-й минуте (максимально)
ЛГ и ФСГ	нет повышения по сравнению с исходным уровнем
ГР	нет повышения по сравнению с исходным уровнем
ТТГ	5 мЕ/л на 20-й минуте; 3 мЕ/л на 60-й минуте

Комментарии

Клинические признаки заболевания типичны для гипопитуитаризма (табл. 7-3), что подтверждается данными лабораторного исследования. Концентрации ГР, гонадотропинов и пролактина низкие, а кортизола — на нижней границе нормы. Реакция данных гормонов на стимул слабая или отсутствует. Низкий уровень тестостерона — следствие недостатка гонадотропинов. В связи с очевидностью диагноза, нет необходимости проводить тест с синактеном. Содержание свободного тироксина в сыворотке находится на нижней границе нормы; если бы имела место ранняя стадия недостаточности щитовидной железы, то величина была бы больше. Реакция ТТГ на ТРГ сохранена, но она на нижней границе нормы.

Немедленно была начата заместительная терапия кортизолом с одновременным введением тестостерона и тироксина. В течение нескольких часов у пациента развилась полиурия, появились призна-

ки дегидратации. Концентрация натрия в плазме, которая была низкой при поступлении (128 ммоль/л), возросла до 149 ммоль/л. Несахарный диабет, вызванный недостаточным высвобождением вазопрессина, может быть замаскирован дефицитом кортизола и выявляться только при начале заместительной терапии, что и наблюдалось в данном случае.

Больному был назначен синтетический вазопрессин для регулирования полиурии. В дальнейшем оперативным путем была удалена хромобластная аденома, однако функция гипофиза не восстановилась, и пациент оставался на заместительной терапии.

Нервная анорексия

Нервная анорексия — добровольное голодание, обусловленное, как правило, превратным представлением больного об избыточности массы своего тела. Клинически она напоминает гипопитуитаризм. Для обоих состояний характерно развитие аменореи, обусловленной снижением секреции гонадотропинов. Однако при нервной анорексии не происходит утраты волос на лобке и в подмышечных ямках, и даже появляются на теле пушковые волосы (лануго). Снижение массы тела в данном случае выражено в гораздо большей степени, чем при гипопитуитаризме, а концентрации кортизола и ГР в плазме крови имеют тенденцию к увеличению.

Недостаток гормона роста

Недостаточность ГР — редкая, но важная причина отставания в росте, другие рассмотрены в гл. 21. У здоровых детей концентрация ГР в плазме может быть настолько низкой, что ее не удается определить, вследствие чего величина 20 мЕ/л исключает выраженную недостаточность ГР, а низкая концентрация в случайной пробе крови не считается диагностически значимой.

История болезни 7.2

Мальчик, 10 лет, поступил в больницу для обследования по поводу маленького роста. Он всегда был ниже сверстников, но родители обеспокоились, когда его в росте обогнал 7-летний брат. За два года с момента предыдущего измерения роста он вырос всего на 3 см. Осмотр не выявил никаких нарушений, кроме маленького роста. Анамнез и результаты специальных тестов позволили исключить большинство известных причин задержки роста (с. 359)

Лабораторные данные

Сыворотка: ГР 4 мЕ/л (после интенсивной физической нагрузки)
4 мЕ/л (после гипогликемии, вызванной инсулином)

Комментарии

Постановка диагноза недостаточности ГР возможна при скорости роста и концентрации ГР в плазме ниже нормальных значений. В данном случае выполняются оба условия. При нормальном значении концентрации ГР в плазме (> 20 мЕ/л) после физической нагрузки или в пробе, полученной у спящего ребенка, необходимо выполнить более инвазивный и опасный тест с гипогликемией, вызванной инсулином. Физическая нагрузка должна быть достаточной, чтобы вызвать у пациента одышку, например бег вверх и вниз по лестнице. В данном случае результаты оказались ниже нормы, для подтверждения недостаточности ГР был проведен тест с гипогликемией, также выявивший дефицит ГР.

Падение концентрации глюкозы в крови здоровых людей является достаточным стимулом секреции ГР, но для полной уверенности в адекватности гликемического стимула необходимо убедиться, что концентрация глюкозы ниже 2,2 ммоль/л. На величину реакции влияет содержание половых стероидов. Неоднозначная реакция у детей с задержкой полового созревания требует повторения теста после введения тестостерона мальчикам и эстрогена девочкам.

Поскольку у обследуемого ребенка не выявлено других проявлений гипофункции гипофиза и признаков деструктивных повреждений железы, был поставлен диагноз идиопатической недостаточности ГР. Мальчика начали лечить гормоном роста. Скорость роста в дальнейшем восстановилась, хотя ребенок всегда оставался ниже своих сверстников. Как правило, дефицит роста полностью не ликвидируется при лечении недостаточности ГР.

Дефицит гормона роста лечат регулярным введением синтезируемым биологическим методом ГР. Большинство случаев изолированной недостаточности ГР обусловлены дефицитом релизинг-гормона ГР (РГГР), поэтому в будущем, вероятно, будет использоваться именно соединение. Заместительная терапия гормоном роста у взрослых существенно улучшает качество жизни и повышает мышечную силу. Однако до настоящего времени показания к применению ГР у взрослых пациентов четко не определены, а сам препарат дорогостоя-

щий. Изучается возможность назначения ГР для усиления анаболических процессов у больных с высоким уровнем катаболизма. Использование этого гормона для увеличения мышечной массы недопустимо, поскольку возможно развитие тяжелых побочных эффектов.

Опухоли гипофиза

Опухоли гипофиза могут быть чисто деструктивными, но часто они являются функциональными, вырабатывая избыточное количество какого-либо гормона. Частота встречаемости гиперсекреции у пациентов с гипофизарными опухолями следующая: пролактин (относительно часто) $>$ ГР $>$ АКТИ $>$ гонадотропины $>$ ТТГ (очень редко). Любая опухоль гипофиза может вызвать клинические симптомы вследствие разрушения нормальной ткани гипофиза (гипопитуитаризм) или внутричерепных пространственных нарушений — головную боль, тошноту и отек сосочков зрительного нерва. Дефекты полей зрения развиваются, когда опухоль растет вперед и давит на зрительный перекрест, что может привести к потере зрения.

Биохимические исследования играют важную роль при определении функции гипофиза у пациентов с опухолями. Для установления факта наличия опухоли, ее анатомического расположения используют визуализирующие методы: рентгенографию черепа, КТ ил МРИ. Необходимо также тщательно определить поля зрения.

Избыточная продукция гормона роста: акромегалия и гигантизм

Акромегалия и гигантизм в 95 % случаев являются следствием гиперсекреции ГР опухолями гипофиза, приводящей к усиленному росту мягких тканей и костей. Акромегалия возникает иногда при множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1 типа). Приблизительно в 5 % случаев она является следствием эктопической секреции релизинг-гормона ГР (при бронхиальной карциноидной опухоли). Избыточная секреция ГР повышает рост мягких тканей и костей. Если это происходит до сращения эпифизов длинных костей, то развивается гигантизм. Чаще ГР-секретирующие опухоли встречаются у взрослых. Они сопровождаются развитием акромегалии, при которой усиливается рост мягких тканей, кистей, стоп, челюстей и внутренних органов. Концентрация ГР в случайной пробе сыворотки обычно повышена, но поскольку в норме секреция ГР происходит дискретно, кли-

Таблица 7-5. Клинические проявления избыточной секреции гормона роста

Соматические	Метаболические	Локальные эффекты опухоли
Усиленный рост: кожи, подкожных тканей, костей черепа, челюстей, кистей, стоп и длинных костей, если не произошло сращивание эпифизов	Концентрация ГР в плазме повышенная и не поддается снижению	Головная боль
Повышенное потоотделение, жирная кожа, акне	Непереносимость глюкозы	Нарушение полей зрения
Зоб	Клинически выраженный сахарный диабет	Гипопитуитаризм
Кардиомегалия, гипертензия	Гиперкальциемия, гиперфосфатемия	Несахарный диабет

нический диагноз должен быть подтвержден биохимическим анализом, выявляющим отсутствие подавления секреции ГР при проведении теста на толерантность к глюкозе. У здоровых лиц концентрация ГР в плазме падает ниже 2 мЕ/л при выполнении этого теста, а при акромегалии и гигантизме не меняется или даже возрастает. Приблизительно у 25 % пациентов выявляется сниженная толерантность к глюкозе, а у 10 % — сахарный диабет.

У многих пациентов с акромегалией ГРГ вызывает увеличение секреции ГР, но не установлены ни причины возникновения, ни значение этого явления. В плазме крови больных с акромегалией повышена концентрация соматомедина-С (ИФР-1). Измерение содержания соматомедина-С полезно для установления случаев пограничных состояний и оценки реакции больных на проводимое лечение, поскольку его концентрация подвержена меньшим колебаниям, чем ГР.

Клинические проявления избыточной секреции ГР связаны как с соматическими, так и с метаболическими эффектами гормона (табл. 7-5), а также с наличием опухоли железы. У 30 % пациентов с акромегалией выявляется гиперпролактинемия, обусловленная нарушением нормального процесса торможения секреции пролактина или (встречается реже) секрецией этого гормона опухолью. Может нарушаться секреция других гормонов гипофиза. В ряде случаев акромегалия — проявление множественной эндокринной неоплазии (МЭН I типа). Приблизительно в 5 % случаев это результат эктопической секреции или РГР (например, карциномой бронха), или ГР (опухолью островковых клеток поджелудочной железы).

ствии физической нагрузки. Жена больного заметила, что черты его лица поглубели, недавно он был вынужден купить обувь большего размера. Врач обнаружил умеренную гипертензию и легкую глюкозурию. Пациент направлен на обследование в эндокринологическое отделение с предварительным диагнозом "акромегалия".

Лабораторные данные

Тест на толерантность к глюкозе:

Глюкоза крови (исходный уровень)	8,5 ммоль/л
(через 2 ч)	11,5 ммоль/л
ГР сыворотки (исходный уровень)	22 мЕ/л
(минимальный уровень)	20 мЕ/л

Сыворотка (в 9 ч утра):

пролактин	800 мЕ/л
тестостерон	11 нмоль/л
ЛГ	2,0 Е/л
ФСГ	1,5 Е/л
свободный Т4	16 пмоль/л
ТСГ	0,8 мЕ/л
кортизол	400 нмоль/л
кортизол (30 мин после синактена)	700 нмоль/л

Поля зрения: частичная битемпоральная гемианопия

Рентгенография черепа: увеличение размеров гипофизарной ямки, эрозивные изменения переднего отдела клиновидной кости

КТ гипофиза: опухоль гипофиза, расположенная над седлом

Комментарии

Клинический диагноз подтверждается высокой базальной концентрацией ГР, которая не снижается при введении глюкозы. Тест на толерантность к глюкозе свидетельствует о наличии диабета (нарушенная толерантность к глюкозе выявляется у 25 % больных акромегалией, но клиническая картина сахарного диабета присутствует только у 10 %).

История болезни 7.3

Мужчина, 40 лет, пришел на консультацию к врачу в связи с развившейся у него импотенцией. Предъявляет жалобы на сильную потливость даже при отсут-

Базальная концентрация пролактина повышена. Содержание гонадотропинов низкое и не повышается в ответ на ГРГ. Концентрация тестостерона в сыворотке на нижней границе нормы вследствие неадекватной тестикулярной стимуляции лютеинизирующим гормоном. Реакции ТТГ и кортизола не нарушены.

Наличие опухоли подтверждено радиологическими исследованиями. Зрительный перекрест расположен над гипофизом, поэтому его сдавление может вызвать нарушения полей зрения, проявляющиеся гемианопсией или квадрантной гемианопсией, или угрожать полной потерей зрения.

Лечение акромегалии и гигантизма направлено на уменьшение избыточной секреции ГР, предотвращение или терапию недостатка других гормонов гипофиза, профилактику повреждения опухолью окружающих железу структур, особенно зрительных нервов. На практике реализовать все эти задачи трудно. Основными методами лечения являются хирургическое вмешательство, внешнее облучение и медикаментозная терапия. В большинстве случаев выполняется трансфеноидальная резекция опухоли гипофиза, но если опухоль большая, выступающая над турецким седлом, то может потребоваться трансфронтальная краниотомия. При продолжающейся гиперсекреции ГР проводят внешнее облучение или, чаще, медикаментозную терапию. Наиболее используемыми препаратами являются октреотид, длительно действующий аналог соматостатина, и бромокриптин (агонист дофамина), который у здоровых людей стимулирует секрецию ГР, но у многих пациентов с акромегалией — подавляет.

При сопутствующем гипопитуитаризме назначается соответствующая заместительная терапия кортизолом и половыми стероидами или гонадотропинами и тироксином. Все пациенты с акромегалией и гигантизмом должны регулярно обследоваться для выявления возможных рецидивов или дальнейшей утраты нормальной функции гипофиза.

Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия — распространенное эндокринное нарушение. Она рассматривается как важная причина бесплодия и у мужчин, и у женщин. Кроме того, она вызывает импотенцию у мужчин и нарушает менструальный цикл у женщин. Эти эффекты обусловлены, вероятно, ингибированием пролактином периодического выделения ГРГ. Причины возникновения и клинические проявления

гиперпролактинемии представлены в табл. 7-6. Это состояние может развиваться вследствие действия различных лекарств, которые или блокируют допаминергические рецепторы, или снижают содержание дофамина в мозге, в дополнение к опухоли гипофиза (пролактинома) или его деструктивным повреждениям, которые нарушают нормальное торможение секреции пролактина. Пролактиномы, как правило, невелики (микроаденомы менее 10 мм в диаметре), но встречаются и большие опухоли — макроаденомы, которые разрушают гипофизарную ямку и располагаются вне этого образования. Пролактиномы чаще возникают у женщин, но у мужчин более вероятно формирование макроаденомы.

Пролактин секретируется в ответ на стрессовую ситуацию и ТРГ, его содержание в плазме зависит от статуса эстрогенов. Все это затрудняет определение верхней границы нормальной концентрации про-

Таблица 7-6. Причины развития и клинические проявления гиперпролактинемии

Причины

Физиологические

Стресс, сон, беременность, кормление грудью

Лекарственные препараты

Блокаторы допаминергических рецепторов, например фенотиазины, галоперидол
 Препараты, истощающие запасы дофамина, например метилдопа, резерпин
 Другие, например эстрогены, ТРГ

Повреждения гипофиза

Пролактинсекретирующая опухоль (пролактинома)
 Опухоли, блокирующие допаминергическое торможение секреции пролактина
 Перерезка воронки гипоталамуса

Другие

Гипотиреоз
 Эктопическая секреция
 Хроническая почечная недостаточность

Клинические проявления

Женщины

Олигоменорея и аменорея
 Бесплодие
 Галакторея

Мужчины

Импотенция
 Бесплодие
 Гинекомастия

актина в плазме. По всей вероятности, значение более 400 мЕ/л можно считать нормой, а более 10 мЕ/л — отклонением от нормы. Небольшое повышение концентрации пролактина не рассматривается как диагностически значимое у женщин, имеющих высокую концентрацию эстрогенов. Пролактинсекретирующие опухоли диаметром > 10 мм обычно ассоциируются с концентрацией пролактина в плазме > 5000 мЕ/л. Более низкие концентрации у пациентов с большими опухолями гипофиза обусловлены нарушением путей поступления дофамина в гипофиз. Пролактинсекретирующие опухоли нередко хорошо реагируют на медикаментозное воздействие, поэтому всем пациентам, имеющим такие опухоли и страдающим нарушением зрения, необходимо как можно быстрее определить концентрацию пролактина в крови.

Предложено несколько динамических тестов для выявления пролактинсекретирующих опухолей. Чаще всего определяется реакция пролактина на введение ТРГ, которая снижена у большинства пациентов с пролактиномами. К сожалению, тест нельзя считать специфичным, а его результаты весьма переменчивы, поэтому, как и при выполнении других проб, врачи получают мало достоверной информации для постановки диагноза. Если же опухоль удалось диагностировать, то обязательно следует оценить возможную недостаточность секреции других гормонов передней доли гипофиза. При небольших размерах опухоли другие функции гипофиза, как правило, не нарушены.

Большинство пациентов с небольшими пролактинсекретирующими опухолями лечат бромокриптином или каберголином (агонисты дофамина). Операция трансфеноидальной резекции может принести облегчение, но велика вероятность рецидива. Лечение бромокриптином проводится пожизненно, хотя у некоторых пациентов не возникает гиперпролактинемии после отмены препарата. В случае большой опухоли шансы на излечение невелики, хотя у 75 % больных, принимающих бромокриптин, опухоль редуцируется, а концентрация пролактина в крови снижается. Лекарственная терапия может проводиться при подготовке к хирургическому вмешательству. Некоторым больным показана лучевая терапия.

Болезнь Кушинга

Болезнь Кушинга, при которой повышается секреция кортизола корой надпочечников в ответ на возросшую продукцию АКТГ передней долей гипофиза, рассматривается подробно в гл. 8. У пациентов,

которым в целях лечения болезни Кушинга проводится адреналэктомия, впоследствии могут развиться гиперпигментация и клинические признаки большой опухоли гипофиза (синдром Нельсона). Пигментация обусловлена меланоцитстимулирующей активностью АКТГ и его предшественников. Синдром Нельсона редко наблюдается у пациентов, которым наряду с адреналэктомией проведено облучение или удаление гипофиза.

Другие состояния, обусловленные опухолями гипофиза

Опухоли, которые секретируют ТТГ или гонадотропину, встречаются достаточно редко. Иногда ТТГ-секретирующие опухоли возникают у больных с длительно протекающим и нелеченым гипотиреозом, но они быстро регрессируют при начале заместительной терапии. До 30 % опухолей гипофиза, обычно хромобластные аденомы, являются нефункционирующими. Их обнаруживают или в связи с наличием признаков гипопитуитаризма, или вследствие их механического воздействия на зрительный нерв, или случайно при проведении рентгенографии черепа.

Даже явно нефункционирующие опухоли способны секретировать гормоны в небольших, клинически незначимых, количествах. Некоторые секретируют только α -субъединицы гликопротеиновых гормонов. Определение в плазме концентрации этих α -субъединиц может оказаться полезным для подтверждения успешности лечения в таких случаях.

Гормоны задней доли гипофиза

Задняя доля гипофиза секретирует два гормона: вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и окситоцин. Эти гормоны синтезируются в гипоталамусе, по аксонам нейронов передаются в заднюю долю гипофиза и уже оттуда высвобождаются в кровоток. Окситоцин участвует в регуляции сократимости матки и продукции молока в лактирующей молочной железе. Нарушения его секреции достаточно редки и не имеют большого клинического значения. Этого нельзя сказать о вазопрессине — жизненно важном гормоне, нарушения секреции которого хорошо распознаются.

Вазопрессин

Вазопрессин играет жизненно важную роль в регуляции тоничности внеклеточной жидкости и, опосредованно, внутриклеточной жидкости и водного

баланса. Избыточная секреция гормона приводит к дилуционной гипонатриемии, при которой возникает риск водной интоксикации. Снижение секреции сопровождается развитием несахарного диабета, при котором происходит нерегулируемая экскреция воды, наиболее опасным ее последствием является дегидратация организма. Синдромы избыточной секреции вазопрессина рассмотрены на с. 38; они часто наблюдаются при состояниях, которые не оказывают непосредственного влияния на гипофиз. В отличие от них несахарный диабет обычно вызван заболеванием гипофиза или гипоталамуса (табл. 7-7), хотя может быть следствием неспособности почек реагировать на гормон (нефрогенный несахарный диабет).

При несахарном диабете дефицит вазопрессина вызывает чувство жажды и полиурию. Если гипоталамический центр жажды не поврежден, происходит усиленное потребление воды (полидипсия). Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями, вызывающими полиурию и полидипсию, — сахарным диабетом, храни-

ческой почечной недостаточностью, гиперкальциемией и гипокалиемией. Эти состояния исключаются с помощью простых тестов. У детей с несахарным диабетом может быть энурез.

Непреодолимое (компульсивное) желание пить воду (психогенная или первичная полидипсия) также вызывает полиурию. Однако в этом случае полиурия вторична по отношению к возросшему потреблению воды, а при несахарном диабете полидипсия является ответом на полиурию. В обоих случаях моча имеет низкий удельный вес, но при несахарном диабете просматривается тенденция к росту осмоляльности плазмы крови (> 295 ммоль/кг H_2O) и к гипернатриемии, а при первичной полидипсии осмоляльность плазмы снижается (< 280 ммоль/кг H_2O) и развивается гипонатриемия. Если осмоляльность мочи больше 750 ммоль/кг H_2O , то можно исключить наличие несахарного диабета. Концентрация натрия в плазме и осмоляльность обычно в пределах нормы при обоих состояниях, хотя могут быть на уровне верхней границы нормы при несахарном диабете, и нижней границы — при первичной полидипсии.

Если сомнения в правильности диагноза сохраняются, рекомендуется провести водный депривационный тест (табл. 7-8). Это эффективная биологическая проба по определению вазопрессина, содержание которого в плазме измерить трудно. У больных несахарным диабетом может развиваться опасная дегидратация, если они лишены возможности пить воду. Они могут проявлять исключительную изобретательность, пытаясь получить воду, поэтому тестирование проводится только в дневное время и при внимательном контроле за пациентом.

У здорового человека при водной депривации моча становится концентрированной, а осмоляльность плазмы не превышает 295 ммоль/кг H_2O . У страдающего несахарным диабетом плотность мочи не увеличивается, а осмоляльность плазмы растет. Если в организме обследуемого перед началом проведения теста был избыток воды, плотность мочи может не расти; осмоляльность плазмы остается низкой, поскольку стимуляция секреции вазопрессина происходит только в том случае, когда осмоляльность плазмы превышает 285 ммоль/кг H_2O (соответственно, и моча становится более концентрированной).

В конце 8-часового периода пациенту разрешают выпить воды и дают десмопрессин (1-дезаминио-D-аргинин-вазопрессин) — синтетический аналог вазопрессина. При несахарном диабете центрального происхождения моча должна стать более кон-

Таблица 7-7. Причины развития несахарного диабета

Краниальные

Опухоли:

- краниофарингиома
- вторичные опухоли
- опухоли гипофиза, распространяющиеся за пределы турецкого седла

Гранулематозные заболевания

Менингит и энцефалит

Сосудистые нарушения

Травма

Хирургическое вмешательство (часто временно)

Идиопатический

Семейный

Нефрогенные

Наследственный

Метаболический:

- гипокалиемия
- гиперкальциемия

Лекарственный:

- препараты лития
- демеклоциклин

Постобструктивная уропатия

Хроническое заболевание почек:

- пиелонефрит
- поликистоз
- амилоидоз
- серповидно-клеточная анемия

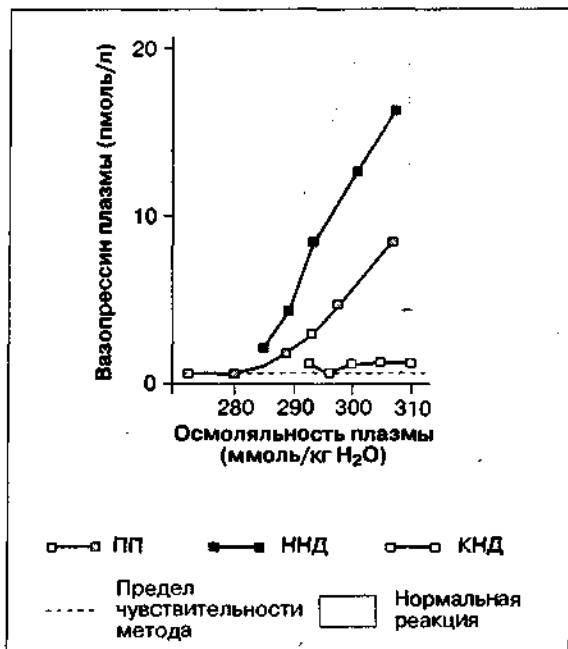


Рис. 7.5. Инфузия гипертонического раствора хлорида натрия. Типичные реакции на внутривенное введение 5% раствора хлорида натрия у больных с нефрогенным несахарным диабетом (ННД), краниальным несахарным диабетом (КНД) и первичной полидипсией (ПП)

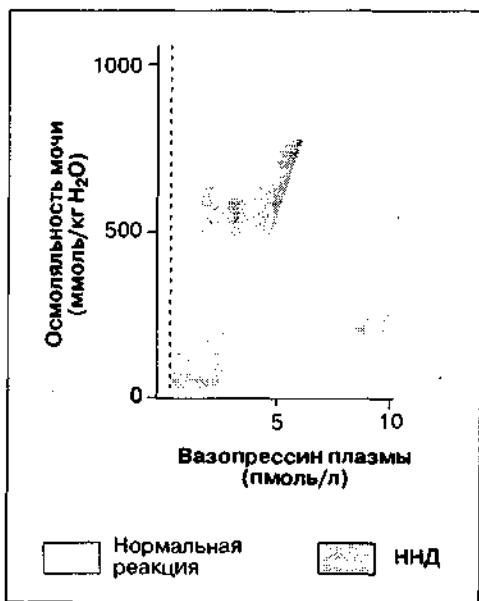


Рис. 7.6. Соотношение между концентрацией вазопрессина в плазме и концентрацией в моче. При нефрогенном несахарном диабете (ННД) концентрация вазопрессина высокая и не соответствует величине осмоляльности мочи

Таблица 7-8. Тест с водной депривацией

Процедура

Потребление жидкости разрешается в течение ночи до проведения теста, легкий завтрак без приема жидкости, курение не допускается

Взвешивание пациента

Прием жидкости не допускается в течение 8 ч; тщательный контроль за пациентом

Каждые 2 часа:

Взвешивание пациента (прекратить проведение теста, если вес пациента снизился более чем на 5%)

Сбор мочи: определение ее количества и осмоляльности

Взятие проб крови для определения осмоляльности (прекратить обследование, если осмоляльность плазмы превысит 300 ммоль/кг H₂O¹)

Через 8 ч разрешить пациенту выпить воды и ввести интраназально 20 мкг десмопрессина

Измерять осмоляльность мочи каждые 4 ч в течение 16 ч

Интерпретация результатов: см. рис. 7.7

¹ Прекратить диагностическое исследование по поводу несахарного диабета; разрешить пациенту пить воду и ввести десмопрессин.

Примечание. В первые 8 ч изучается способность концентрировать мочу, т. е. проводится дифференциальная диагностика между несахарным диабетом и первичной полидипсией. В последние часы теста, после введения десмопрессина, выявляется реакция почек на вазопрессин — дифференциальная диагностика между краниальным и нефрогенным несахарным диабетом. Результаты теста не всегда однозначны, и может потребоваться дальнейшее обследование.

центрированной; у пациентов, чьи почки нечувствительны к вазопрессину (нефрогенная природа заболевания), моча остается разбавленной. При проведении данного теста больным с поражением передней доли гипофиза необходимо в качестве заместительной терапии вводить кортизол.

Если результаты теста с водной депривацией неоднозначны, необходимо определить реакцию вазопрессина плазмы на введение гипертонического раствора натрия хлорида. Реакция является нормальной у пациентов, страдающих нефрогенным несахарным диабетом или первичной полидипсией, но снижена при краниальном несахарном диабете (рис. 7.5). Первые два состояния можно дифференцировать при сравнении концентраций

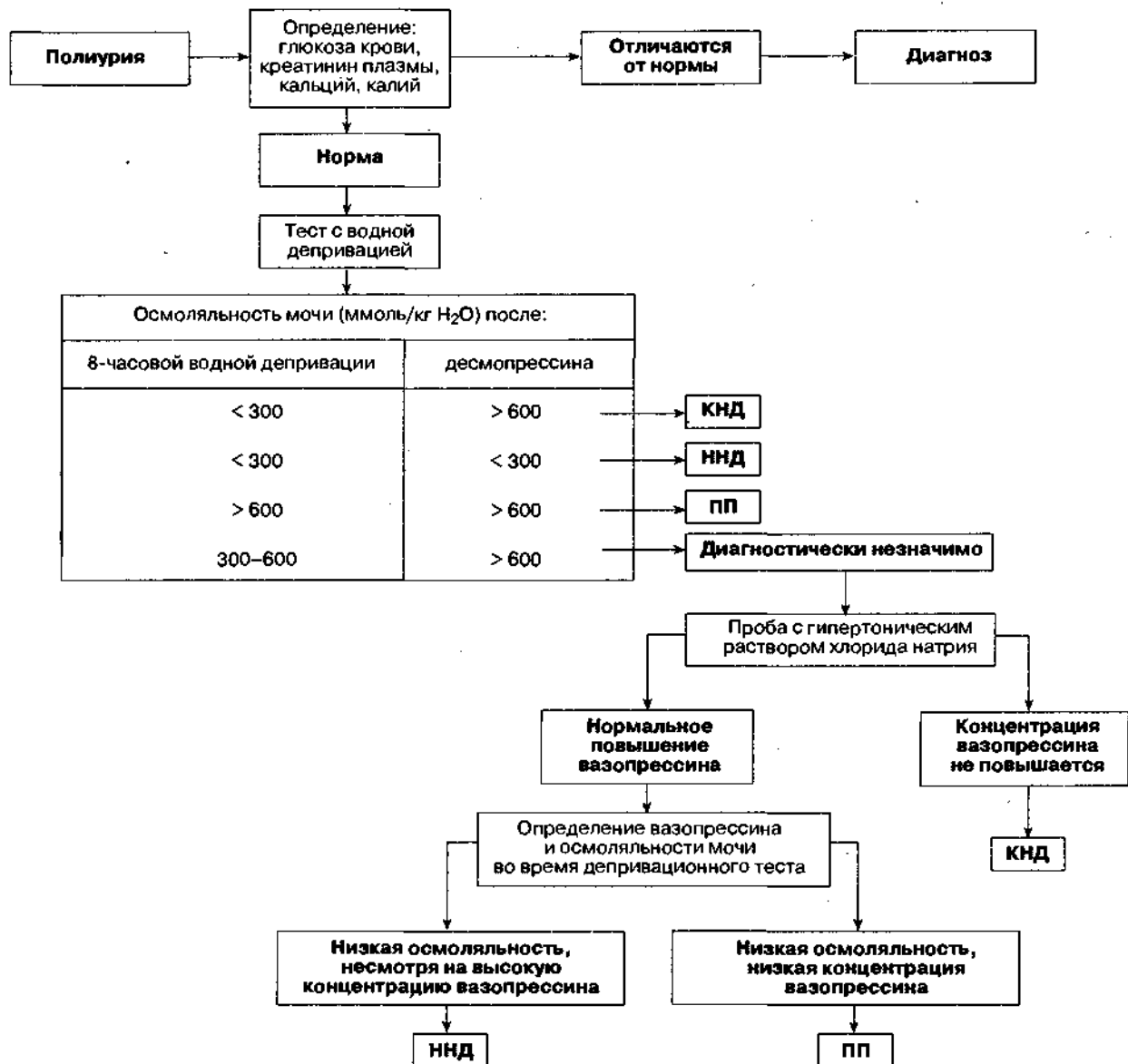


Рис. 7.7. Алгоритм обследования при полиурии. КНД — краниальный несахарный диабет, ННД — нефрогенный несахарный диабет, ПП — первичная полиурия

вазопрессина в плазме в период водной депривации (рис. 7.6.). При нефрогенном диабете концентрация вазопрессина гораздо выше нормы. С учетом того, что определение вазопрессина доступно не во всех клиниках, можно ориентироваться на результаты применения десмопрессина, который улучшает состояние пациента при краниальном несахарном диабете, не влияя на течение нефрогенного диабета и провоцирует утяжеление гипонатриемии

при первичной полидипсии. Алгоритм исследования полиурии представлен на рис. 7.7.

История болезни 7.4

Женщина средних лет, которой два года назад была проведена мастэктомия с последующим курсом лучевой терапии по поводу карциномы молочной

железы, пришла на плановый амбулаторный осмотр. Признаков рецидива опухоли не обнаружено, но пациентка пожаловалась на непрекращающуюся в последние месяцы жажду и повышенное мочеотделение. Жажда становилась невыносимой, если она не пила несколько часов. Кроме того, у пациентки нарушился сон в связи с необходимостью часто мочиться и пить воду. При первичном обследовании глюкозурия не обнаружена, концентрации креатинина, калия и кальция в сыворотке крови были в пределах нормы. Проведено дополнительное обследование.

Лабораторные данные

Плазма: осмоляльность	295 ммоль/кг
натрий	144 ммоль/л
осмоляльность мочи	90 ммоль/кг H ₂ O

Тест с водной депривацией: через 6 ч после начала проведения вес пациентки снизился с 60 до 57,6 кг, в связи с чем проведение теста было прекращено.

В конце тестирования:

осмоляльность плазмы	307 ммоль/кг H ₂ O
осмоляльность мочи	220 ммоль/кг H ₂ O

Пациентке разрешили выпить воды и ввели десмопрессин, после чего осмоляльность мочи повысилась до 810 ммоль/кг H₂O.

Комментарий

Наличие непереносимой жажды на фоне небольшого повышения осмоляльности плазмы крови и разбавленной мочи свидетельствует в пользу несахарного диабета. Этот диагноз был подтвержден в ходе проведения теста с водной депривацией (выявлена неспособность сохранять воду и концентрировать мочу). У данной больной наблюдалась нормальная реакция на десмопрессин, что свидетельствовало о недостаточности вазопрессина, а не о сниженной чувствительности почек к этому гормону.

Пациентку успешно лечили постоянным введением десмопрессина, что привело к исчезновению всех проявлений заболевания. При рентгенографии черепа патологии не обнаружено, но компьютерная томография выявила незначительные повреждения в области гипоталамуса. Больная скончалась через год из-за множественных мозговых метастазов карциномы молочной железы.

Почти в одной трети случаев краниального несахарного диабета не удается выявить причину его возникновения. Иногда существует семейная предрасположенность, наследуемая по аутосомно-до-

минантному типу, при которой заболевание развивается очень быстро. Количество мочи превышает 10 л/сут, хотя в некоторых случаях оно меньше. Больные с нефрогенным несахарным диабетом нечувствительны к вазопрессину, секреция которого или нормальная, или несколько повышена. Существуют две врожденные формы наследования: по X-связанному рецессивному типу и обусловлены нарушением функционирования аденилатциклазного механизма реализации эффекта вазопрессина, связавшегося с рецептором. При другой (очень редкой) аутосомно-рецессивной форме имеет место дефект синтеза аквапорина — белка, задействованного в процессе перемещения воды из собирательных канальцев почек.

Лечение несахарного диабета

У больных всегда должна быть возможность потребления необходимого количества жидкости, кроме того, надо лечить заболевание, лежащее в основе несахарного диабета. Краниальные формы обычно лечат десмопрессином, вводимым интраназально. Если полиурия незначительная (объем мочи < 4 л/сут) специфическое лечение обязательно. Больные должны уметь определять объемы выпитой и выведенной жидкости, для того чтобы избежать водной интоксикации. Это особенно важно, если чувство жажды притуплено.

У больных нефрогенным несахарным диабетом реакция на вазопрессин ослаблена, поэтому они должны внимательно следить за своевременным потреблением воды, чтобы избежать дегидратации. У них существует опасность развития вторичных по отношению к растяжению мочевого пузыря гидронефроза и гидроуретера, приводящих к нарушению функции почек. Тиазидные диуретики, которые способствуют истощению запасов натрия, повышают задержку почками воды и натрия, тем самым уменьшают полиурию. Возмещение дефицита калия или одновременное применение калийсберегающих диуретиков может оказаться необходимым для предотвращения гипокалиемии.

Заключение

Передняя доля гипофиза секретирует гормон роста, пролактин и гонадотропины, которые регулируют активность половых желез (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны), щитовидной железы (тиреотропный гормон) и коры надпочечников (адренокортикотропный гормон). Секре-

ция всех этих гормонов регулируется гипоталамическими гормонами, попадающими в гипофиз по воротной системе кровеносных сосудов. Трофические гормоны регулируются также по принципу обратной связи гормонами, синтезируемыми в соответствующих органах-мишенях.

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

Опухоли гипофиза вызывают гипопитуитаризм, разрушая нормальную ткань железы, но могут быть функционально активны и вызывать синдромы, связанные с избыточной гормональной секрецией. Опухоли, продуцирующие пролактин, гормон роста и адренокортикотропный гормон, хорошо распознаются, а секретирующие гонадотропины или тиреотропный гормон встречаются редко. Кроме эндокринных эффектов, функциональные и

нефункциональные опухоли могут быть причиной появления клинических признаков внутричерепного повреждения.

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

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

Введение

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

Секреция глюкокортикоидов, наиболее важным из которых является кортизол, регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), который, в свою очередь, секретруется гипофизом под влиянием гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). Кортизол влияет на выработку АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Глюкокортикоиды выполняют много физиологических функций (табл. 8-1), особенно важна их роль в опосредовании реакции организма на стресс.

Таблица 8-1. Основные физиологические функции глюкокортикоидов

Увеличивают катаболизм белка
Увеличивают синтез гликогена в печени
Увеличивают глюконеогенез в печени
Подавляют секрецию АКТГ (механизм отрицательной обратной связи)
Сенсибилизируют артериолы к действию норадреналина, участвуя таким образом в поддержании кровяного давления
Обладают разрешающим эффектом на экскрецию воды; необходимы для инициации диуреза в ответ на нагрузку жидкостью

Наиболее важным минералокортикоидом является альдостерон. Он секретируется под воздействием ангиотензина II, продуцируемого в результате активации ренин-ангиотензиновой системы при уменьшении почечного кровотока и других признаках уменьшения объема внеклеточной жидкости (рис. 8.1). Секреция альдостерона также непосредственно стимулируется гиперкалиемией. Основное действие альдостерона заключается в усилении реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах почек, происходящей за счет обмена на ионы калия и водорода; таким образом, он играет ключевую роль в регуляции объема внеклеточной жидкости. АКТГ не столь физиологически значим в секреции альдостерона. Однократное введение АКТГ увеличивает концентрацию альдостерона в плазме крови, но продолжительное введение (инфузия) АКТГ не вызывает ее стойкого повышения. Интересно, что АКТГ оказывает влияние на секрецию альдостерона опухолями надпочечников (с. 158).

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

Биосинтез стероидных гормонов надпочечников

Гормоны, секретируемые корой надпочечников, синтезируются из холестерина посредством цепи ферментативных реакций (рис. 8.2). Знание путей синтеза этих гормонов важно для понимания механизмов развития врожденной гиперплазии надпочечников — группы состояний, каждое из которых вызывается отсутствием одного из ферментов.

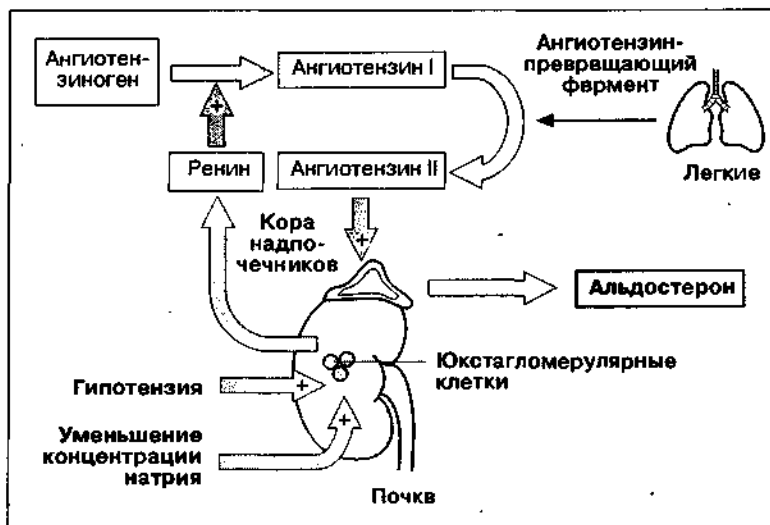


Рис. 8.1. Стимуляция секреции альдостерона посредством активации ренин-ангиотензиновой системы. Ренин, высвобождаемый в плазму юстагломерулярными клетками почки в ответ на различные стимулы, катализирует образование ангиотензина I из ангиотензиногена, α_2 -глобулина. Ангиотензин I превращается в октапептид — ангиотензин II — под действием ангиотензинпревращающего фермента во время прохождения по кровеносным капиллярам легких. Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона из коры надпочечников, кроме того, обладает мощным действием и стимулирует жажду

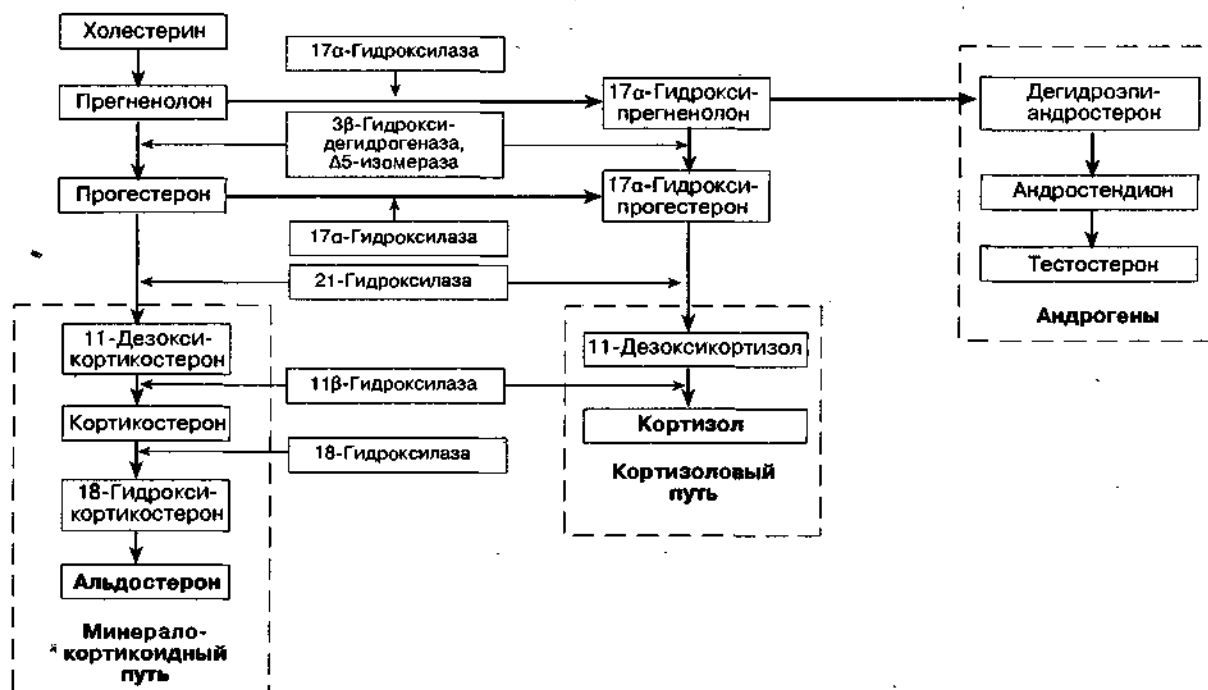


Рис. 8.2. Биосинтез надпочечниковых стероидных гормонов. Кортизол и андрогены синтезируются в ретикулярной (сетчатой) и фасцикулярной (пучковой) зонах коры надпочечников. Необходимая для синтеза альдостерона 18-гидроксилаза имеется только в гломерулярной (клубочковой) зоне

Определение надпочечниковых стероидных гормонов

Изобретение чувствительных и специфичных методов иммунологического анализа стероидных гормонов вытеснило устаревшие способы определения химически родственных субстанций, в том числе гормонов, например 17-оксистероидов (надпочечниковые андрогены) и 17-оксигенных стероидов (кортизол и родственные субстанции). Ранее широко применявшийся флюориметрический метод определения кортизола в настоящее время также устарел. Сейчас разработаны специфические иммунологические методы определения содержания кортизола, альдостерона, 17 α -гидроксипрогестерона и основных надпочечниковых андрогенов. Наиболее часто используется определение концентраций гормонов в плазме, но так как по ряду причин их концентрации в плазме подвержены флуктуациям, результаты однократных измерений должны интерпретироваться с осторожностью.

Измерение экскреции кортизола с мочой значительно помогает в диагностике синдрома Кушинга. "Стероидный профиль" мочи, при определении которого стероиды разделяются и измеряются количественно методом газожидкостной хроматографии, может быть полезен при подозрении на врожденную гиперплазию надпочечников.

Кортизол

95 % кортизола в крови связаны с белками, в основном с кортизолсвязывающим глобулином, транскортином. Таким образом, количество свободного кортизола, которое может экскретироваться в мочу в неизменном состоянии, очень невелико. При нормальных концентрациях кортизола транскортин практически полностью насыщен, и, следовательно, если продукция кортизола увеличивается, концентрация свободного гормона в крови, а значит — и количество экскретируемого гормона, возрастают в непропорционально большей степени, чем общее содержание гормона. Поэтому 24-часовое измерение экскреции кортизола с мочой при условии, что сбор мочи проведен правильно, является чувствительным методом определения повышенной, но не сниженной, секреции гормона.

Концентрации кортизола в плазме подвержены суточным колебаниям, причем самые высокие концентрации наблюдаются утром, а самые низкие — в ночное время (рис. 8.3). Кровь для опреде-



Рис. 8.3. Суточные колебания концентрации кортизола в плазме крови. Концентрация кортизола в плазме достигает максимума вскоре после пробуждения, а затем снижается в течение дня, достигая наименьшего значения поздно вечером. Учитывая эти колебания, важно брать кровь для исследования в то время, которое совпадает с пиком концентрации, либо несколько раз в течение дня (случайные пробы не имеют большого значения). График демонстрирует средние значения и разброс значений в пробе крови здоровых людей

ления содержания кортизола обычно забирается между 8.00 и 9.00 ч утра; однако для выявления отсутствия суточных колебаний, раннего признака гиперфункции надпочечников (синдром Кушинга), забор крови проводится в 23.00. Случайные измерения редко имеют какое-либо значение в диагностике заболевания надпочечников, за исключением ситуаций, когда высокая концентрация у пациента позволяет с определенной долей вероятности исключить надпочечниковую недостаточность.

Секреция кортизола, опосредованная АКТГ, усиливается под воздействием стресса, поэтому для правильной интерпретации результатов стресс должен быть минимальным. Исследования гипопитуитарной гиперфункции надпочечников часто включают измерение концентрации кортизола после попытки стимулировать или подавить его секрецию.

При интерпретации результатов определения кортизола в плазме следует помнить, что синтетический глюкокортикоид преднизолон может перекрестно реагировать с кортизолом в процессе иммунохимического анализа. С дексаметазоном и спиронолактоном перекрестной реакции не возникает. Последний как антагонист альдостерона используется в качестве калийсберегающего диуретика.

Альдостерон

Концентрация альдостерона в плазме варьируется в зависимости от положения тела. Кровь следует брать у пациентов после того, как они длительно находились в горизонтальном положении в течение ночи, а повторную пробу, для сравнения, — после пребывания в вертикальном положении. Секреция альдостерона стимулируется ренином, поэтому нередко целесообразно одновременно с альдостероном измерять активность ренина в плазме, чтобы выяснить, автономна ли секреция альдостерона или регулируется обычными механизмами. Этот вопрос обсуждается далее в связи с синдромом Конна и альдостеронизмом (с. 156).

Андрогены

Определение концентрации надпочечниковых андрогенов помогает в диагностике и лечении врожденной гиперплазии надпочечников (с. 158) и при исследовании причин вирилизации у женщин (гл. 10).

Заболевания коры надпочечников

Заболевания коры надпочечников могут проявляться симптомами как гипо-, так и гиперфункции. При врожденной гиперплазии надпочечников может наблюдаться комбинация симптомов.

Гипофункция надпочечников (болезнь Аддисона)

Распространенные причины и симптомы этого заболевания представлены в табл. 8-2. Случаи, впер-

вые описанные Аддисоном, были вызваны туберкулезом, но в настоящее время в Великобритании превалирует аутоиммунная причина заболевания. В этих случаях обычно обнаруживаются надпочечниковые аутоантитела, а также возможно аутоиммунное заболевание других органов, например пернициозная анемия.

Наиболее частой причиной гипофункции надпочечников является супрессия гипофизарно-адrenalовой оси глюкокортикоидами, назначаемыми в терапевтических целях. Хотя во время лечения у пациентов могут развиваться признаки синдрома Кушинга, резкая отмена стероидов или неназначенные увеличенных доз стероидов во время стресса (например, при оперативном вмешательстве) способны вызвать острую надпочечниковую недостаточность. Нормальная гипофизарно-адrenalовая функция восстанавливается при отмене стероидов очень медленно, и в случаях прекращения стероидной терапии дозы стероидов следует снижать постепенно.

Большинство клинических проявлений надпочечниковой недостаточности обусловлены недостатком глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Усиленная пигментация обусловлена высокой концентрацией АКТП в плазме. Этот гормон оказывает некоторое меланоцитстимулирующее действие, а его концентрация возрастает в результате утраты отрицательного обратного контроля кортизолом.

Надпочечниковая недостаточность обычно развивается постепенно, но может возникнуть и остро. Надпочечниковый криз является неотложной медицинской ситуацией. Клиническими признаками являются тяжелая гиповолемия, шок и гипогликемия. Криз может провоцироваться стрессом, обусловленным инфекцией, травмой или операцией, у пациентов с начинающейся надпочечнико-

Таблица 8-2. Причины и клинические проявления первичной гипофункции надпочечников

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

вой недостаточностью. У пациентов, получающих глюкокортикоиды, как в физиологических дозах (заместительная терапия), так и в терапевтических дозах (например, при тяжелых воспалительных заболеваниях), также имеется риск развития надпочечниковой недостаточности в подобных ситуациях, если доза гормона не была увеличена. Кровоизлияние в надпочечники может развиваться как осложнение антикоагулянтной терапии и при менингококковой септицемии и также привести к острой надпочечниковой недостаточности.

История болезни 8.1

Девушка, 17 лет, обратилась к врачу с жалобами на утомляемость и вялость, которые беспокоили ее в течение двух месяцев. Она заметила, что при вставании у нее возникает головокружение. При осмотре обращала на себя внимание пигментация слизистой оболочки полости рта, ладонных складок и старого рубца после аппендэктомии. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. в положении лежа снижалось до 90/50 мм рт. ст. при вставании.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	128 ммоль/л
калий	5,4 ммоль/л
мочевина	8,5 ммоль/л
Глюкоза крови (натощак)	2,5 ммоль/л
Быстрая проба с синактеном:	
кортизол плазмы:	
в 9 ч утра	150 нмоль/л
30 мин после введения синактена	160 нмоль/л
60 мин после введения синактена	160 нмоль/л
АКТГ плазмы (9 ч утра)	500 нг/л
(норма < 50 нг/л)	
Титр антиадреналовых антител 1 : 20	

Комментарии

На основании полученных данных был поставлен диагноз первичной надпочечниковой недостаточности. Симптомы быстро исчезли после начала заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами, и впоследствии пациентка чувствовала себя хорошо. Постуральная гипотензия является частой жалобой при надпочечниковой недостаточности; она обусловлена уменьшением объема внеклеточной жидкости из-за недостатка альдостерона, который приводит к потере натрия. Уменьшение объема внеклеточной жидкости может также вызвать некоторую преренальную уремию, что име-

ет место в представленном случае. Гипонатриемия не всегда выражена при надпочечниковой недостаточности, особенно на ранних стадиях. Натрий теряется почками изотонически, но недостаток кортизола может вызвать задержку жидкости, а тяжелая гиповолемия стимулирует секрецию вазопрессина (антидиуретического гормона, АДГ). Дефицит альдостерона вызывает также задержку калия и, следовательно, гиперкалиемию. Содержание глюкозы натощак у пациентки на нижней границе нормы; неограниченное действие инсулина может вызвать симптоматическую гипогликемию. Концентрация кортизола в 9 ч утра находится на нижней границе нормы, не отмечено практически никакого эффекта на введение синактена. За исключением очень тяжелых случаев, содержание кортизола в плазме можно определить, хотя его концентрация ниже нормы или резко снижена. Однако концентрация кортизола у данной пациентки отражает максимальный выброс гормона надпочечниками, поскольку они уже подверглись стимулирующему воздействию высоких концентраций эндогенного АКТГ.

Спустя десять лет у нее прекратились месячные. Столь преждевременное развитие менопаузы было обусловлено аутоиммунной недостаточностью яичников. Это подтверждает связь аутоиммунной недостаточности надпочечников с другими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

Надпочечниковая недостаточность может возникать вторично при недостаточности гипофиза, когда сами надпочечники не поражены, но стимуляция их функции АКТГ снижена. Могут отмечаться другие признаки гипофункции гипофиза (с. 134); в отличие от пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, аномальная пигментация не возникает.

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

Если пациент не получает лечения синтетическими стероидами, концентрация кортизола < 50 нмоль/л в пробе крови, взятой в 9 ч утра, является диагностическим показателем надпочечниковой недостаточности, в то время как концентрация > 550 нмоль/л исключает этот диагноз. Одна-

ко у большинства пациентов с надпочечниковой недостаточностью, как первичной, так и вторичной, концентрация кортизола в плазме лежит между этими значениями, и для постановки диагноза необходимо проводить пробу с синактеном (синтетический аналог АКТГ). Нормальный ответ на однократное введение растворимого АКТГ (“быстрая проба с синактеном”) представлен в табл. 8-3. При отклонении результатов пробы от нормы следует предполагать у пациента наличие надпочечниковой недостаточности. И при первичной, и при вторичной надпочечниковой недостаточности реакция на быструю пробу с синактеном отсутствует или снижена (см. “История болезни 8.1”). Эту пробу следует рассматривать как скрининговый тест на надпочечниковую недостаточность; вслед за ней выполняется пролонгированная проба с синактеном (табл. 8-3), за исключением тех случаев, когда клинические проявления не вызывают сомнений в том, что пациент страдает первичной надпочечниковой недостаточностью. При проведении пролонгированной пробы ежедневно в течение 3 дней пациенту вводится препарат “синактен депо”, оказывающий более продолжительное действие. Концентрация кортизола в плазме определяется каждый день и через 24 ч после принятия последней дозы. При первичной надпочечниковой недостаточности концентрация кортизола в плазме остается низкой; при вторичной надпочечниковой недостаточности она нарастает. Альтернативным вари-

антом пролонгированной пробы с синактеном является однократное назначение препарата “синактен депо” с последующим многократным определением концентрации кортизола в плазме в течение 24 ч, но чувствительность этого варианта пробы может быть ниже, если пациент страдает вторичной надпочечниковой недостаточностью длительно.

Лучше всего проводить эти пробы до начала лечения, но если тяжелобольному пациенту клинически можно поставить диагноз надпочечниковой недостаточности, то лечение откладывать не следует. Кровь на анализ может быть взята непосредственно в момент осмотра, а концентрация кортизола измерена позднее. Лечение можно начать с синтетических глюкокортикоидов, которые не реагируют перекрестно с кортизолом при проведении лабораторных тестов (например, дексаметазон), затем, как только появится возможность, следует провести пробу с синактеном. Если проба проводится через короткий промежуток времени после начала лечения, то это не повлияет на ее результат.

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

Таблица 8-3. Стимуляционные пробы с синактеном для постановки диагноза надпочечниковой недостаточности

Быстрая проба	Пролонгированная проба
Методика Взять кровь в 9.00 для определения концентрации кортизола Ввести 250 мкг синактена в/м или в/в Взять кровь для определения концентрации кортизола через 30 мин и 60 мин после введения синактена	Методика 1-й день: ввести 1 мг депо синактена в/м 2-й и 3-й дни: вводить по 1 мг синактен депо в/м 4-й день: провести короткий синактеновый тест
Нормальные результаты Кортизол плазмы: исходный > 190 нмоль/л после введения синактена повышение на 200 нмоль/л с максимумом > 550 нмоль/л	Результаты Первичная надпочечниковая недостаточность: кортизол плазмы в 9.00 на 4-й день < 200 нмоль/л (обычно < 100 нмоль/л), без увеличения после введения синактена Вторичная надпочечниковая недостаточность (гипоталамическая или гипофункция гипофиза): повышение кортизола плазмы, по крайней мере, на 200 нмоль/л выше исходного

Примечание. Важно отметить, что перед введением синактена следует взять кровь для определения концентрации АКТГ (если данная методика доступна). Нет необходимости отменять на время проведения проб лечебные препараты, если они не реагируют перекрестно с кортизолом, поскольку экзогенные стероиды не влияют на ответ надпочечников на АКТГ при его непродолжительном применении.

В идеале эти тесты проводят до начала лечения, но если на основании клинических проявлений делается заключение, что у больного тяжелая надпочечниковая недостаточность, к нему приступают незамедлительно. Прежде всего берется проба крови для последующего определения концентрации кортизола. Терапию начинают с введения синтетического глюкокортикоида, не дающего перекрестной реакции с кортизолом при лабораторном анализе (дексаметазон). Тест с синактеном выполняется как только представляется возможность. На его результаты лечение не влияет, если только перед проведением теста не сделан слишком маленький промежуток времени. При острой надпочечниковой недостаточности пациенту внутривенно вводят гидрокортизон с 0,9 % раствором натрия хлорида. Необходимо контролировать концентрацию калия и глюкозы в крови, вводить глюкозу внутривенно в случае развития гипогликемии.

❖ Пациенты, страдающие недостаточностью коры надпочечников, нуждаются в пожизненной заместительной терапии, обычно и гидрокортизоном, и 9 α -флудрокортизоном (синтетический минералокортикоид). Гидрокортизон обычно принимают два раза в день неравными дозами, утром (большая доза) и ранним вечером, хотя некоторые пациенты чувствуют себя лучше при введении в полдень третьей дозы. Адекватность заместительной терапии может быть оценена клинически и путем определения концентрации кортизола в плазме в течение дня через определенные промежутки времени ("суточная кривая" кортизола); это позволяет выявить слишком высокую концентрацию вскоре после приема дозы препарата или слишком низкую концентрацию незадолго перед приемом очередной дозы. Результаты лечения минералокортикоидами можно установить, определяя активность ренина в плазме крови: повышенная активность свидетельствует о недостаточной заместительной терапии, а полная супрессия — об избыточной. Гидрокортизон обладает некоторой минералокортикоидной активностью, и у отдельных пациентов симптомы могут быть купированы одним гидрокортизоном, особенно если больные соблюдают высокосолевую диету.

Обычно такие пациенты находятся под постоянным наблюдением, цель которого в определении адекватности терапии и выявлении возникновения других аутоиммунных заболеваний. Дозу гидрокортизона необходимо повышать при развитии интеркуррентных болезней, травмах, хирургических вмешательствах и т. д.

История болезни 8.2

Женщина, 40 лет, обратилась к врачу с жалобами на общее плохое самочувствие, утомляемость и запоры. Поставленный на основании клинических данных диагноз гипотиреоза был подтвержден результатами определения концентрации ТСГ в сыворотке крови, которая составляла 60 мЕ/л. Больной была назначена заместительная терапия тироксином. Вскоре после начала лечения у пациентки возникли боли в животе, рвота и понос после приема пищи, которая помимо всего прочего включала холодного цыпленка. Эти симптомы сохранялись в течение длительного времени и были нетипично тяжелыми, поэтому врач-терапевт направил пациентку в отделение неотложной помощи. При осмотре выражены признаки дегидратации и гипотензия; были взяты пробы крови и начато внутривенное введение физиологического раствора.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	120 ммоль/л
калий	5,6 ммоль/л
мочевина	12 ммоль/л
глюкоза	2,5 ммоль/л

Клинический ординатор высказал предположение, что у больной имеется надпочечниковая недостаточность, и при более тщательном осмотре заметил пигментацию кожи на коленях и суставах пальцев. Он попросил лабораторию сохранить оставшуюся сыворотку для определения концентрации кортизола и начал внутривенное введение гидрокортизона. Состояние больной быстро улучшилось; позднее из лаборатории был получен результат анализа — концентрация кортизола < 50 нмоль/л.

Комментарии

Надпочечниковая недостаточность часто развивается постепенно, но надпочечниковый криз в любой момент может быть спровоцирован стрессом. Фактором, который вызвал развитие криза в данном случае, является гипотиреоз. Одновременно с недостаточностью надпочечников могут возникать аутоиммунные органоспецифические заболевания, и лечение гипотиреоза при скрытой надпочечниковой недостаточности может спровоцировать начало ее клинических проявлений. Гиперфункция надпочечников

При синдроме Кушинга наблюдается преимущественное повышение продукции глюкокортикоидов, но выработка минералокортикоидов и андро-

генов также может быть избыточна. При синдроме Конна только минералокортикоиды вырабатываются в избыточном количестве.

Синдром Кушинга

Причины развития и клинические проявления синдрома Кушинга представлены в табл. 8-4. Гипофизарнозависимая гиперфункция надпочечников известна как болезнь Кушинга. Клинические проявления обусловлены в первую очередь избытком кортизола, но его предшественники и сам кортизол обладают некоторой минералокортикоидной активностью. Поэтому задержка натрия, ведущая к гипертензии, и потеря калия, вызывающая гипокалиемический алкалоз, часто обнаруживаются при лабораторных исследованиях, за исключением случаев ятрогенного заболевания (синтетические глюкокортикоиды не обладают минералокортикоидной активностью). Повышение выработки андрогенов надпочечниками также может оказать влияние на клиническую симптоматику.

Псевдосиндром Кушинга, при котором у больных появляются кушингоидные признаки и сдвиги биохимических показателей, соответствующие таковым при синдроме Кушинга, может возникать у алкоголиков и при тяжелой депрессии. Псевдосиндром Кушинга, обусловленный приемом алкоголя, обычно быстро проходит при отказе от него. Пациенты с тяжелыми формами ожирения также могут иметь кушингоидный вид, но синдром Кушинга редко является причиной ожирения.

В обследовании пациентов с подозрением на синдром Кушинга существуют две диагностические ступени: выявление высоких концентраций кортизола в плазме и выяснение возможной причины. Достаточно часто можно видеть пациентов с кушингоидным видом, однако далеко не всегда причиной его является синдром Кушинга. Поэтому нередко полезно амбулаторно провести предварительное обследование, чтобы исключить пациен-

Таблица 8-4. Причины развития и клинические проявления синдрома Кушинга

Причины
Лечение кортикостероидами или АКТГ
Повышение секреции АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга)
Аденома надпочечников
Карцинома надпочечников
Эктопическая секреция АКТГ опухольями, например карциномой бронха и карциноидными опухольями
Клинические проявления
Ожирение ("лунообразное лицо", "холка" и выступающий живот)
Истончение кожи
Бордовые стрии
Повышенное образование синяков
Гирсутизм, особенно при карциноме надпочечников
Пигментация кожи (только при повышении уровня АКТГ)
Гипертензия
Непереносимость глюкозы
Мышечная слабость и потеря мышечной массы, особенно проксимальной мускулатуры
Нарушения менструального цикла, гирсутизм
Боли в пояснице (остеопороз и сплющивание тел позвонков)
Психиатрические расстройства: эйфория, мания, депрессия

тов, не страдающих заболеванием надпочечников, и выявить тех, кто нуждается в дальнейшем обследовании. Для этого используются следующие тесты (табл. 8-5): определение экскреции кортизола с мочой за 24 ч, ночной или 48-часовой тест подавления надпочечниковой секреции низкой дозой дексаметазона и тест инсулиновой гипогликемии. Изолированные определения концентрации кортизола в плазме не имеют диагностического значения.

Таблица 8-5. Скрининговые тесты для выявления синдрома Кушинга

Тест	Нормальный результат
Экскреция кортизола с мочой за 24 ч	< 300 нмоль/24 ч
Ночной или 48-часовой тест подавления надпочечниковой секреции низкой дозой дексаметазона	Кортизол в плазме < 50 нмоль/л в 9 ч утра
Тест инсулиновой гипогликемии	Концентрация кортизола в плазме в ответ на гипогликемию возрастает по крайней мере на 200 нмоль/л

Примечание. Значения концентраций кортизола, используемые для постановки диагноза, могут слегка варьироваться между лабораториями. При нормальных результатах представленных тестов синдром Кушинга можно исключить.

У пациентов с синдромом Кушинга они часто оказываются нормальными.

В норме экскреция кортизола с мочой за 24 ч составляет < 300 нмоль. Повышенная экскреция характерна для синдрома Кушинга (хотя может наблюдаться и при псевдосиндроме Кушинга и тяжелом ожирении), но интерпретировать результаты следует с осторожностью. Если моча собрана не полностью, можно недооценить истинную экскрецию. Проблему можно устранить, выразив результаты как фракцию экскреции креатинина с мочой.

Дексаметазон представляет собой синтетический глюкокортикоид, который в норме связывается с рецепторами кортизола в гипофизе и подавляет высвобождение АКТГ (и, таким образом, секрецию кортизола надпочечниками). При проведении ночного теста пациенту на ночь дается 1 мг дексаметазона и на следующее утро в 9 ч берется кровь для определения концентрации кортизола. У здорового человека она должна составлять < 50 нмоль/л. Отсутствие подавления секреции кортизола характерно, но не специфично для синдрома Кушинга, так как может наблюдаться и при псевдосиндроме Кушинга, и как результат стресса. Количество ложноположительных результатов снижается, если давать дексаметазон в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч и определять содержание кортизола на следующее утро после приема последней дозы. Ложноотрицательных результатов практически не наблюдается ни при одной методике исследования. Важно, что, если планируется определение экскреции кортизола с мочой, моча не должна собираться в то время, когда пациент получает дексаметазон.

Проба с инсулиновой гипогликемией, которая используется также при исследовании функции гипофиза (с. 132), может быть полезна при диагностике синдрома Кушинга, поскольку нормальное увеличение концентрации кортизола в плазме, возникающее в ответ на гипогликемию, исчезает даже при легких формах синдрома Кушинга, в то время как у пациентов с псевдосиндромом Кушинга реакция на гипогликемию нормальная.

Отсутствие суточных колебаний секреции кортизола является ранним признаком синдрома Кушинга. Диагноз может быть исключен, если концентрация кортизола в плазме в 23.00 или 24.00 нормальная. Поскольку пациенту должен быть обеспечен покой и всякие стрессорные факторы должны быть устранены, определение концентрации кортизола в плазме в ночное время в амбулаторных условиях практически неосуществимо. Для проведения такого анализа необходима госпитализация,

которая сама по себе является стрессом для пациента, в результате чего часто получаются ложноположительные результаты. Однако, если принимаются все необходимые меры по уменьшению стрессорных воздействий (в идеальном варианте кровь следует брать у спящего пациента через введенную ранее канюлю после 2–3 дней пребывания в больнице), повышенная концентрация кортизола в плазме указывает на патологическое увеличение выработки кортизола.

История болезни 8.3

Мужчина, 35 лет, мойщик окон, обратился к врачу с жалобами на мышечную слабость. Более всего слабость была выражена в мышцах бедер, так что иногда для того, чтобы встать, больному приходилось опираться на руки. Также пациент заметил, что на работе ему трудно подниматься по стремянке. Других жалоб не предъявлял.

При осмотре обращал на себя внимание кушингондный внешний вид с отложениями жира на туловище, истонченне проксимальной мускулатуры, лиловые стрии на животе и "лунообразное лицо". Артериальное давление 180/110 мм рт. ст. Пациент сообщил, что заметил изменения своего внешнего вида более 9 мес назад, но стеснялся обращаться за медицинской помощью. Только испугавшись, что не сможет работать, он решил проконсультироваться с врачом. Пациент был госпитализирован для дальнейшего обследования.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	136 ммоль/л
калий	3,2 ммоль/л
бикарбонат	33 ммоль/л
Глюкоза крови (натощак)	7,5 ммоль/л

Кортизол сыворотки:	
(9.00)	930 нмоль/л
(24.00)	900 нмоль/л
АКТГ плазмы (9.00)	130 нг/л

(норма < 50 нг/г)
Экскреция кортизола с мочой 840 нмоль/24 ч
Дексаметазоновый тест:

кортизол сыворотки в 9.00 после назначения 0,5 мг дексаметазона 4 раза в день в течение 2 дней (низкая доза) 880 нмоль/л
кортизол сыворотки в 9.00 после назначения 2,0 мг дексаметазона 4 раза в день в течение 2 дней (высокая доза) 320 нмоль/л

Комментарии

Диагноз — синдром Кушинга. Клинические проявления типичны. Высокая концентрация кортизола в 9.00, отсутствие суточных колебаний и увеличенная экскреция кортизола с мочой позволяют заподозрить гиперфункцию надпочечников. Ночной дексаметазоновый тест не проводился, поскольку случай настолько типичен, что не было необходимости выполнять амбулаторный скрининговый тест. Однако двухступенчатый тест, выполненный согласно протоколу, дал результат, характерный для синдрома Кушинга, т. е. секреция кортизола не изменилась при низкой дозе дексаметазона и уменьшилась при высокой дозе.

При синдроме Кушинга восприимчивость гипофиза к действию глюкокортикоидов, осуществляющих механизм обратной связи, обычно сохранена, но чувствительность его снижена (т. е. для подавления АКТГ необходимы более высокие концентрации кортизола, рис. 8.4б). При синдроме Кушинга, вызванном опухолями надпочечников (аденомами и карциномами), а также при эктопической секреции АКТГ, ответа на дексаметазон обычно не наблюдается даже при назначении более высокой дозы, поскольку секреция АКТГ гипофизом уже подавлена высокими концентрациями кортизола в плазме (рис. 8.4в). У данного пациента содержание АКТГ в плазме повышено; при опухолях надпочечников кортизол по механизму отрицательной обратной связи подавляет гипофизарную секрецию АКТГ, в то время как при эктопической секреции АКТГ уровни его очень высоки (рис. 8.4г). Результаты биохимических анализов при различных формах синдрома Кушинга приведены в табл. 8-6.

Определение концентрации АКТГ в плазме имеет большое значение при выяснении причины развития синдрома Кушинга. Однако гормон этот очень лабилен, и поэтому, чтобы получить достоверные ре-

зультаты, плазму следует отделять быстро, используя центрифугу с рефрижератором, и подвергать глубокой заморозке до момента проведения анализа. У данного пациента отмечены гипокалиемический алкалоз в результате потери калия через почки и гипертензия, являющаяся следствием задержки натрия. Содержание глюкозы натощак немного выше нормы; нарушение толерантности к глюкозе часто встречается при синдроме Кушинга, но клинические проявления диабета не характерны, за исключением случаев эктопической секреции АКТГ. Если диабет является сопутствующей патологией при синдроме Кушинга, то контролировать диабет в такой ситуации гораздо труднее.

Рентгенологическое исследование черепа у данного пациента показало отсутствие изменений в области гипофизарной ямки; при болезни Кушинга опухоль гипофиза, секретирующая АКТГ, обычно имеет очень небольшие размеры, но может быть обнаружена с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансного исследования.

Для выявления причины развития синдрома Кушинга используются тесты с высокой дозой дексаметазона и определение концентрации АКТГ в плазме крови, тест с кортикотролинрилизинг-гормоном (КРГ). Первый тест заключается в назначении пациенту дексаметазона в дозе 2 мг каждые 6 ч в течение 48 ч; на следующее утро после приема последней дозы в 9.00 измеряется концентрация кортизола в плазме. Для болезни Кушинга характерно снижение концентрации кортизола более чем на 50 % от исходного уровня. Если подавления секреции кортизола не происходит, то можно предположить наличие эктопической секреции АКТГ или опухоли надпочечника. При эктопической секреции концентрация АКТГ в плазме часто бывает очень высокой, а при опухолях надпочечников —

Таблица 8-6. Результаты тестов функции надпочечников при синдроме Кушинга

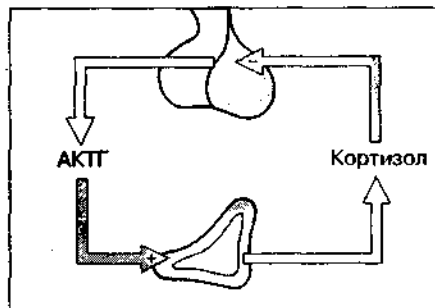
Заболевание	Исходный уровень кортизола, нмоль/л	Дексаметазоновый тест		АКТГ плазмы, нг/л
		Низкая доза	Высокая доза	
Болезнь Кушинга	↑ (< 1000)	Нет подавления секреции	Подавление секреции	↑ (< 200)
Опухоль надпочечников	↑ (в различной степени)	Нет подавления секреции	Нет подавления секреции	↓
Эктопическая секреция АКТГ ¹	Значительно ↑ (> 1000)	Нет подавления секреции	Нет подавления секреции	Значительно ↑ (> 200)

¹ При эктопической секреции АКТГ карциноидными опухолями результаты тестов могут быть идентичны наблюдаемым при болезни Кушинга, так как опухоли могут иметь глюкокортикоидные рецепторы, которые реагируют с дексаметазоном.

а. Норма

Выработка кортизола корой надпочечников стимулируется АКТГ

Кортизол по механизму отрицательной обратной связи влияет на высвобождение АКТГ гипофизом

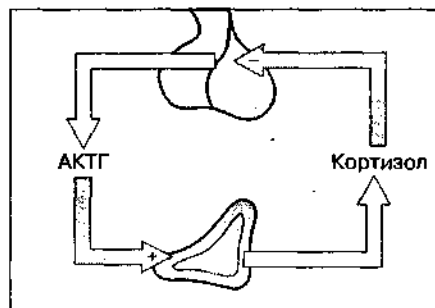


б. Болезнь Кушинга

Увеличивается секреция АКТГ

Гипофиз теряет чувствительность к воздействию нормальных концентраций кортизола

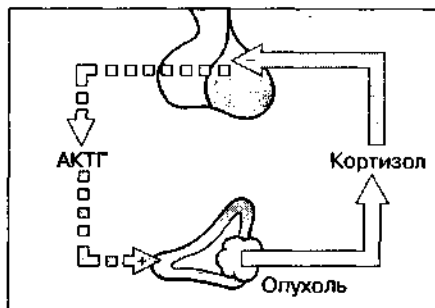
Необходимы более высокие концентрации кортизола для проявления эффекта отрицательной обратной связи на секрецию АКТГ



в. Опухоли надпочечников

Автономная выработка кортизола

Высокие концентрации циркулирующего кортизола подавляют секрецию АКТГ



г. Эктопическая секреция АКТГ

Высокая концентрация АКТГ, секретируемого опухолью, стимулирует избыточную выработку кортизола

Подавляется секреция АКТГ гипофизом

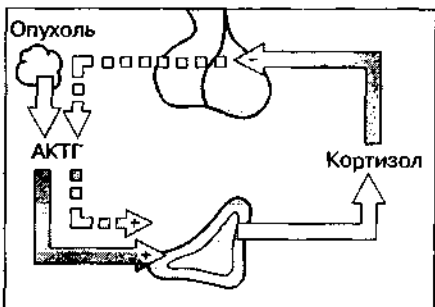


Рис. 8.4. Взаимосвязь между гипофизом и надпочечниками при синдроме Кушинга

низкой. Умеренно повышенные значения наблюдаются при болезни Кушинга.

Исключения из вышеперечисленных правил встречаются часто. У многих пациентов с эктопической секрецией АКТГ и характерной клинической картиной, включающей снижение массы тела, выраженную мышечную слабость, пигментацию, гипертензию, гипокалиемический алкалоз и диабет, отсутствуют классические соматические проявления болезни Кушинга. В других случаях (в особенности при карциноидных опухолях) эктопическая секреция АКТГ может вызывать синдром, клинически и биохимически идентичный болезни Кушинга. Рентгенография грудной клетки и компьютерная томография гипофиза и брюшной полости могут помочь обнаружить опухоль, а для выявления источника эктопической секреции АКТГ может с успехом использоваться селективное взятие венозной крови для определения содержания АКТГ.

Для проведения дифференциального диагноза между болезнью Кушинга и эктопической секрецией АКТГ используется проба с КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормоном). При болезни Кушинга КРГ (100 мкг, в/в) обычно повышает концентрацию АКТГ в плазме на 50 % от исходной, а кортизола — на 20 %, тогда как при эктопической секреции АКТГ и опухоли надпочечника реакции на КРГ нет.

Лечение синдрома Кушинга зависит от его причины. Аденомы и, если возможно, карциномы надпочечников должны быть резецированы. Методом выбора в лечении болезни Кушинга является трансфеноидальная гипофизэктомия. Ранее распространенной операцией была двусторонняя адреналэктомия, которая в некоторых случаях используется и в настоящее время, поскольку надпочечники могут становиться полуавтономными. После двусторонней адреналэктомии в обязательном порядке следует проводить лечение гипофиза (обычно это внешнее облучение) для профилактики дальнейшего роста опухоли гипофиза. Если этого не сделать, опухоль может продолжать увеличиваться в размерах, клинические симптомы будут усиливаться. Одним из клинических признаков является пигментация, обусловленная секрецией избыточного количества АКТГ (синдром Нельсона). Пациенты, которым была выполнена гипофизэктомия или двусторонняя адреналэктомия, будут нуждаться в соответствующей заместительной терапии на протяжении всей дальнейшей жизни. При невозможности хирургического лечения и во всех случаях, когда пациент готовится к операции, облегчения симптомов можно достичь, назначая препараты, блокирующие син-

тез кортизола, такие как метиралон, который ингибирует стероид-11-гидроксилазу.

Синдром Конна

Распространенные причины и клинические проявления этого заболевания представлены в табл. 8-7. Синдром Конна характеризуется избыточной продукцией альдостерона (альдостеронизм). Примерно в $\frac{2}{3}$ случаев это обусловлено аденомой надпочечников, а в остальных — диффузной гипертрофией клеток клубочковой зоны, вырабатывающих альдостерон. Редко глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм является наследственным заболеванием (аутосомно-доминантное наследование), при котором синтез альдостерона регулируется АКТГ. Большинство клинических проявлений обусловлено гипокалиемией, которая является следствием повышенного выведения калия почками. Гипертензия развивается в результате задержки натрия, обусловленной альдостероном. Синдром Конна редко является причиной гипертензии (примерно в 1 % случаев), но он важен, поскольку потенциально излечим.

Проявления первичного альдостеронизма могут имитироваться при лечении карбенексолоном и при приеме экстракта лакрицы. Метаболиты обоих веществ ингибируют 11β -гидроксистероиддегидрогеназу. Этот фермент превращает кортизол в неактивное соединение — кортизон, но действует на альдостерон. Торможение фермента приводит в минералокортикоидчувствительных тканях к потенциации действия кортизола. Дефицит фермента является редкой причиной развития гипертензии и гипокалиемией у детей.

Высокие концентрации альдостерона наблюдаются также у пациентов с повышенной активнос-

Таблица 8-7. Причины развития и клинические проявления синдрома Конна

Причины
Аденома надпочечников
Двусторонняя гипертрофия клеток клубочковой зоны
Карцинома надпочечника (очень редко)
Клинические проявления
Гипертензия
Мышечная слабость (иногда паралич)
Латентная тетания и парестезии
Полидипсия и полиурия

тью ренина в плазме. Это вторичный альдостеронизм, поскольку надпочечники отвечают на свой нормальный трофический стимул, в отличие от автономной секреции альдостерона при синдроме Конна, который обозначается как первичный альдостеронизм. При первичном альдостеронизме активность ренина в плазме низкая.

Вторичный альдостеронизм встречается гораздо чаще, чем первичный, и может быть связан с рядом состояний (табл. 8-8), при которых повышена секреция ренина. Наличие или отсутствие у пациента гипертензии зависит от природы основного заболевания.

При обследовании пациента с гипокалиемией и гипертензией многие возможные причины вторичного альдостеронизма могут быть исключены либо на основании клинической симптоматики, либо с помощью простых лабораторных исследований. Концентрация натрия в плазме при первичном альдостеронизме обычно близка к верхней границе нормы или немного повышена; при вторичном альдостеронизме она обычно < 138 ммоль/л. При необходимости дифференцировать первичный и вторичный альдостеронизм проводится измерение активности ренина в плазме (см. ниже), при первичном она низкая, при вторичном — повышена.

Первичный альдостеронизм следует подозревать у любого пациента с гипертензией при низкой концентрации калия в плазме. Важной причиной развития гипокалиемии являются диуретики, а их использование при гипертензии — наиболее частая причина сочетания гипокалиемии и повышенного артериального давления. Таким образом, принципиально важно, чтобы пациент с гипертензией, получающий мочегонные средства и имеющий низкую концентрацию калия в сыворотке, по крайней мере, в течение 2 нед до проведения дальнейшего обследования принимал другие антигипертензивные препараты. Для этих целей приемлемы празозин или гу-

анетидин. Также следует устранить другие возможные причины развития гипокалиемии (табл. 2-12).

При болезни Конна гипокалиемия вызывается потерей калия через почки. При гипокалиемии калий должен абсорбироваться максимально, и если у пациента с гипокалиемией, не получающего диуретики, выведение калия почками составляет более 30 ммоль/24 ч, то можно подозревать первичный альдостеронизм. В начале заболевания или при сниженном потреблении соли пациентами истинная гипокалиемия может носить преходящий характер либо концентрация калия в плазме будет снижена лишь незначительно. Чувствительность диагностики возрастает, если во время проведения обследования при подозрении на альдостеронизм прием соли постоянно составляет не менее 120 ммоль/24 ч. В неясных случаях может быть полезно увеличить прием натрия до 200 ммоль/24 ч и повторить определение концентрации калия в плазме. При увеличении приема натрия возрастает количество натрия, которое достигает дистальных почечных канальцев. У здоровых людей нагрузка натрием подавляет секрецию альдостерона, но при наличии автономной секреции этот натрий реабсорбируется, а количество выводимого калия реципрокно увеличивается.

Диагноз первичного альдостеронизма ставится, когда на фоне высокой концентрации альдостерона в плазме активность ренина низкая. Лекарственные средства из нескольких групп — β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — способны нарушать секрецию альдостерона, поэтому лечение этими средствами должно быть скорректировано прежде, чем будет проводиться измерение его концентрации в крови.

Концентрация альдостерона в плазме и активность ренина зависят от положения тела человека. В положении стоя возрастают секреция ренина, и соответственно, концентрация альдостерона вследствие уменьшения почечного кровотока. Базальные уровни определяются в пробе крови, взятой у человека утром, пока он еще не встал после пробуждения.

Зависимость концентрации альдостерона от положения тела может помочь определить, обусловлен синдром Конна опухолью надпочечников или их гиперплазией. Следующий забор крови проводится после того, как пациент находится в вертикальном положении в течение 4 ч. У большинства пациентов с аденомами концентрация альдостерона в плазме уменьшается на 50 % по сравнению с измеренной в пробе крови, взятой в лежачем положении; при двусторонней гиперплазии концентрация альдосте-

Таблица 8-8. Состояния, при которых встречается вторичный гиперальдостеронизм

Распространенные

Застойная сердечная недостаточность
Цирроз печени с асцитом
Нефротический синдром

Менее распространенные

Стеноз почечной артерии
Нефрит с потерей натрия
Синдром Бартера
Опухоли, секретирующие ренин

рона зачастую увеличивается. Эти различия обусловлены тем, что аденомы чувствительны к АКТГ (концентрация которого падает в утренние часы), в то время как при гиперплазии надпочечники чувствительны к ангиотензину II (концентрация которого возрастает, когда пациент находится в вертикальном положении). Одновременно должна определяться концентрация кортизола в плазме. Только в том случае, если она снижается, можно быть уверенными, что произошло ожидаемое снижение концентрации АКТГ. Как и при синдроме Кушинга, методы визуализации и селективное взятие крови могут потребоваться для выяснения причины возникновения синдрома Конна в неясных случаях.

История болезни 8.4

Врач общей практики при плановом медицинском осмотре зарегистрировал у 35-летней пациентки повышение артериального давления до 190/110 мм рт. ст. Он назначил ей тиазидный диуретик, но неделю спустя пациентка повторно пришла на прием с жалобами на выраженную мышечную слабость и запор. Врач срочно направил женщину на консультацию в районную больницу, где обнаружили, что концентрация калия в сыворотке у нее составляет 2,6 ммоль/л. Диуретик был отменен, для поддержания артериального давления назначен празозин, а в качестве заместительной терапии — препарат калия перорально. Через 3 нед концентрация калия в сыворотке была всего 3,0 ммоль/л. Содержание калия в 24-часовой порции мочи — 70 ммоль. Было высказано предположение о наличии у больной синдрома Конна, по поводу чего она была госпитализирована для дальнейшего обследования.

Лабораторные данные

Альдостерон плазмы	
(9.00, в лежачем положении)	1320 пмоль/л (норма 100–450 пмоль/л)
(13.00, в положении стоя)	510 пмоль/л
Активность ренина плазмы	
(9.00)	< 0,5 пмоль/мин/мл (норма 1,1–2,7 пмоль/мин/мл)
(9.30, в положении стоя)	< 0,5 пмоль/мин/мл

Комментарии

Компьютерная томография брюшной полости показала наличие небольшого образования в левом надпочечнике. Это образование было удалено хирургическим путем. После операции женщина быстро поправилась, и при повторных обследованиях давление и концентрация калия в сыворотке были нормальными.

Назначение диуретиков при легком альдостеронизме может спровоцировать симптоматическую гипокалиемию. Гипокалиемию при этом заболевании не поддается коррекции препаратами калия. При первичном альдостеронизме соотношение альдостерон/ренин плазмы обычно больше 1230, как в данном случае.

Падение концентрации альдостерона через 4 ч характерно для синдрома Конна, обусловленного опухолью надпочечника.

Если доказано, что синдром Конна обусловлен опухолью, ее следует удалить оперативным путем. Пациентам с двусторонней гиперплазией надпочечников назначается терапия спиронолактоном — диуретиком, который является антагонистом альдостерона; этой терапии может быть достаточно для поддержания артериального давления. Спиронолактон назначается также пациентам с опухолями надпочечника на период, пока они ожидают операции. Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм лечат дексаметазоном.

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН)

Данный синдром охватывает целую группу наследственных метаболических расстройств биосинтеза стероидных гормонов надпочечников. Клинические проявления каждого нарушения зависят от места неполноценного фермента в каскаде биосинтеза, которое в конечном счете определяет, какие гормоны и предшественники будут вырабатываться (рис. 8.2).

Примерно 95 % всех случаев ВГН обусловлены дефицитом 21-гидроксилазы, который встречается в Великобритании с частотой 1 на 12 000 новорожденных. Большая часть из оставшихся 5 % случаев обусловлены дефицитом 11 β -гидроксилазы. Недостаточность 21-гидроксилазы зачастую неполная, и нормальный синтез кортизола может поддерживаться за счет увеличения секреции АКТГ гипофизом. Именно это вызывает гиперплазию желез. Из-за отсутствия фермента его субстрат (17 α -гидроксипрогестерон) накапливается, что приводит к увеличению образования адреналовых андрогенов (с. 146).

Девочки с ВГН могут родиться с невыраженными половыми органами, но если имеет место только частичный дефицит фермента, заболевание может не проявиться до наступления периода половой зрелости, когда будут отмечены гирсутизм, аменорея или бесплодие (ВГН с поздним началом). Мужчины могут обращаться к врачу по поводу псевдо-

раннего полового созревания. Примерно у одной трети новорожденных с дефицитом 21-гидроксилазы дефицит фермента полный; у таких больных вскоре после рождения развивается угрожающее жизни состояние потери солей, при котором вырабатываемых кортизола и альдостерона недостаточно для поддержания нормального гомеостаза. Частичная и полная формы недостаточности 21-гидроксилазы возникают как два различных заболевания, каждое из которых проявляется внутри затронутых генетическим дефектом семей.

Диагноз ставится на основании повышенной концентрации 17 α -гидроксипрогестерона (17-ГОП) в плазме спустя по крайней мере два дня после рождения (до этого срока в крови ребенка еще может присутствовать материнский 17-ГОП). Лечение включает замещение кортизола и, при необходимости, минералокортикоидов, которые должны подавлять излишнюю выработку АКТГ и, следовательно, избыточный синтез андрогенов. Мониторинг лечения осуществляется путем измерения концентрации в плазме 17-ГОП или андростендиона.

Частичный дефицит 11 β -гидроксилазы также более распространен, чем полное отсутствие этого фермента. Он характеризуется гипертензией, обусловленной накоплением 11-дезоксикортикостерона, субстрата неполноценного фермента, который обладает способностью задерживать соли. Наблюдается избыточная выработка андрогенов. Диагноз ставится на основании повышения концентрации 11-дезоксикортикостерона в плазме или повышения концентрации его метаболита в моче. Лечение проводится только кортизолом; при этом типе ВГН выработка альдостерона не нарушена.

Другие формы ВГН, например дефицит 17-гидроксилазы, 18-гидроксилазы (только с нарушением секреции альдостерона) и стероидной 3 β -гидроксидегидрогеназы, Δ 5-изомеразы, встречаются очень редко. Некоторые возможные последствия дефицита этих ферментов в плане метаболизма адреналовых стероидов можно предположить, изучив рис. 8.2. История болезни, в которой описана врожденная гиперплазия надпочечников, представлена в гл. 10.

Заболевания мозгового вещества надпочечников

Основной патологией мозгового вещества надпочечников, представляющей интерес с точки зрения клинической биохимии, являются феохромоцитомы. Это опухоли, секретирующие катехоламины,—

вещества, которые вырабатываются надпочечниками в норме. Эти опухоли являются редкой (примерно 0,5 % всех случаев), излечимой причиной гипертензии. Примерно 10 % феохромоцитом обнаруживаются в экстремедуллярной хромаффинной ткани, которая имеет такое же эмбриональное происхождение (из нейроэктодермы), что и собственно мозговое вещество надпочечников. Катехоламины могут также вырабатываться опухолями эмбриологически родственных тканей, например каротидных тел, и нейробластомами — редкими опухолями, встречающимися только у маленьких детей и проявляющимися обычно быстро растущими образованиями в брюшной полости. Эти опухоли составляют часть группы, известной как опухоли APUD-системы (клеток, осуществляющих захват и декарбоксилирование предшественников аминов).

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

Метаболизм катехоламинов представлен на рис. 8.5. Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) метаболизируются катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) до метадrenalина и норметадrenalина соответственно. Они также превращаются под последовательным воздействием моноаминоксидазы и КОМТ в 4-гидрокси-3-метоксиминдальную кислоту (ГММК), известную также как ванильноминдальная кислота (ВМК).

Подходы к скрининговому обследованию и диагностике варьируются в разных лабораториях, и для того, чтобы правильно взять образцы для исследования, необходимо консультироваться с работниками лабораторий. Скрининговые тесты включают определение ГММК или метанефрина (метадrenalина и норметадrenalина) в моче. Диагноз основывается на определении катехоламинов в моче или плазме крови. Все эти тесты обладают высокой специфичностью, но определение концентраций катехоламинов, хотя и является технически трудным, обладает наибольшей чувствительностью. Определение концентраций метанефрина более чувствительно, чем определе-

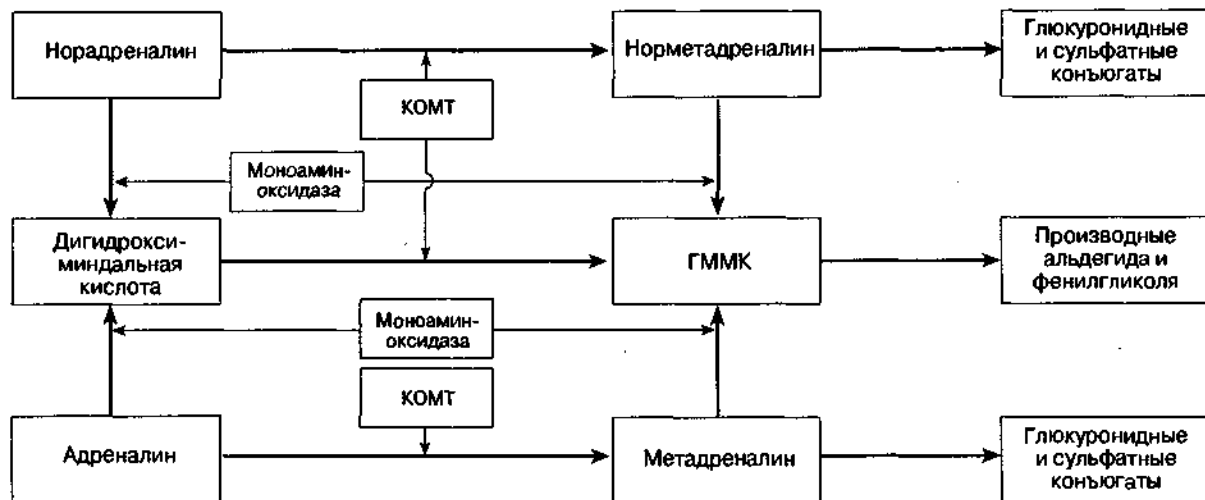


Рис. 8.5. Метаболизм катехоламинов. КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; ГММК — 4-гидрокси-3-метоксиминдальная кислота

ние ГММК. Большое количество распространенных продуктов питания, в том числе бананы, ваниль, чай и кофе, могут влиять на результаты анализа на ГММК.

История болезни 8.5

Женщина, 75 лет, обратилась к врачу с жалобами на беспокойство, сердцебиения и потливость. При осмотре — пульс 80 ударов в минуту, ритмичный, артериальное давление 160/100 мм рт. ст. Ранее пациентка обследовалась по поводу болей в животе, и никакой причины, которая могла бы объяснить эти боли, выявлено не было. Тесты функции щитовидной железы нормальные. Была собрана моча за 24 ч.

Лабораторные данные

Гидрохсиметоксиминдальная кислота (ГММК)	
в моче	99 ммоль/24 ч (норма < 35)
Адреналин в моче	1,0 ммоль/24 ч (норма < 0,1)
Норадреналин в моче	0,38 ммоль/24 ч (норма < 0,57)

При компьютерной томографии брюшной полости обнаружено образование в левом надпочечнике, изотопное сканирование надпочечников с мета-¹³¹I-йодбензилгуанидином подтвердило наличие одиночного образования в левом надпочечнике.

Комментарии

По клиническим проявлениям у данной пациентки можно было заподозрить тиреотоксикоз, но по ре-

зультатам тестов функции щитовидной железы этот диагноз был исключен. Такие же симптомы могут наблюдаться и при феохромоцитоме, но, чтобы начать соответствующие исследования, у врача должны быть веские основания подозревать это заболевание. Скрининговый тест оказался положительным, и высокий уровень выведения адреналина дал возможность предположить наличие опухоли надпочечника. Локализация, определенная биохимически, была подтверждена радиологическими методами, и при операции, которая была проведена после трех дней лечения феноксифензином (адреноблокатор), была удалена феохромоцитомы левого надпочечника диаметром 5 см. После постановки диагноза местонахождение опухоли определяется с помощью методов визуализации, с учетом того факта, что феохромоцитомы, расположенные вне надпочечников, обычно секретируют больше норадреналина, чем адреналина, а опухоли собственно мозгового вещества надпочечников — наоборот (см. "История болезни 8.5").

Провокационные пробы или пробы с подавлением секреции (супрессионные пробы) редко требуются для постановки диагноза, но когда результаты определения концентраций катехоламинов неоднозначны, может быть полезна проба с пентолинием. Пентолиний представляет собой симпатический ганглиоблокатор, который уменьшает секрецию катехоламинов у здоровых людей, но не у больных с феохромоцитомой; у таких пациентов секреция катехоламинов автономна. Анализ крови на содержание катехоламинов берется до и через 15 мин

после внутривенного введения 2,5 мг пентолина. Хотя эта процедура потенциально небезопасна, она все же гораздо более надежна и менее опасна, чем проба с фентоламином, использовавшаяся в прошлом. Фентоламин, являющийся α -адреноблокатором, вызывает резкое снижение давления у больных с феохромоцитомой.

Хотя феохромоцитомы доброкачественны в 90 % случаев, все опухоли должны удаляться оперативным путем. Однако операция эта представляет потенциальную угрозу для жизни больного, так как во время ее проведения большое количество катехоламинов может попасть в системный кровоток. Следует также помнить, что 10 % пациентов имеют множественные опухоли. Эти опухоли могут быть компонентом множественной эндокринной неоплазии типа IIА и В, с. 319), поэтому следует помнить о возможном наличии у таких пациентов других эндокринных расстройств.

Заклучение

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

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

Надпочечниковая недостаточность чаще всего обусловлена органоспецифическим аутоиммун-

ным разрушением желез, хотя существуют и другие причины. Она может возникнуть остро, как неотложная медицинская ситуация, и сопровождаться явлениями гипогликемии и циркуляторного коллапса, обусловленного потерями солей через почки. В случаях хронического течения заболевания частыми клиническими проявлениями бывают слабость, снижение массы тела и постуральная гипотензия. Диагноз ставится на основании подтвержденной неспособности надпочечников вырабатывать кортизол в ответ на стимуляцию АКТГ (проба с синактеном). Заболевание гипофиза может быть причиной вторичной надпочечниковой недостаточности, нарушая нормальную секрецию АКТГ.

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

Различные синдромы врожденной гиперплазии надпочечников являются наследственными метаболическими нарушениями биосинтеза стероидных гормонов надпочечников. Клинические проявления обуславливаются комбинацией понижения выработки либо кортизола, либо альдостерона, либо их обоих, и повышения выработки андрогенов. Наиболее частой патологией является дефицит стероидной 21-гидроксилазы.

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

Введение

Щитовидная железа секретирует три гормона: тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), которые являются йодированными производными тирозина (рис. 9.1), и кальцитонин, полипептидный гормон. Гормоны Т4 и Т3 вырабатываются фолликулярными клетками, а кальцитонин секретируется С-клетками, которые имеют иное, эмбриональное, происхождение. Кальцитонин функционально не связан с другими гормонами щитовидной железы и, по всей видимости, вовлечен в гомеостаз кальция; расстрой-

ства его секреции встречаются редко (см. гл. 12). Нарушения функции щитовидной железы, при которых возрастает или снижается секреция Т4 и Т3, встречаются часто.

Синтез и высвобождение тироксина стимулируются тропным гормоном гипофиза — тиреостимулирующим, или тиреотропным, гормоном (ТТГ). Секреция тропного гормона регулируется гормонами щитовидной железы (преимущественно Т4) по механизму отрицательной обратной связи (с. 128). Они модулируют ответ гипофиза на воздействие гормона гипоталамуса — тиреотропинрилизинг-гормона (ТРГ; рис. 9.2). Глюкокортикоиды, допамин и соматостатин подавляют секрецию ТТГ. Физиологическое значение этого явления неизвестно, но оно может быть связано с расстройствами секреции гормонов щитовидной железы, которые могут возникать при заболеваниях, не затрагивающих щитовидную железу (с. 168).

Основным продуктом щитовидной железы является Т4. Гормон Т3 вырабатывается в 10 раз меньше (соотношение может возрастать при заболеваниях щитовидной железы), большая часть Т3 (примерно 80 %) образуется из Т4 путем дейодирования в периферических тканях, в частности в печени и почках. Активность Т3 в 3–4 раза выше, чем активность Т4. В процессе дейодирования может образовываться также обратный трийодтиронин (rТ3; см. рис. 9.1), который не обладает физиологической активностью. Он образуется вместо Т3 при голодании и многих заболеваниях, не связанных со щитовидной железой. Возможно, образование активного либо неактивного метаболита Т4 играет важную роль в контроле обмена энергии. Передняя доля гипофиза также принимает участие в превращении Т4 в Т3. Считается, что гипофиз определяет гормональный статус щитовидной железы, улавливая изменение концентрации Т3, обусловленное дейодированием в клетках передней доли гипофиза.

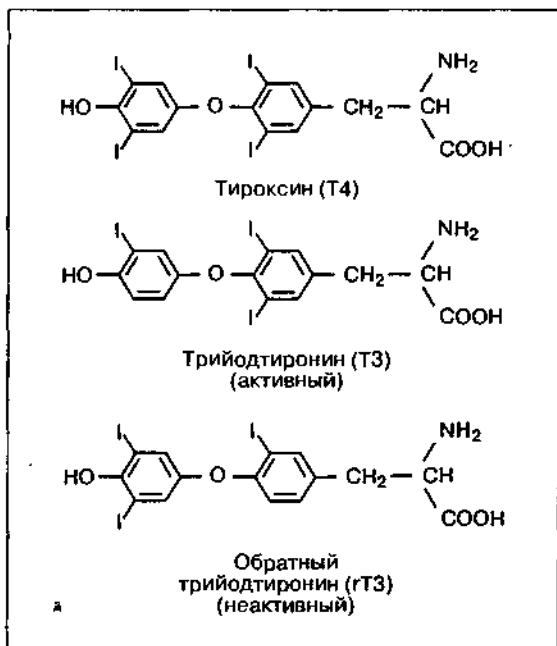


Рис. 9.1. Химическое строение гормонов щитовидной железы, Т4 и Т3, и неактивного метаболита Т4 — rТ3

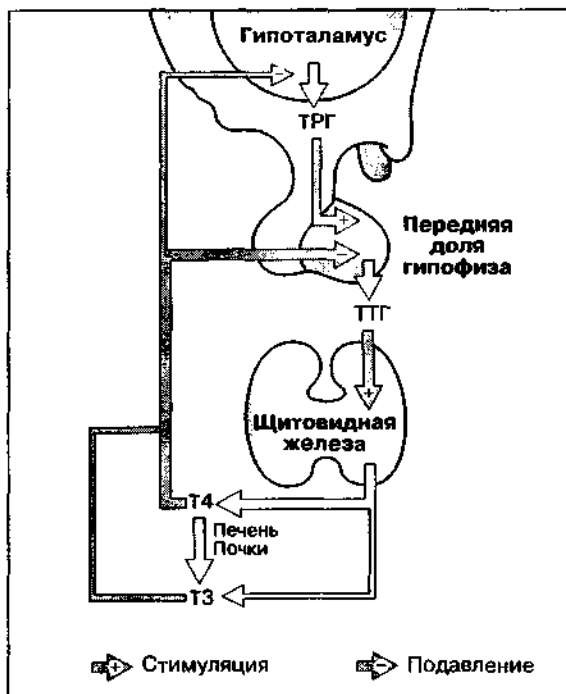


Рис. 9.2. Регуляция секреции гормонов щитовидной железы. ТТГ высвобождается из гипофиза в ответ на воздействие гипоталамического гормона, ТРГ, и стимулирует синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы. Высвобождение ТТГ подавляется гормонами щитовидной железы, которые понижают чувствительность гипофиза к действию ТРГ. Они могут также подавлять высвобождение ТРГ гипоталамусом

Гормоны щитовидной железы

Функции

Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального роста и развития организма и многосторонне влияют на процессы метаболизма. Они действуют, проникая в клетки и связываясь со специфическими рецепторами в ядре, где стимулируют синтез различных видов мРНК, влияя таким образом на синтез полипептидов, в том числе гормонов и ферментов. Их главный и наиболее очевидный эффект на метаболизм заключается в стимуляции уровня основного обмена, но точная молекулярная основа этого действия неизвестна. Гормоны щитовидной железы также увеличивают чувствительность сердечно-сосудистой и нервной системы к катехоламинам.

Синтез

Синтез гормонов щитовидной железы включает ряд катализируемых ферментами специфических реакций, начиная с захвата йода железой и достигая кульминации при йодировании остатков тирозина в белке тиреоглобулине (рис. 9.3); все эти реакции стимулируются ТТГ. Редкие врожденные формы гипотиреоза обусловлены наследственной недостаточностью какого-либо одного из описанных ферментов.

Тиреоглобулин хранится в щитовидной железе в коллоидных фолликулах, которые представляют собой скопления тиреоглобулинсодержащего коллоида, окруженные фолликулярными клетками щитовидной железы. Высвобождение гормонов щитовидной железы (стимулируемое ТТГ) включает в себя пиноцитоз коллоида фолликулярными клетками, слияние с лизосомами с образованием фагоцитарных вакуолей и протеолиз (рис. 9.4). Таким образом гормоны щитовидной железы попадают в кровоток. В результате протеолиза высвобождаются моно- и дийодтирозины (МИТ и ДИТ); они обычно разрушаются в фолликулярных клетках щитовидной железы, а освободившийся йод сохраняется и повторно утилизируется. Небольшое количество тиреоглобулина также достигает кровотока.

Гормоны щитовидной железы в крови

В норме концентрации Т4 и Т3 в плазме крови составляют 60–150 нмоль/л и 1,0–2,9 нмоль/л соответственно. Оба гормона интенсивно связываются с белками, примерно 99,98 % Т4 и 99,66 % Т3 связаны преимущественно со специфическим тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ) и, в меньшей степени, с преальбумином и альбумином. При нормальных концентрациях гормонов щитовидной железы ТСГ насыщен примерно на одну треть (табл. 9-1). Общепринятым является мнение, что только свободные, не связанные с белками, гормоны щитовидной железы обладают физиологической активностью. Хотя концентрация общего Т4 в норме в 50 раз выше концентрации Т3, различная степень связывания этих гормонов с белками приводит к тому, что концентрация свободного Т4 всего в 2–3 раза выше концентрации свободного Т3. В тканях большинство эффектов Т4, вероятно, являются результатами его превращения в Т3, так что по сути своей Т4 является прогормоном.

Точная физиологическая функция ТСГ неизвестна; у лиц с генетически детерминированным де-

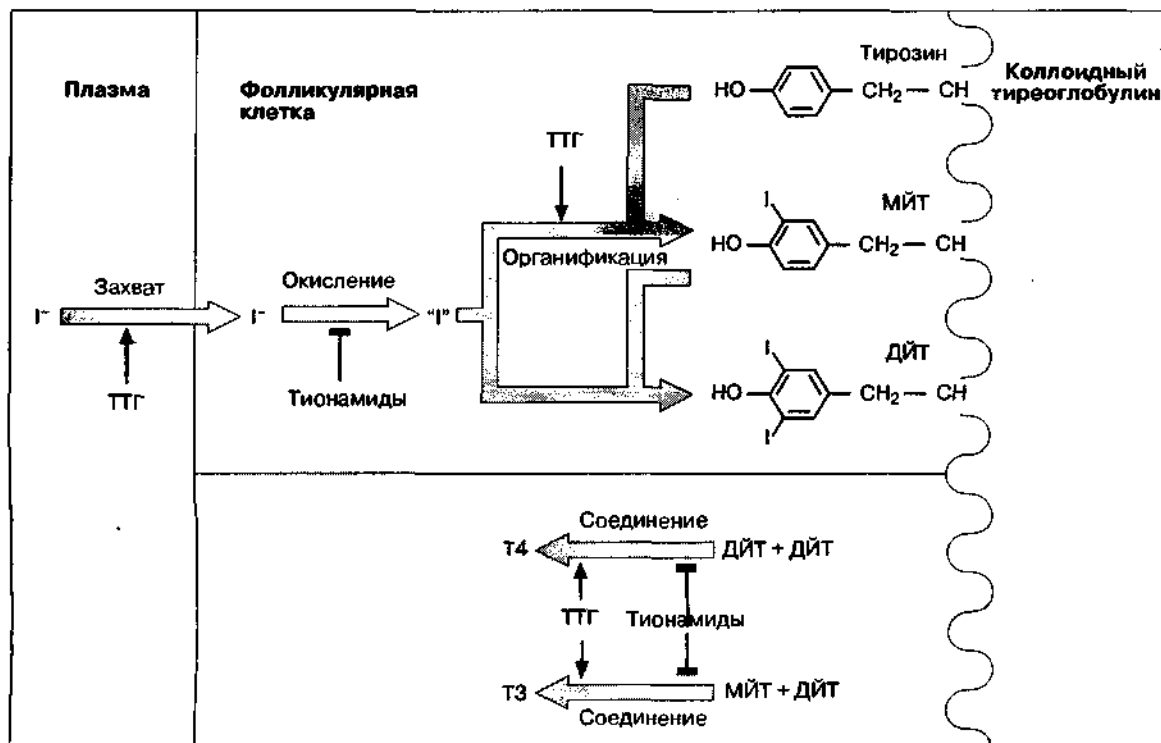


Рис. 9.3. Биосинтез гормонов щитовидной железы. Реакции йодирования и конденсации протекают с участием остатков тирозина, которые являются составной частью полипептида тиреоглобулина. Гормоны щитовидной железы находятся в связанном с белком состоянии до тех пор, пока они не выйдут из клетки. Точная природа активной группировки йода "I" неизвестна. Однажды образованная, она быстро встраивается в остатки тирозина, образуя моноидотирозин (МИТ) и ди-йодтирозин (ДИТ). Антитиреоидные препараты группы тионамидов, такие как карбимазол, действуют путем подавления образования активной группировки или блокады соединения ДИТ с образованием Т4

фицитом этого белка никакой клинической патологии не определяется. Однако было высказано предположение, что интенсивное связывание гормонов щитовидной железы с ТСГ создает буфер, который поддерживает на постоянном уровне концентрацию свободных гормонов, если возникает тенденция к ее изменению. Связывание белком может также уменьшать потери гормонов за счет клубочковой фильтрации и последующей почечной экскреции.

Общая концентрация (свободного + связанного) гормона щитовидной железы зависит от кон-

центрации связывающих белков плазмы крови. Если эта концентрация увеличивается (рис. 9.5), временное снижение содержания свободного гормона, вызванное увеличением его связывания с белком, будет стимулировать высвобождение ТТГ, что восстановит концентрацию свободного гормона до нормального уровня. Если же концентрация белка снизится, возникнет противоположная ситуация. В любом случае изменения будут касаться общей концентрации гормона, но концентрация свободного гормона будет оставаться нормальной.

Таблица 9-1. Гормоны щитовидной железы в крови

	Концентрация в плазме общий (нмоль/л)	свободный (пмоль/л)	Степень связывания с белком (%)	Время полусуществования (сутки)
T4	60-150	9,0-26,0	99,98	6-7
T3	1,0-2,9	3,0-9,0	99,66	1-1,5

Примечание. Каждая лаборатория должна установить свой диапазон нормальных концентраций гормонов в плазме.

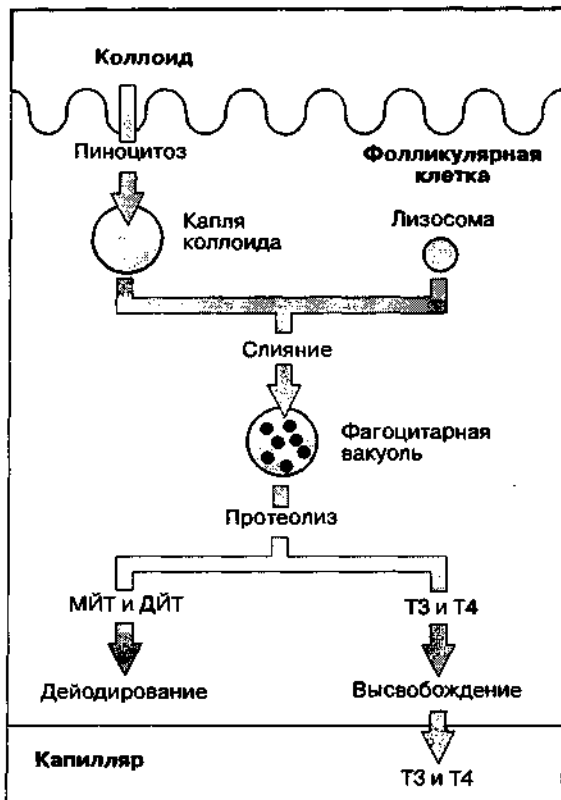


Рис. 9.4. Секретция гормонов щитовидной железы. Коллоид захватывается фолликулярными клетками путем пиноцитоза и подвергается протеолизу в лизосомах, в результате чего происходит высвобождение гормонов щитовидной железы

Таблица 9-2. Причины аномальных концентраций ТСГ в плазме

Увеличение

Генетические причины
Беременность
Эстрогены, в том числе эстрогенсодержащие оральные контрацептивы

Уменьшение

Генетические причины
Состояния, связанные с потерей белка, например нефротический синдром
Недостаточное питание
Мальабсорбция
Акромегалия
Болезнь Кушинга
Кортикостероиды (высокие дозы)
Тяжелое заболевание
Андрогены

Этот вопрос является клинически важным, поскольку изменения концентрации связывающих белков возникают при многих состояниях (табл. 9-2). Более того, некоторые лекарственные препараты, например салицилаты и фенитоин, при достижении нового устойчивого состояния будут вытеснять гормоны щитовидной железы из белковых комплексов, снижая таким образом концентрацию общего, но не свободного гормона. Если предпринимается попытка определить тиреоидный статус у пациента в нестабильном состоянии, результаты могут быть неточными и не позволят сделать правильное заключение.

Только небольшие количества Т4 и Т3 выводятся из организма почками благодаря интенсивному связыванию с белком. Основной путь разрушения гормонов щитовидной железы — это дейодирование и метаболизм в тканях, но они также могут подвергаться конъюгации в печени и выводиться с желчью.

Тесты функции щитовидной железы

Лабораторные тесты функции щитовидной железы необходимы для постановки диагноза и наблюдения за течением заболевания щитовидной железы. Большинство лабораторий осуществляют стандартный "профиль" тестов функции щитовидной железы (обычно это ТТГ и свободный Т4) и выполняют дополнительные тесты только в тех случаях, когда результаты стандартных тестов неоднозначны или того требует клиническая ситуация.

Общий тироксин и трийодтиронин

Определение концентрации общего Т4 (oT4) в плазме ранее широко использовалось как тест функции щитовидной железы, но недостатком этого метода является зависимость результатов не только от активности щитовидной железы, но и от концентрации связывающего белка. Например, небольшое увеличение концентрации oT4 в плазме, сопутствующее легкому гипертиреозу, может возникнуть и при нормальной функции щитовидной железы, если происходит повышение концентрации связывающего белка. С введением в практику более надежных методов определения содержания свободного Т4 (сТ4) у лабораторий практически нет оснований пользоваться старым методом и определять содержание oT4 для оценки функции щитовидной железы.

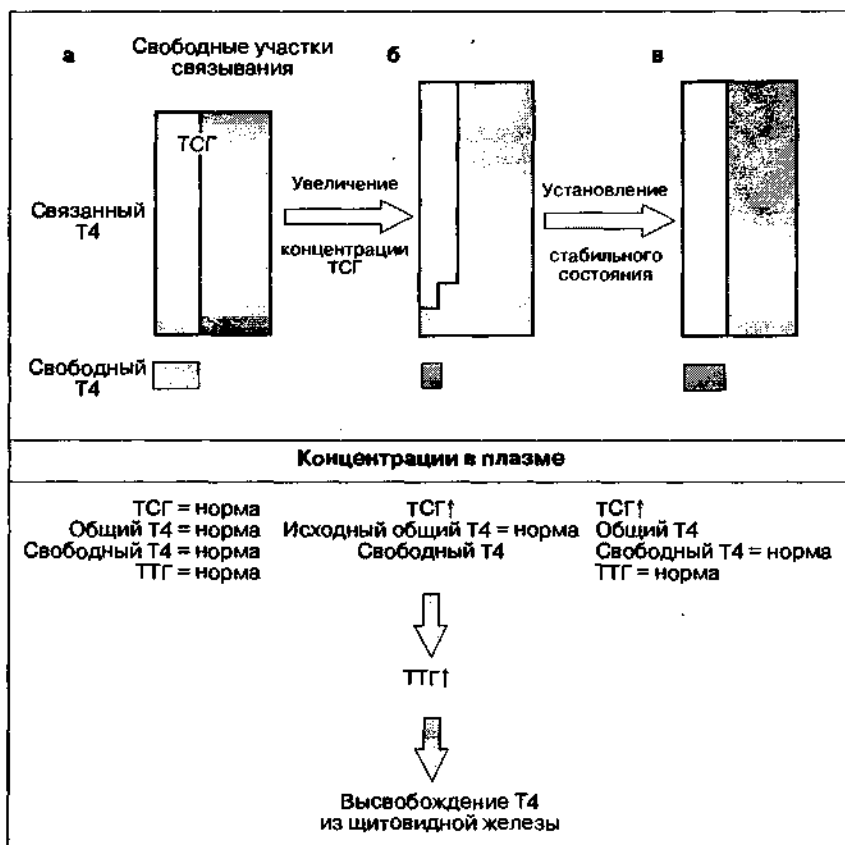


Рис. 9.5. Влияние увеличения концентрации TSH на концентрации T4 в плазме. **а.** В исходном стабильном состоянии TSH насыщен T4 на одну треть. **б.** Концентрации TSH увеличиваются, связывая большее количество T4 и уменьшая концентрацию свободного T4. Это стимулирует секрецию TTH, что ведет к увеличению высвобождения T4 из щитовидной железы. **в.** Новый T4 перераспределяется между связанным и свободным состояниями, что приводит к новому стабильному состоянию с той же концентрацией свободного T4, но возросшей концентрацией общего T4

Концентрация общего T3 (oT3) в плазме практически всегда повышена при гипертиреозе (обычно в значительно большей степени, чем концентрация oT4, поскольку этот тест более чувствителен для данной патологии), но может быть нормальной при гипотиреозе. Однако концентрации oT3, как и oT4, зависят от концентрации связывающих белков в плазме, и их измерение постепенно вытесняется методами определения концентрации свободного T3 (сT3).

Свободный тироксин и трийодтиронин

Определение концентраций свободного гормона вызывает большие технические трудности, поскольку связывание свободного гормона при про-

ведении анализа (например, антителами) вызовет нарушение равновесия между связанной и свободной формами гормона и высвобождение гормона из комплекса с белком. Разработаны различные методики измерения концентраций свободных T4 и T3 в плазме. Эти методики теоретически позволяют избежать проблем, обусловленных связыванием белком, и постепенно вытесняют устаревшие непрямые методы оценки концентраций свободных гормонов, такие как расчет индекса свободного тироксина или измерение отношения T4 : TSH. Однако при значительных отклонениях концентраций связывающих белков результаты определения содержания свободных гормонов могут быть неправильными, что обусловлено техническими трудностями. Кроме того, образующиеся антитела к гормонам щитовидной железы иногда находятся в плаз-

ме и могут влиять на результаты исследования концентрации свободных гормонов. Измерение содержания ТТГ может помочь в обеих описанных ситуациях.

Во время беременности, по причинам не вполне понятным, нормальные показатели свободного Т4 у женщин в эутиреоидном состоянии уменьшаются по мере развития беременности. Наблюдается увеличение концентрации ТСГ, обусловленное повышением содержания эстрогенов, и общего Т4, но эти изменения непропорциональны и вызывают снижение концентрации свободного Т4. Тиреоидный статус клинически не изменяется.

Как концентрация сТ3 может быть нормальной при гипотиреозе (особенно в легких случаях), так и содержание сТ3 и его определение не играют роли в диагностике этого состояния. Определение концентрации свободного Т3 является, однако, чувствительным методом диагностики гипертиреоза. У пациентов с гипертиреозом обычно повышены концентрации и сТ4, и сТ3 (сТ3 в значительно большей степени), но из этого правила существуют исключения. У небольшого числа пациентов с гипертиреозом концентрация сТ3 повышена, но концентрация Т4 не повышена (хотя находится обычно на верхней границе нормы); это состояние называется "Т3-токсикоз". Иногда бывают случаи, когда концентрация сТ4 повышена, а концентрация сТ3 нет. Обычно это обусловлено сопутствующим заболеванием, не связанным со щитовидной железой, при котором превращение Т4 в Т3 снижается; концентрация сТ3 увеличивается при разрыве этого заболевания.

Тиреотропный гормон

Поскольку высвобождение ТТГ из гипофиза контролируется посредством механизма отрицательной обратной связи гормонами щитовидной железы, определение концентрации ТТГ может использоваться как показатель функции щитовидной железы.

Если предполагается наличие первичного гипотиреоза, а концентрация ТТГ в плазме нормальная, можно почти наверняка сказать, что пациент эутиреоидный. При клинически выраженном гипотиреозе концентрация ТТГ возрастает значительно, нередко в десять и более раз превышая нормальные значения. Меньшие увеличения наблюдаются в пограничных случаях, при которых определение содержания ТТГ является более чувствительным тестом, чем измерение концентрации Т4. Концентра-

ция ТТГ может временно возрастать при заболеваниях, не связанных со щитовидной железой (см. ниже). При гипертиреозе концентрация этого гормона в крови может быть очень низкой, но низкие концентрации наблюдаются также у лиц с субклиническими формами заболевания и у эутиреоидных пациентов при заболеваниях других органов ("эутиреоз больных", см. ниже). На практике у стационарных больных низкие концентрации ТТГ гораздо чаще обусловлены заболеванием других органов, а не гипертиреозом, в то время как слегка повышенные концентрации с равной частотой бывают связаны и с выздоровлением после такого заболевания, и с легким или начинающимся гипотиреозом. Таким образом, хотя определение концентрации ТТГ и используется как самостоятельный тест первого ряда для определения функции щитовидной железы, оно не является абсолютно надежным методом, и наилучшей тактикой будет дополнительное определение содержания сТ4. Второй причиной для использования этой комбинации тестов является диагностика вторичной дисфункции щитовидной железы, связанной с патологией гипофиза, несмотря на то что она встречается гораздо реже, чем первичное заболевание щитовидной железы. Сочетание этих тестов может также потребоваться для оценки состояния пациентов, которые получают терапию по поводу заболевания щитовидной железы, в особенности на ранних стадиях.

Типичные результаты тестов функции щитовидной железы при различных клинических состояниях представлены в табл. 9-3.

Тест с тиреотропинрилизинг-гормоном (ТРГ)

При проведении этого теста концентрация ТТГ определяется непосредственно до и через 20 мин и 60 мин после внутривенного введения пациенту 200 мкг ТРГ (рис. 9.6). Нормальной реакцией является повышение концентрации ТТГ на 1–20 мЕ/л через 20 мин с последующим снижением до исходного уровня через 60 мин.

Ранее тест использовался главным образом при обследовании пациентов, у которых другие тесты функции щитовидной железы дали неоднозначные результаты. Нормальный результат теста исключает дисфункцию щитовидной железы. Резкое увеличение концентрации ТТГ в ответ на введение ТРГ наблюдается при гипотиреозе, даже в пограничных случаях, в то время как ослабленная реакция (так называемая "плоская кривая") характерна для вы-

Таблица 9-3. Результаты тестов функции щитовидной железы при различных состояниях

		Концентрация сТ4 в плазме		
		Высокая	Нормальная	Низкая
Концентрация ТТГ в плазме	Высокая	ТТГ-секретирующая опухоль (редко) (сТ3 = ↑)	Пограничный/компенсированный гипотиреоз	Гипотиреоз (первичный) Выздоровление после эутиреоза больных
	Нормальная	Эутиреоз с аутоантителами к Т4 (редко)	Эутиреоз	Эутиреоз больных (сТ3 = ↓) Гипофункция гипофиза (другие гормоны гипофиза = ↓)
	Низкая	Гипертиреоз (сТ3 = ↑)	Т3-тиреотоксикоз (сТ3 = ↑) Субклинический гипертиреоз (сТ3 = N/l)	Гипофункция гипофиза (другие гормоны гипофиза = ↓) Эутиреоз больных (тяжелые случаи) (сТ3 = ↓)

раженного гипертиреоза, а также отмечается при начинающемся и пограничном гипертиреозе.

Однако опыт использования современных методов исследования ТТГ показал, что величина ответа ТТГ на введение ТРГ зависит от исходной (до стимуляции) концентрации ТТГ. Например,

если концентрация ТТГ мала, то реакции на введение ТРГ не будет. Определение ответной реакции ТТГ на введение ТРГ не дает никакой дополнительной информации к той, что была получена путем измерения исходного содержания ТТГ. ТРГ-тест в настоящее время используется только при обследовании пациентов с заболеванием гипофиза или гипоталамуса для оценки способности гипофиза секретировать ТТГ. Секрция ТТГ при заболеваниях гипофиза редко утрачивается полностью, поэтому реакция ТТГ в ответ на введение ТРГ чаще снижается, чем отсутствует, или даже может оказаться нормальной. При заболевании гипоталамуса реакция на введение ТРГ обычно (но не всегда) отсрочена, концентрация ТТГ в плазме через 60 мин превышает ту, что была через 20 мин после введения ТРГ.

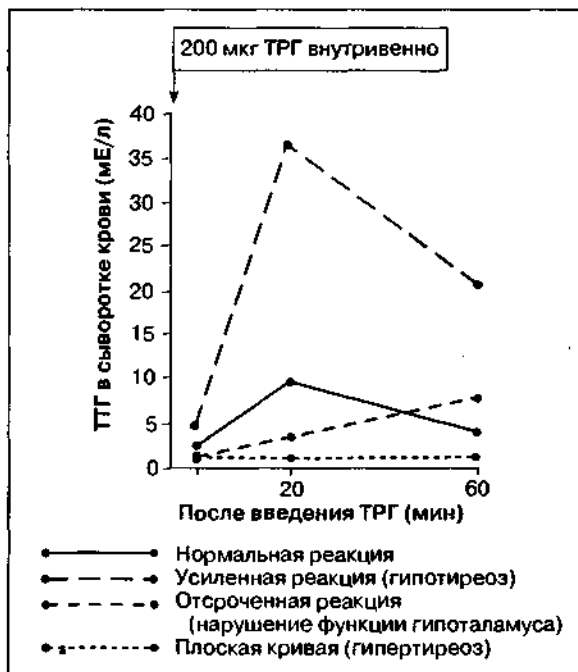


Рис. 9.6. Тест с ТРГ: 200 мкг вводится внутривенно, затем определяется концентрация ТТГ в сыворотке на 0-й, 20-й и 60-й минутах. Приведены типичные примеры ответной реакции

Другие тесты функции щитовидной железы

При заболеваниях щитовидной железы возникают биохимические расстройства, не связанные непосредственно с тиреоидными гормонами и не имеющие диагностического значения. Примерами являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия в некоторых случаях тиреотоксикоза и гиперхолестеринемия и гипонатриемия при гипотиреозе.

Для обследования пациентов с заболеванием щитовидной железы используются два вида радиоизотопных методов. Тесты, в которых количественно определяется захват радиоактивного йода, были введены в практику раньше, чем специфические тесты для определения концентрации

гормонов щитовидной железы, но используются они в настоящее время редко. Сцинтиграфия щитовидной железы, однако, является весьма распространенным исследованием. Пациенту вводится доза изотопа, обычно ^{99m}Tc , с последующей регистрацией распределения этого изотопа в щитовидной железе с помощью гамма-камеры. Этот метод позволяет выявить "горячие" (активные) или "холодные" (неактивные и потенциально злокачественные) узлы у пациентов с новообразованиями в щитовидной железе. Метод позволяет также провести дифференциальную диагностику между болезнью Грейвса (равномерно увеличенный захват), многоузловым зобом (очаговый захват) и аденомой (одиночный "горячий" узел) у пациентов с тиреотоксикозом и выявить аберрантные, или эктопические, участки тиреоидной ткани. В плазме крови пациентов с заболеваниями щитовидной железы определяется большое количество аутоантител к тиреоидным антигенам. Например, тиреоидстимулирующие иммуноглобулины являются патогенными при болезни Грейвса. Тесты для их определения еще не доступны для широкой практики, но, возможно, они будут полезны для постановки диагноза болезни Грейвса как причины тиреотоксикоза при отсутствии характерных глазных симптомов, а также для предсказания возможности рецидива болезни Грейвса после курса лечения антитиреоидными препаратами. Очевидно, что антипероксидазные антитела (ранее называвшиеся антимицросомальными), которые в высоких титрах присутствуют у большинства пациентов с тиреоидитом Хашимото и у части пациентов с болезнью Грейвса, также являются патогенными. Антитиреоглобулиновые антитела (которые определяются часто, но, видимо, не патогенны) и антитела к гормонам щитовидной железы могут связываться с Т4 и Т3, завышая результаты определения концентраций этих гормонов. Результаты обычно искажены настолько, что их ошибочность очевидна для врача, и они редко приводят к диагностическим ошибкам.

Определение тиреоидных аутоантител может быть полезным у пациентов с неоднозначными результатами биохимических тестов, поскольку высокий титр антител подтверждает заболевание щитовидной железы, но не является диагностическим признаком. У большинства пожилых пациентов с тиреоидными аутоантителами клинически и биохимически определяется эутиреоидное состояние.

Проблемы интерпретации результатов тестов функции щитовидной железы

Как уже упоминалось выше, ни один биохимический тест функции щитовидной железы не может быть абсолютно достоверным при наличии заболевания какого-либо другого органа. Ненормальные результаты тестов могут быть получены у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, инфарктом миокарда, после хирургического вмешательства и с другими состояниями при отсутствии патологии щитовидной железы. Тесты функции щитовидной железы не должны проводиться у таких пациентов за исключением случаев, когда есть серьезные основания подозревать заболевание щитовидной железы.

Обычно в острой фазе заболевания концентрация сТ3 и, реже, концентрация сТ4 понижены. Концентрация ТТГ, как правило, в норме, но может вообще не определяться у тяжелых больных. В периоде выздоровления, когда концентрации свободных гормонов возвращаются к норме, содержание ТТГ может транзиторно повышаться до таких значений, которые наблюдаются при гипотиреозе. При хронических заболеваниях, например при хронической почечной недостаточности, концентрации свободных гормонов снижены (до такой степени, что могут являться показателем тяжести основного заболевания); содержание ТТГ обычно в пределах нормы, но иногда может быть снижено.

Возникновение отклонений в результатах тестов функции щитовидной железы у пациентов с другой патологией называется "синдром эутиреоза больных". Причиной его являются снижение превращения Т4 в Т3 в периферических тканях; изменение концентрации связывающих белков (до такой степени, что могут возникнуть технические ограничения при определении концентрации свободных гормонов и невозможно будет получить достоверные результаты); повышение содержания в плазме свободных жирных кислот, которые вытесняют гормоны щитовидной железы с участков связывания; другие (нетиреоидные) воздействия на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, например кортизола, который может подавлять секрецию ТТГ.

Помимо этого, многие лекарственные препараты влияют на результаты тестов функции щитовидной железы. Некоторые примеры приведены в табл. 9-4.

Таблица 9-4. Действие лекарственных препаратов на щитовидную железу

Препарат	Эффект
Кортикостероиды, допаминергические средства	Подавляют секрецию ТТГ
Литий, йод, карбимазол, тиоурацилы	Подавляют секрецию Т3 и Т4
Эстрогены, фенотиазины	Увеличивают содержание ТСГ
Кортикостероиды, андрогены	Уменьшают содержание ТСГ
Салицилаты, фенитоин	Конкурируют с Т4 за участки связывания ТСГ
β -Блокаторы, амиодарон ¹	Подавляют превращение Т4 в Т3

¹Амиодарон — это йодсодержащее антиаритмическое средство. Оно способно как повышать, так и снижать синтез тиреоидных гормонов и в ряде случаев приводить к возникновению клинически значимого заболевания.

История болезни 9.1

Зная, что заболевания щитовидной железы часто встречаются у пожилых людей, семейный врач назначил тесты функции щитовидной железы пожилой женщине, госпитализированной с тяжелым целлюлитом ноги, возникшим как осложнение инфекции вросшего ногтя.

Лабораторные данные

Сыворотка:	ТТГ	0,1 мЕ/л
	сТ4	8,0 пмоль/л
	сТ3	2,0 пмоль/л

Комментарии

Концентрации ТТГ, сТ4 и сТ3 понижены, что на первый взгляд может показаться связанным с вторичной недостаточностью щитовидной железы вследствие гипофункции гипофиза. Однако настолько низкая концентрация ТТГ весьма необычна и может наблюдаться только при тяжелой гипофункции гипофиза; секреция ТТГ при прогрессирующих заболеваниях гипофиза страдает лишь на поздних стадиях. Концентрация кортизола в сыворотке, определенная однократно, составила 950 нмоль/л, что указывало на нормальную реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс. Был сделан вывод, что полученные результаты тестов функции щитовидной железы связаны с «синдромом эутиреоза больных». Пациентку успешно лечили по

поводу инфекции, и перед выпиской были повторно сделаны тесты функции щитовидной железы: концентрация ТТГ в сыворотке составила 6 мЕ/л, сТ4 — 12 пмоль/л и сТ3 — 4,7 пмоль/л. Пациентам молодого возраста с болезнью Грейвса, если щитовидная железа не увеличена до очень больших размеров, обычно назначают анти тиреоидные препараты. Последние подавляют синтез гормонов щитовидной железы, но не подавляют высвобождение уже образованных гормонов, поэтому результаты назначенного лечения наблюдаются не сразу. Хотя один из наиболее часто используемых препаратов, карбимазол, дает иммуносупрессивный эффект, значительного влияния на патогенетический процесс при болезни Грейвса он, вероятно, не оказывает.

Заболевания щитовидной железы

Метаболические проявления заболеваний щитовидной железы связаны либо с избыточной, либо с недостаточной выработкой тиреоидных гормонов (гипертиреоз и гипотиреоз соответственно). Клинический синдром, возникающий при гипертиреозе, называется тиреотоксикозом. Термин «микседема» часто используется для описания синдрома гипотиреоза в целом, но, строго говоря, означает сухость кожи, огрубление черт лица и подкожный отек, характерные для тяжелого гипотиреоза. Пациенты могут обращаться с жалобами на увеличение щитовидной железы, или зоб. При обследовании может быть обнаружен гипотили (чаще) гипертиреоз, но в ряде случаев функциональные нарушения не определяются. Зоб может быть также признаком рака щитовидной железы.

Гипертиреоз

Основные причины и клинические проявления гипертиреоза представлены в табл. 9-5. Наиболее частой причиной развития гипертиреоза является болезнь Грейвса — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется присутствием в крови тиреостимулирующих антител. Эти аутоантитела связываются с рецепторами ТТГ в щитовидной железе и стимулируют их так же, как и ТТГ, посредством активации аденилатциклазы и образования циклического АМФ.

Существуют три основных выбора в лечении тиреотоксикоза: анти тиреоидные препараты, радиоактивный йод и операция (субтотальная тиреоидэкто-

Таблица 9-5. Причины развития и клинические проявления гипертиреоза

Причины
Болезнь Грейвса ¹
Токсический многоузловой зоб ¹
Одиночная токсическая аденома ¹
Тиреоидит
Экзогенное поступление йода или прием йодсодержащих препаратов, например амиодарона
Избыточный прием Т4 или Т3
Эктопическая тиреоидная ткань, например зоб яичника, функционально активный метастатический рак щитовидной железы
Опухоль гипофиза (очень редко)
Клинические проявления
Снижение массы тела (при нормальном аппетите)
Потливость, непереносимость жары
Утомляемость
Сердцебиения и перебои в области сердца; синусовая тахикардия или мерцательная аритмия
Стенокардия, сердечная недостаточность (с высокой фракцией выброса)
Возбуждение, тремор
Генерализованная мышечная слабость, проксимальная миопатия
Диарея
Олигоменорея, бесплодие
Зоб
Ретракция век, несмыкающаяся глазная щель

¹ Эти причины составляют > 90 % случаев.

Периорбитальный отек, проптоз, диплопия, офтальмоплегия, изъязвление роговицы, снижение остроты зрения, ограниченная микседема кожи и тиреоидная акропахия характерны только для болезни Грейвса.

Прием β-адреноблокаторов может дать временное ослабление симптоматики, но не оказывает влияния на основной процесс заболевания. Очень редко у пациентов с тиреотоксикозом развивается “тиреоидный шторм”, или криз, — неотложное состояние, характеризующееся повышением температуры тела, дегидратацией и признаками сердечной недостаточности. Диагноз тиреоидного шторма ставится на основании клинических признаков, и, хотя для подтверждения диагноза необходимо выполнить тесты функции щитовидной железы, лечение следует начинать, не дожидаясь результатов анализов.

История болезни 9.2

Девушка, 24 года, физиотерапевт, обратилась к врачу с жалобами на повышенную влажность кожи, ме-

шающую ей во время работы. Также ее беспокоили появившаяся выпуклость глаз и снижение массы тела, хотя аппетит не изменился. При осмотре обращали на себя внимание пульс (92 удара в мин в состоянии покоя) и несколько увеличенная щитовидная железа.

Лабораторные данные

Сыворотка:	ТТГ	< 0,1 мЕ/л
	сТ4	34 пмоль/л
	сТ3	12 пмоль/л

Изотопное сканирование показало увеличение щитовидной железы с равномерно повышенным захватом. В сыворотке в высоком титре обнаружены аутоантитела к пероксидазе щитовидной железы и тиреоглобулину.

Комментарии

Высокие концентрации сТ4 и сТ3 при низком содержании ТТГ являются диагностическим признаком тиреотоксикоза, а наличие аутоантител и результаты сканирования характерны для болезни Грейвса. Хотя клинические симптомы типичны для тиреотоксикоза (табл. 9-5), в более легких случаях и у пожилых пациентов они имеют меньшее диагностическое значение и могут быть признаком тревожного состояния (см. “История болезни 9.3”). Некоторые симптомы патогномичны для болезни Грейвса и могут протекать независимо от тиреотоксикоза. Пациенты с глазными симптомами болезни Грейвса клинически будут эутиреоидными. Однако секреция ТТГ обычно подавлена, даже если концентрация сТ3 не повышена. В дальнейшем у таких пациентов неизбежно появятся клинические и биохимические признаки тиреотоксикоза. Сочетание низкой концентрации ТТГ с нормальной (обычно на верхней границе нормы) концентрацией сТ3 (“субклинический”, или “пограничный”, гипертиреоз) может наблюдаться на ранних стадиях болезни Грейвса и при других состояниях, вызывающих тиреотоксикоз.

Антитиреоидные препараты сначала назначаются в высоких дозах, но при установлении эутиреоидного состояния часто возможно снижение дозы. Альтернативным подходом является продолжение приема высокой дозы выбранного препарата и одновременное назначение тироксина в заместительной дозе, например 150 мкг/день.

При отсутствии лечения болезнь Грейвса протекает с периодами обострений и ремиссий. У некоторых пациентов (30–40 %) может наблюдаться

только один эпизод тиреотоксикоза. Обычно антигипотиреоидные препараты назначаются на период от одного до двух лет. В течение этого времени и в дальнейшем проводится контроль функции щитовидной железы. При рецидиве назначается повторный курс препарата или выбирается другой метод лечения.

Лабораторная диагностика гипертиреоза основывается на обнаружении высокой концентрации сТ3 (и обычно сТ4) в плазме крови при низкой концентрации ТТГ. Эти же тесты используются для контроля результатов лечения и дальнейшего наблюдения за пациентом. В процессе лечения у пациента развивается эутиреоидное состояние, и концентрации сТ4 и сТ3 снижаются, но для восстановления нормальной реакции гипофиза на гормоны щитовидной железы и увеличения ТТГ до нормальных значений может потребоваться некоторое время. Таким образом, нормальная концентрация ТТГ указывает на эутиреоидное состояние, но сниженная концентрация сама по себе не является признаком персистирующего гипертиреоза.

Пациенты, получающие лечение по поводу болезни Грейвса, обязательно должны находиться под наблюдением врача в течение длительного времени. У пациентов, получавших антигипотиреоидные препараты, возможно возникновение рецидивов, иногда по прошествии многих лет; у некоторых, напротив, возможно развитие гипотиреоидного состояния. Рецидивы могут возникать и у прооперированных больных, а также после лечения радиоак-

тивным йодом. У 35 % пациентов, перенесших операцию, и у большинства пациентов, получавших радиоактивный йод, в конце концов развивается гипотиреоидное состояние, иногда через десять лет и более после лечения. Гипотиреоз, который развивается в первые 6 мес после операции или лечения радиоактивным йодом, может быть временным. Однако изменения тестов функции щитовидной железы, в частности легкое увеличение ТТГ при нормальных концентрациях в плазме сТ4 и сТ3, могут сохраняться в течение длительного времени, хотя клинически пациент находится в эутиреоидном состоянии. Это продемонстрировано на рис. 9.7.

Патогенные тиреоидстимулирующие аутоантитела при болезни Грейвса являются иммуноглобулинами класса G (IgG). У беременных, страдающих болезнью Грейвса, IgG может проходить через плаценту и вызывать гипертиреоз новорожденных даже при эутиреоидном состоянии у матери. Гипертиреоз новорожденных является транзиторным явлением, поскольку материнские иммуноглобулины постепенно выводятся из крови новорожденного, но в некоторых случаях может потребоваться кратковременное лечение.

Транзиторный, обнаруживаемый биохимическими методами, но обычно бессимптомный гипертиреоз встречается почти у 5 % женщин после беременности. Изменения обычно наиболее выражены через 1–3 месяца после родов, и часто за ними в период с 4-го по 6-й месяц развивается гипотиреоз (в ряде случаев устойчивый).

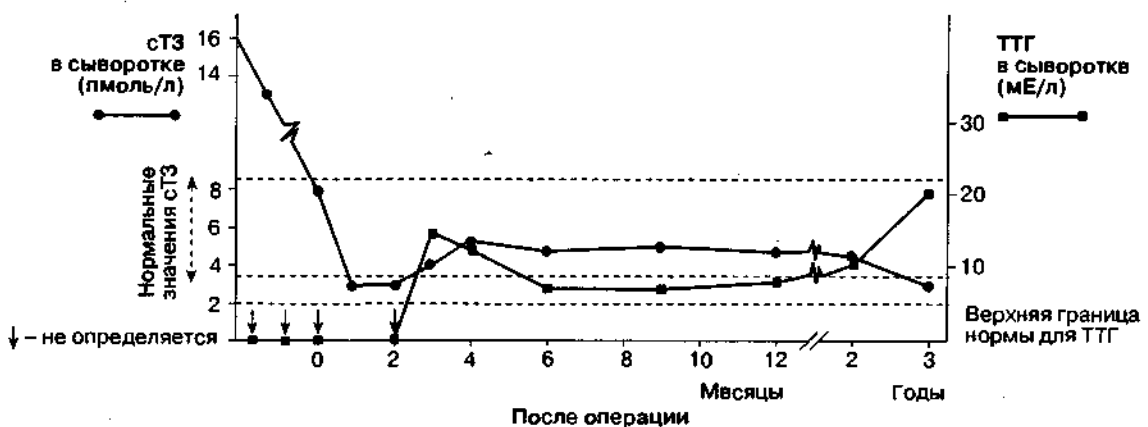


Рис. 9.7. Изменения концентраций сТ3 и ТТГ в сыворотке крови после частичной тиреоидэктомии при болезни Грейвса. До операции с помощью антигипотиреоидных препаратов было достигнуто эутиреоидное состояние. Сначала секреция ТТГ была по-прежнему подавлена, но впоследствии возросла в ответ на понижение концентрации сТ3. Нормальная секреция гормонов оставшейся тканью щитовидной железы поддерживалась увеличенной стимуляцией ТТГ, но в конце концов у пациента развилось гипотиреоидное состояние, что проявляется повышением концентрации ТТГ. Гипотиреоз может также развиться у пациентов, которые получали антигипотиреоидные препараты или радиоактивный йод

История болезни 9.3

Вскоре после выпускных экзаменов у студентки медицинского университета появились расстройства сна, тахикардия с ощущением перебоев в области сердца; она также заметила, что кисти рук стали теплыми и влажными. Ее лечащий врач был уверен, что все симптомы связаны с волнением во время экзаменов, но все-таки решил взять кровь для определения функции щитовидной железы.

Лабораторные данные

Сыворотка:	T4	165 нмоль/л
	T3	2,9 нмоль/л
	cT4	24 пмоль/л

Эти результаты были сочтены неоднозначными, и был выполнен тест с ТРГ.

ТТГ в сыворотке:	0 мин	1,2 мЕ/л
	20 мин	5,4 мЕ/л
	60 мин	3,1 мЕ/л

Комментарии

Пациентка обследовалась до введения в практику доступных в настоящее время тестов для определения концентрации ТТГ. При этом возникли проблемы в связи с влиянием изменения концентрации связывающих белков на измерение общей концентрации гормонов щитовидной железы.

Концентрация общего T4 увеличена, а содержание T3 и cT4 — на верхней границе нормы. На основании этих результатов нельзя исключить умеренный тиреотоксикоз.

Однако реакция ТТГ на введение ТРГ нормальная, что указывает на эутиреоидное состояние пациентки. Выяснилось, что она принимала эстрогенсодержащие противозачаточные таблетки, в результате чего увеличилось содержание ТСГ в сыворотке крови, что объясняет изменение общей концентрации гормонов.

Ретроспективно, нормальный ответ ТТГ на введение ТРГ можно было бы предвидеть на основании нормальной исходной концентрации ТТГ, которая предполагает эутиреоидное состояние.

Гипотиреоз

Существует множество возможных причин развития первичного гипотиреоза (табл. 9-6), но гипотиреоз может также возникать вторично в ответ на снижение тропной стимуляции при гипофункции

гипофиза или заболевании гипоталамуса. Однако пациенты с недостаточностью гипофиза очень редко имеют симптомы лишь гипотиреоза. Наиболее частой причиной развития гипотиреоза является атрофическая микседема — конечный результат аутоиммунного разрушения железы. Клинические проявления (табл. 9-6) разнообразны, в результате чего пациент может быть направлен практически в любое специализированное отделение больницы.

Клинический диагноз подтверждается обнаружением в плазме крови высокой концентрации ТТГ (если только данное состояние не обусловлено недостаточностью гипофиза) и низкой — сT4. Определение концентрации T3 не имеет диагностического значения при гипотиреозе (с. 166).

История болезни 9.4

Служащий был вынужден обратиться за медицинской помощью из-за появления странностей в своем поведении. Он отметил снижение умственных способностей, появление нерешительности. В последнее время вынужден отказываться от ежедневной игры в сквош, объясняя это "отсутствием энергии для игры". Раньше он раздражал своих коллег просьбами открывать окна в помещении даже в холодную погоду, а теперь не возражает, если окна все время закрыты. Изменился и его внешний вид — кожа стала землистого цвета, волосы грубыми и потерявшими блеск.

Врач заподозрил наличие гипотиреоза и выяснил, что в последнее время пациент страдал запорами, у него наблюдались также другие проявления этого состояния. При физикальном обследовании выявлены брадикардия и медленная релаксация четырехглавой мышцы. Зоба у пациента не обнаружено.

Лабораторные данные

Сыворотка: ТТГ > 100 мЕ/л

Комментарии

Клинический диагноз гипотиреоза подтверждается чрезвычайно высокой концентрацией ТТГ в сыворотке, что свидетельствует об отсутствии отрицательной обратной связи с тиреоидными гормонами крови. В этих условиях для постановки диагноза определения содержания сT4 не требуется, хотя в большинстве лабораторий его все же определяют во всех пробах, которые забираются для исследования функции щитовидной железы. Концентрация сT4 является дополнительным показателем, по которому определяется реакция организма на проводимое лечение.

Таблица 9-6. Причины развития и клинические проявления гипотиреоза

Причины	Клинические проявления
Атрофический гипотиреоз ¹	Сонливость, утомляемость
Аутоиммунный гипотиреоз (тиреоидит Хашимото) ¹	Непереносимость холода
Последствия операции, назначения радиоактивного йода, анти тиреоидных средств (например, карбимазола) и других препаратов (например, лития) ¹	Сухость и уплотнение кожи и волос
Врожденный	Осиплость голоса
Дисгормональный	Увеличение массы тела
Вторичный (заболевание гипофиза или гипоталамуса)	Медленное расслабление мышц и сухожильных рефлексов
Дефицит йода	Многие другие, в том числе: анемия, обычно макроцитарная, немегаглоблестическая, но пернициозная в 10 % случаев деменция, психоз запор брадикардия, стенокардия, перикардиальный выпот скованность мышц синдром запястного канала бесплодие, меноррагия, галакторея

¹ Эти причины составляют > 90 % случаев.

У детей с гипотиреозом могут отмечаться задержка роста, позднее половое созревание или ухудшение успеваемости в школе.

Лечение гипотиреоза заключается в заместительной терапии тиреоидными гормонами, обычно Т4. Так как Т3 имеет короткий период полусуществования в плазме, ему отдается предпочтение при лечении гипотиреоза у больных с ишемической болезнью сердца. Увеличение интенсивности метаболизма и потребности в кислороде на фоне заместительной терапии может спровоцировать приступ стенокардии и инфаркт миокарда. Гораздо быстрее результата от снижения дозы можно добиться, если использовать Т3, а не Т4. Т3 также предпочтительнее назначать в качестве начального лечения микседематозной комы (см. ниже).

В лаборатории контроль за результатами заместительного лечения гормонами щитовидной железы осуществляется путем определения концентрации ТТГ в плазме крови, а если она не соответствует норме, проводится определение концентрации сТ4 (сТ3, если пациент получает Т3). В идеальном варианте доза, используемая для заместительной терапии, должна быть достаточной для поддержания концентрации ТТГ в пределах относительной нормы. Слишком высокое содержание ТТГ указывает на то, что доза недостаточна; снижение содержания говорит о возможной передозировке. У пациентов, получающих терапию Т4, концентрация ТТГ в плазме, характеризующая эутиреоидное состояние, обычно несколько выше нормальных эутиреоидных значений, поскольку отсутствует

вклад секретируемого Т3 в эндогенную гормональную активность. При изменении дозы препарата результаты тестов функции щитовидной железы в течение какого-то времени могут не достигать нового стабильного состояния. В частности, если высвобождение ТТГ было подавлено, для восстановления нормальной тиреотропной реактивности на Т4 могут потребоваться месяцы.

Приверженность больного лечению и правильности терапии проверяются ежегодно измерением концентрации в крови ТТГ и сТ4. Обычно, когда пациент не выполняет предписанные рекомендации и принимает лекарство регулярно только за несколько дней до анализа, у него в крови повышено содержание ТТГ, но концентрация сТ4 нормальная или увеличенная.

Иногда пациенты с гипотиреозом поступают в отделение экстренной помощи в состоянии ступора и с гипотермией. Это так называемая "микседематозная кома", характеризующаяся высокой смертностью. Помимо заместительной терапии гормонами щитовидной железы, обычно Т3, таким пациентам назначается гидрокортизон для лечения возможной сопутствующей надпочечниковой недостаточности. Кроме того, предпринимаются меры, направленные на борьбу с инфекцией, коррекцию сердечной недостаточности или электролитных нарушений, восстановление нормальной температуры тела.

История болезни 9.5

Женщина-бизнесмен, 55 лет, участвовала в скрининговой медицинской программе, проводившейся ее компанией. Программа предусматривала различные анализы и тесты, в том числе оценку функции щитовидной железы.

Лабораторные данные

Сыворотка: ТТГ 8 мЕ/л
 сТ4 12 пмоль/л

Комментарии

Концентрация ТТГ в сыворотке крови слегка повышена, а сТ4, хоть и в пределах нормы, но ближе к нижней ее границе, что характерно для раннего или пограничного гипотиреоза. Постепенно может развиваться недостаточность щитовидной железы, и ее функция на ранних стадиях будет поддерживаться за счет увеличения секреции ТТГ. Измерение концентрации сТ4, полезное для последующего сравнения, может не иметь практического значения для лечения. Решение о назначении тироксина лучше принимать на основании клинических данных, хотя определение тиреоидных аутоантител в сыворотке добавит информации для диагностики заболевания щитовидной железы. Часто наиболее рациональным подходом являются клиническое наблюдение за пациентом и повторение тестов функции щитовидной железы через 3–6 мес. В представленном случае заместительная терапия тироксином не была назначена сразу, но через 6 мес концентрация ТТГ в сыворотке увеличилась до 29 мЕ/л, а сТ4 была 9 пмоль/л. После начала заместительной терапии тироксином пациентка сообщила, что она только во время лечения осознала, что раньше чувствовала себя "изнуренной". Поскольку клинические проявления гипотиреоза бывают весьма неспецифичными, пациенты могут осознать их наличие ретроспективно, после начала заместительной терапии.

гормонов щитовидной железы в крови. У пациентов может развиваться транзиторный и обычно легкий тиреотоксикоз. Эта фаза продолжается до 6 нед, за ней следует период примерно такой же продолжительности, во время которого выброс гормонов щитовидной железы может быть снижен, но не настолько, чтобы вызвать симптомы. После этого восстанавливается нормальная функция железы.

Тиреоидит Хашимото, аутоиммунное заболевание, уже упоминался как одна из причин развития гипотиреоза. В крови присутствуют аутоантитела в высоком титре. Заболевание характеризуется аутоиммунным поражением и других органов. В очень редких случаях на ранних стадиях заболевания может возникать транзиторный гипертиреоз, обусловленный, как и при вирусном тиреоидите, повышенным высвобождением образованного ранее коллоида.

Зоб и рак щитовидной железы

Зоб, или увеличение щитовидной железы, может возникать у пациентов с гипертиреозом (например, при болезни Грейвса, токсическом многоузловом зобе или аденоме щитовидной железы), гипотиреозом (например, при болезни Хашимото или дефиците йода) и при эутиреоидных состояниях у лиц с доброкачественными или злокачественными опухолями щитовидной железы. Физиологическое увеличение железы может возникать в подростковом возрасте, не сопровождаясь какими-либо изменениями функции. За исключением последнего случая всем пациентам с зобом, даже при эутиреоидном состоянии, следует назначать тесты функции щитовидной железы, так как гормональный статус может дать ключ к разгадке возможной причины увеличения железы. При постановке диагноза рака щитовидной железы лабораторные тесты не играют никакой роли, за исключением случаев кальцитонинсекретирующей медулярной карциномы. Когда пациенты с раком щитовидной железы получают терапию аблативными дозами радиоактивного йода и тироксин в качестве заместительной терапии, эффективность лечения может оцениваться измерением концентрации тиреоглобулина в плазме крови. Поскольку в норме небольшие количества тиреоглобулина высвобождаются из железы вместе с гормонами, его присутствие в плазме может свидетельствовать о персистирующей активности щитовидной железы.

Тиреоидит

Воспаление щитовидной железы, или тиреоидит, может быть связано с инфекцией (обычно вирусной) или аутоиммунным заболеванием. При вирусном тиреоидите, вызванном вирусами Коксаки, эпидемического паротита и аденовирусом, воспаление приводит к высвобождению образованного ранее коллоида и повышению концентрации

Скрининг заболеваний щитовидной железы

Врожденный гипотиреоз является достаточно тяжелой и распространенной патологией (1 случай на 4000 новорожденных в Великобритании и значительно чаще в некоторых других странах). Без необходимого лечения у больных детей развивается кретинизм — состояние, характеризующееся очень низким уровнем развития интеллекта, нарушением роста и моторных функций. Лечение (заместительная терапия Т4) просто и эффективно, но оно должно быть начато как можно раньше после рождения, как только поставлен достоверный диагноз. Скрининговый метод заключается в определении концентрации ТТГ в капиллярной крови, взятой на карту Гутри (с. 295) на 6–8-й день жизни. В это же время проводится скрининг на фенилкетонурию. Тироксин матери проходит через плаценту и может оказывать влияние на гипофизарно-тиреоидную систему ребенка в течение короткого промежутка времени после рождения.

Гипо- и гипертиреоз (особенно первый) являются распространенными заболеваниями у лиц старшего возраста, их общая распространенность составляет примерно 5%. Поскольку оба заболевания могут развиваться у пожилых людей незаметно и атипично, предпринимаются попытки проводить скрининг этих состояний в популяции. На практике, однако, влияние других заболеваний на результаты тестов делает эту задачу довольно трудной. Более того, в то время как имеются данные, что слегка повышенная концентрация ТТГ в сочетании с тиреоидными аутоантителами указывает на увеличение риска развития клинически выраженного гипотиреоза в будущем, наличие одного из этих отклонений может не являться фактором риска.

Заключение

Щитовидная железа секретирует два йодсодержащих гормона — тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Т4 секретируется в большем количестве и частично превращается в Т3 в периферических тканях; Т3 является более активным гормоном. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы стимулируются гормоном гипофиза — тиреотропным гормоном (ТТГ). Высвобождение ТТГ, в свою очередь, контролируется гипоталамическим тиреотропин-рилизинг-гормоном. Т4 и Т3 влияют на высво-

бождение ТТГ по механизму отрицательной обратной связи.

Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального роста и развития организма, они также контролируют уровень основного обмена и стимулируют многие обменные процессы.

Гормоны Т4 и Т3 интенсивно связываются с белками крови (Т4 даже в большей степени, чем Т3), с тироксинсвязывающим глобулином, альбумином и преальбумином. Свободные, физиологически активные фракции гормонов составляют менее 1% от общего содержания их в крови. Факторы, которые влияют на содержание связывающих белков, могут изменять общую концентрацию гормонов, не влияя на свободные фракции, в результате чего иногда возникают ошибочные предположения о нарушении функции щитовидной железы.

Наилучшим способом выявления тиреоидного статуса является определение биохимическими методами концентраций ТТГ и сТ4 в плазме крови, при подозрении на гипотиреоз дополнительно определяется концентрация сТ3. Обычно при первичном гипотиреозе концентрации гормонов щитовидной железы понижены (сТ4 значительно, чем сТ3), а концентрация ТТГ высока; при гипертиреозе концентрация ТТГ резко снижена, а сТ3 и, обычно, Т4 повышена. Лекарственная терапия и заболевания других органов зачастую вызывают отклонения в тестах функции щитовидной железы у пациентов, не страдающих заболеванием щитовидной железы.

Симптоматика у пациентов с заболеванием щитовидной железы может быть связана с повышением ее активности (гипертиреоз, приводящий к развитию тиреотоксикоза) или понижением (гипотиреоз, ведущий к микседеме). У обеих категорий пациентов может наблюдаться увеличение железы (зоб), но у пациентов, имеющих зоб, может быть и эутиреоидное состояние. Гипер- и гипотиреоз часто являются результатом аутоиммунного заболевания, хотя существует множество других причин развития этих состояний. Определение специфических аутоантител при заболевании щитовидной железы может дать полезную для диагностики информацию. Вариантами лечения гипертиреоза являются применение антитиреоидных препаратов, радиоактивного йода и оперативное вмешательство; пациенты с гипотиреозом нуждаются в гормональной заместительной терапии.

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

Таблица 43. Изменения концентрации БОФ при различных заболеваниях

БОФ	Повышение концентрации	Снижение концентрации
Орозо- мукоид (серому- коид)	Острые и хронические воспалительные процессы	Нефротический синдром
	Системная красная волчанка	Алиментарная дистрофия
	Ревматоидный артрит	Тяжелые гастроэнтериты
	Опухоли	Беременность
	Травмы	
	Инфаркт миокарда	
Ингиби- торы протеаз	Острые и хронические воспалительные процессы	Нефротический синдром
	Острый гепатит и цирроз печени в активной фазе	Тяжелые гастроэнтериты
	Системная красная волчанка	Эмфизема легких
	Некротические процессы	Криптогенный гепатит
	Ишемический инсульт	
	Постоперационные состояния	
	Опухоли	
	Лимфогранулематоз	

	Беременность	
Гапто-глобин	Злокачественные опухоли	Гемолитические состояния
	Лимфогранулематоз	Тяжелые поражения почек
	Ревматоидный артрит	
	Системная красная волчанка	
	Некроз тканей (инфаркт миокарда)	
	Гепатит	
	Острые ожоги	
	Пиелонефрит	
Фибриноген	Гепатит	Заболевания печени
	Миеломная болезнь	ДВС-синдром
	Уремия	
	Злокачественные опухоли	
	ДВС-синдром (компенсированный)	
	Воспалительные заболевания	
	Ожоги	
	Беременность	
СРБ	Инфекции	Наследственный ангионевротический отек
	Острые воспалительные процессы	Системная красная волчанка
	Опухоли	Тяжелые гастроэнтеропатии
		Термические ожоги

Введение

Андрогены и функция яичек

Яички отвечают за синтез мужских половых гормонов (андрогенов) и выработку сперматозоидов. Наиболее важным андрогеном, как в отношении активности, так и в отношении секретируемого количества, является тестостерон. Другие тестикулярные андрогены — андростендион и дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Эти более слабые андрогены секретируются также надпочечниками, но адреналовая секреция андрогенов, по-видимому, не имеет для мужчин большого физиологического значения. Однако у женщин она играет важную роль в развитии вторичных половых признаков (например, рост волос на лобке и в подмышечных впадинах). Патологические последствия повышения секреции надпочечниковых андрогенов описываются в гл. 8 и на с. 184.

Тестостерон является мощным анаболическим гормоном. Он абсолютно необходим для развития вторичных половых признаков у мужчин и играет важную роль в сперматогенезе. Он секретируется клетками Лейдига в яичках под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ). Сперматогенез зависит также от функции клеток Сертоли, находящихся в семенных канальцах яичек. Деятельность этих клеток, в свою очередь, зависит от фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); они секретируют ингибин, подавляющий секрецию ФСГ, и андрогенсвязывающий белок, функция которого, по-видимому, заключается в обеспечении адекватной локальной концентрации тестостерона.

Концентрации тестостерона в плазме крови очень низки до периода полового созревания, но затем быстро растут и достигают нормальных значений, характерных для взрослых. В пожилом возрасте может наблюдаться легкое их снижение. В крове-

носном русле примерно 97 % тестостерона связаны с белками, главным образом с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и в меньшей степени — с альбумином и другими белками. Только свободный тестостерон доступен тканям. Определить концентрацию свободного тестостерона технически трудно, но расчет отношения концентраций тестостерон/ГСПГ дает показатель состояния свободного тестостерона. Биологическая активность тестостерона в основном обусловлена дигидротестостероном (ДГТ). Последний образуется из тестостерона в тканях-мишенях в результате реакции, катализируемой ферментом 5 α -редуктазой. При редкой встречающейся недостаточности этого фермента ДГТ не образуется; внутренние мужские половые органы развиваются нормально (развитие вольфа протока у плода является тестостеронзависимым), но маскулинизация, для которой необходим ДГТ, происходит не в полной мере. При состояниях андрогенной нечувствительности дефекты рецепторов тестостерона или ДГТ (или обоих) могут привести к ряду клинических нарушений — от гинекомастии до псевдогермафродитизма.

В гораздо меньших концентрациях тестостерон присутствует в организме женщины, примерно одна треть его производится в яичниках, а оставшаяся часть является результатом метаболизма надпочечниковых андрогенов.

Для определения концентраций тестостерона, ДГТ, других андрогенов и ГСПГ существуют специальные тесты. В настоящее время больше нет показаний к определению 17-оксистероидов в моче для оценки функции половых желез.

Эстрогены и функция яичников

Циклический контроль функции яичников в течение репродуктивного периода описывается в гл. 7. Основной овариальный гормон — это 17 β -эстрадиол,

но яичники вырабатывают также некоторое количество эстрогена. Эстрогены секретируются желтым телом и плацентой.

Эстрогены отвечают за развитие многих женских вторичных половых признаков. Они также стимулируют рост овариальных фолликулов и пролиферацию эндометрия матки в первой половине менструального цикла. Они оказывают важное влияние на цервикальную слизь и эпителий влагалища, а также на ряд других функций, связанных с репродукцией.

Концентрации эстрогенов в плазме до полового созревания низки. В период полового созревания синтез эстрогенов увеличивается, и до менопаузы, если не возникает беременность, концентрации эстрогенов в крови подвержены циклическим колебаниям. После менопаузы эстрогены образуются исключительно в процессе метаболизма надпочечниковых андрогенов, и поэтому их концентрации в плазме снижаются до очень низких значений. В плазме эстрогены транспортируются в связанной с белками форме, причем 60 % связаны с альбумином, а остальная часть — с ГСПГ. В несвязанной форме находятся лишь 2–3 % эстрогенов. Эстрогены стимулируют синтез ГСПГ и других транспортных белков, в частности тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и транскортина, увеличивая таким образом концентрации общего тироксина и общего кортизола в плазме. Эстрадиол в небольших концентрациях присутствует в плазме крови здоровых мужчин. Примерно одна треть его секретируется яичками, остальная часть образуется в результате метаболизма тестостерона в печени и жировой ткани. Медленно увеличивающиеся или постоянно высокие концентрации эстрогенов совместно с прогестероном подавляют секрецию гонадотропина гипофизом по механизму отрицательной обратной связи, но быстрый рост концентрации эстрогенов, наблюдающийся непосредственно перед овуляцией, стимулирует секрецию ЛГ (положительная обратная связь).

Прогестерон

Прогестерон является важным промежуточным продуктом синтеза стероидных гормонов, но секретируется он в значимых количествах только желтым телом и плацентой. Его концентрация в плазме повышается во второй половине менструального цикла, но затем снижается, если не происходит зачатия. В плазме прогестерон интенсивно связы-

вается с альбумином и транскортином, в свободной форме находится только 1–2 % гормона. Прогестерон оказывает важное влияние на матку, включая подготовку эндометрия к имплантации продуктов оплодотворения, а также на шейку матки, влагалище и молочные железы. Прогестерон дает пирогенный эффект и вызывает повышение базальной температуры тела при овуляции. Концентрация прогестерона в плазме может быть измерена, и этот анализ используется при выяснении причин бесплодия у женщин (с. 186).

Глобулин, связывающий половые гормоны

ГСПГ связывает в плазме как тестостерон, так и эстрадиол, но большее сродство имеет к тестостерону. Концентрация ГСПГ в плазме у мужчин примерно в 2 раза меньше, чем у женщин. Факторы, изменяющие концентрацию ГСПГ (табл. 10-1), влияют также на отношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу. Если концентрация ГСПГ снижается, отношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу увеличивается, хотя при этом имеет место абсолютное повышение концентраций обоих гормонов. Если концентрация ГСПГ увеличивается, отношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу уменьшается. Таким образом, у лиц обоего пола результатом увеличения концентрации ГСПГ является усиление эффектов эстрогенов, а уменьшение концентрации ГСПГ ведет к усилению андрогенных эффектов (рис. 10.1).

Таблица 10-1. Факторы, которые повышают и понижают концентрацию в плазме крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)

Повышают

Эстрогены
Гипертиреоз
Цирроз печени

Понижают

Андрогены
Гипотиреоз
Глюкокортикоиды
Недостаточное питание и мальабсорбция
Состояния, связанные с потерей белка
Ожирение, особенно у женщин

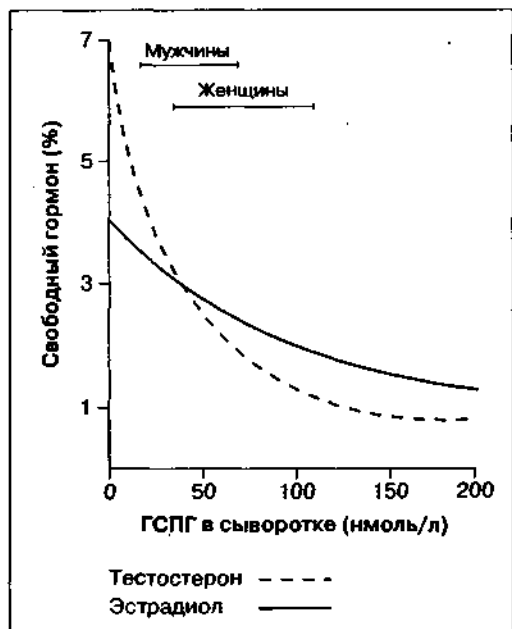


Рис. 10.1. Влияние изменения содержания ГСПГ в сыворотке на концентрации свободного эстрадиола и тестостерона. Уменьшение содержания ГСПГ увеличивает концентрацию свободного тестостерона в большей степени, чем концентрацию свободного эстрадиола, давая, таким образом, андрогенный эффект; повышение содержания ГСПГ вызывает антиандрогенный эффект. Представлены нормальные значения содержания ГСПГ у мужчин и женщин

цидоз) или следствием гипогонадизма. При нарушении полового развития должно быть проведено обследование с целью выявления патологических состояний: конституциональное обычно диагностируется методом исключения.

Термин "гипогонадизм" означает нарушение или сперматогенеза, или продукции тестостерона, или обоих этих процессов. Гипогонадизм может быть первичным (т. е. обусловленным заболеванием яичек) или вторичным, связанным с заболеванием гипофиза или гипоталамуса. Первичный гипогонадизм иногда рассматривается как гипергонадотропный гипогонадизм (обусловлен нарушением обратной связи, приводящим к увеличению секреции гонадотропина), а вторичный — как гипогонадотропный (гипогонадизм как следствие уменьшения гонадотропина из-за дисфункции гипоталамуса или гипофиза). Некоторые причины развития гипогонадизма представлены в табл. 10-2. Первичный гипогонадизм может быть результатом нарушения функции семенных канальцев, или функции клеток Лейдига, или обеих сразу. В первом случае заболевание ведет к бесплодию, обусловленному уменьшением выработки сперматозоидов, но вторичные половые признаки развиваются нормально. При нарушении функции клеток Лейдига наруша-

Таблица 10-2. Некоторые причины развития гипогонадизма у мужчин

Первичный гипогонадизм (тестостерон в сыворотке ↓; ФСГ и ЛГ ↑)

Врожденные
 агенезия яичек
 синдром Клайнфельтера (47XXY)
 дефекты 5 α -редуктазы и других ферментов
 нелеченый крипторхизм

Приобретенные
 двусторонний орхит (при свинке)
 двусторонний разворот яичек
 облучение
 прием цитотоксических препаратов
 варикоцеле (варикозное расширение вен яичка)

Вторичный гипогонадизм (тестостерон в сыворотке ↓; ФСГ и ЛГ в норме или ↓)

Заболевания гипофиза
 опухоли (в особенности вызывающие гиперпролактинемию)
 пангипопитуитаризм
Заболевания гипоталамуса
 синдром Кальмана

Нарушения функции мужских половых желез

Нарушение полового созревания и гипогонадизм

Достаточно редко пубертатный период наступает у мальчиков раньше, чем в 9 лет. Преждевременное половое созревание рассмотрено в гл. 21. Считается, что мальчики, у которых пубертатный период начинается в возрасте 14 лет, имеют позднее половое развитие. Хотя нередко признаки отставания в половом развитии отмечаются раньше и проявляются больше маленьким ростом вследствие запоздалого пубертатного скачка роста, а не озабоченностью по поводу развития гонад. Запоздалое половое развитие может быть конституциональным (идиопатическим, нередко имеется семейная предрасположенность), связанным с хроническим заболеванием (патология брюшной полости, муковис-

ются все процессы, регулирующие тестостероном, в том числе сперматогенез. Последствия снижения секреции тестостерона зависят от времени возникновения заболевания. Вторичные половые признаки могут частично присутствовать, если нарушение секреции произошло после полового созревания.

Основные биохимические показатели, с помощью которых можно дифференцировать первичный и вторичный гипогонадизм, не всегда четко выражены. Отчасти это связано с тем, что большинство доступных тестов для определения концентрации гонадотропинов недостаточно чувствительны, чтобы четко разграничить низкие и нормальные концентрации. Секретция гонадотропинов и тестостерона происходит в пульсовом режиме. В идеальном варианте, когда определяются базальные концентрации или эффекты хронической стимуляции, анализы должны проводиться на нескольких пробах крови, полученных в течение часа.

Применение провокационных проб для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-половой системы при гипогонадизме описывается в "Истории болезни 10.1".

История болезни 10.1

Мужчина, 20 лет, обратился к врачу с жалобами на импотенцию. При осмотре обращал на себя внимание евнухоидный внешний вид пациента; волосы на лобке и в подмышечных впадинах редкие; половые органы инфантильные, мышцы развиты слабо, расстояние от ступней до лобкового симфиза превышает расстояние от симфиза до темени.

Лабораторные данные

Сыворотка: тестостерон 3 нмоль/л
ЛГ < 1,5 Е/л
ФСГ < 1,5 Е/л

Проба с кломифеном (кломифена цитрат в дозе 3 мг/кг массы тела ежедневно в течение 7 дней):

Сыворотка: ЛГ < 1,5 Е/л
ФСГ < 1,5 Е/л

Проба с гонадотропинрилизинг-гормоном (ГРГ) (100 мкг ГРГ внутривенно):

время (мин)	ФСГ (Е/л)	ЛГ (Е/л)
0	< 1,5	< 1,5
20	2,0	2,0
60	2,5	3,0

(После назначения 100 мкг ГРГ подкожно ежедневно в течение 2 нед.)

время (мин)	ФСГ (Е/л)	ЛГ (Е/л)
0	3,5	4,5
20	8,4	21,5
60	4,5	8,0

Комментарии

Мальчики с конституциональной задержкой полового развития не вступают в пубертатный период до 16–18-летнего возраста. Низкие концентрации тестостерона и гонадотропинов в данном случае позволяют заподозрить поражение либо гипофиза, либо гипоталамуса. Данное предположение подтверждается отсутствием реакции на кломифен. Этот препарат конкурирует со стероидами половых желез за связывание с рецепторами гипоталамуса и у здоровых мужчин вызывает повышение секреции гонадотропина, а следовательно, и тестостерона. Пациенты с заболеванием гипофиза могут иметь клинические или биохимические признаки нарушения других функций гипофиза (в представленном случае их нет).

Проба с ГРГ иногда используется для разграничения гипофизарных и гипоталамических причин гипогонадизма, но на практике имеет небольшое значение. При патологии гипофиза можно ожидать, что реакция ЛГ и ФСГ на введение ГРГ будет снижена или будет отсутствовать полностью, но в действительности эта реакция может быть и нормальной. При патологии гипоталамуса реакция может быть отсроченной (более выражена через 60 мин, чем через 20 мин, см. пробу с ТРГ на с. 166), нормальной или сниженной; в данном случае имеют место и задержка, и снижение реакции до субнормальных цифр. Гипофиз может утратить чувствительность к экзогенному ГРГ при патологии гипоталамуса, и повторные введения гормона могут ее восстановить. Когда проба с ГРГ была выполнена повторно после первого введения ГРГ, реакция пациента оказалась нормальной, что указывает на поражение скорее гипоталамуса, а не гипофиза. Позднее у этого пациента была выявлена аносемия (отсутствие способности воспринимать запахи). Сочетание аносемии и гипогонадотропного гипогонадизма носит название синдрома Кальмана. Евнухоидный внешний вид является непосредственным следствием недостатка тестостерона. Поскольку этот гормон стимулирует сращивание эпифизов, при недостаточной его секреции рост длинных трубчатых костей продолжается, в результате чего они становятся непропорционально длинными по отношению к осевому скелету.

Таблица 10-3. Проба с человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ) для диагностики первичной тестикулярной недостаточности

Методика	Результаты
0-й день: 9.00 — взятие крови на тестостерон; введение 2000 МЕ чХГ внутримышечно	Нормальная реакция: концентрация тестостерона в плазме увеличивается и превышает верхнюю границу нормы
3-й день: 9.00 — введение 2000 МЕ чХГ внутримышечно	Первичная тестикулярная недостаточность: реакция понижена или отсутствует
5-й день: 9.00 — взятие крови на тестостерон	Вторичная тестикулярная недостаточность: реакция может быть нормальной

Биохимические тесты важны для подтверждения диагноза первичной и, в меньшей степени, вторичной недостаточности функции яичек. При определении причины развития первичного гипогонадизма эти тесты менее информативны. Обычно поражение семенных канальцев связано с повышенной концентрацией ФСГ в плазме крови; поражение клеток Лейдига — с повышенной концентрацией ЛГ. Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ), действие которого аналогично действию ЛГ, может использоваться для оценки функции клеток Лейдига (табл. 10-3). Функцию семенных канальцев можно оценить по анализу семенной жидкости, а у пациентов с низким числом сперматозоидов, если причину не удастся установить клинически, полезным методом исследования является биопсия яичка.

Лечение гипогонадизма у мужчин должно быть по возможности направлено на основную причину. При синдромах дефицита тестостерона назначается тестостерон, при лечении бесплодия проводится заместительная терапия гонадотропными гормонами, а при патологии гипоталамуса пульсовыми дозами вводится ГРГ. Даже при конституциональной задержке полового развития рекомендуется начать курс лечения тестостероном, который дает толчок пубертатному периоду, протекающему впоследствии нормально.

Гинекомастия

Рост молочных желез у мужчин обычно связан с нарушением соотношения эстрогенов и андрогенов. Это нарушение может носить физиологический характер у новорожденных в результате воздействия эстрогенов матери. В период полового созревания примерно у 50 % здоровых мальчиков развивается гинекомастия, обусловленная временным относительным увеличением секреции эстрогенов по сравнению с секрецией андрогенов. В обоих этих слу-

чаях гинекомастия разрешается самостоятельно. Легкая гинекомастия может возникнуть также в пожилом возрасте в результате снижения секреции тестостерона.

Гинекомастия, возникающая в других ситуациях, должна рассматриваться как патологическая. Основные причины ее развития приведены в табл. 10-4. Причины могут быть очевидными и выявляться либо при сборе анамнеза, либо при клиническом обследовании. Определение содержания тестостерона, гонадотропинов, эстрадиола, чХГ, ГСПГ и пролактина в плазме крови, а также оценка функции печени и щитовидной железы помогут выявить причину возникновения гинекомастии. Для постановки ди-

Таблица 10-4. Некоторые причины развития гинекомастии

Физиологические

Период новорожденности
Половое созревание
Пожилой возраст

Патологические

Повышение концентрации эстрогенов, например при хроническом заболевании печени, циррозе
Понижение концентрации андрогенов, например синдром Клайнфелтера
Отсутствие чувствительности к андрогенам, например тестикулярная феминизация
Восстановительный период после голодания (повышение секреции ЛГ)

Фармакологические

Эстрогены
Дигоксин (связывается с эстрогеновыми рецепторами)
Цитотоксические препараты (повреждение яичек)
Антиандрогены (например, ципротерон; спиронолактон обладает некоторой антиандрогенной активностью)
Другие (фенотиазины, метилдопа и т. д.: механизм точно не известен)

агноза синдрома Клайнфелтера, характеризующегося наличием дополнительной X-хромосомы (47XXY), требуется кариотипирование; помочь в постановке диагноза могут также рентгенография грудной клетки и черепа и тесты функции гипофиза и надпочечников.

Нарушения функции женских половых желез

Позднее половое развитие и гипогонадизм у женщин

Очень редко пубертатный период отмечается у девочек младше 8 лет. Преждевременное развитие обсуждается в гл. 21. У большинства девочек пубертатный период начинается в возрасте 13 лет. Задержка начала пубертатного периода проявляется отсутствием развития молочных желез и аменореей (см. ниже). Если первое наблюдается в возрасте 13 лет, а первичная аменорея — в возрасте больше 15 лет, необходимо проводить обследование. Как и у мальчиков диагноз конституциональной задержки полового развития — это диагноз исключения. Патологические причины этого явления (табл. 10-5) обусловлены гипогонадизмом (гипогонадотрофическим — первичная недостаточность яичников, и гипергонадотрофическим — вторичным вследствие поражения гипофиза или гипоталамуса) или хроническими болезнями, например кишечника или из-за хронической почечной недостаточности.

Принципы лечения женского гипогонадизма такие же, как и при сходной патологии у мужчин: для запуска процесса феминизации назначают эстрогены в низких дозах, а в последующем применяют эстроген и прогестоген для индуцирования менструаций. Для стимуляции овуляции необходимо лечение гонадотропинами или ГРГ.

Таблица 10-5. Некоторые причины развития женского гипогонадизма

Первичные (эстродиол в сыворотке ↓; ФСГ и ЛГ ↓)

Врожденные

Синдром Тенера (45X0) и различные варианты синдрома Нунана (46XX)

Приобретенные

Вследствие химио- или лучевой терапии

Вторичные (эстрадиол в сыворотке ↓; ФСГ и ЛГ в норме или ↓)

См. причины развития вторичного гипогонадизма у мужчин, табл. 10-2

Аменорея и олигоменорея

Аменорея может быть первичной (менструаций никогда не было) или вторичной. Олигоменорея представляет собой скудные или редкие менструальные кровотечения; она может быть обусловлена менее тяжелыми формами некоторых патологических состояний, являющихся причинами аменорей. Первичная аменорея встречается как компонент синдрома женского гипогонадизма, но иногда отмечается у женщин с нормальной фертильностью.

Наиболее частой причиной возникновения аменорей у женщин детородного возраста является беременность. Эта причина, даже если она кажется маловероятной, должна быть обязательно исключена. Обнаружение высокой концентрации ЛГ в плазме заставляет заподозрить беременность еще до проведения теста на беременность; хорионический гонадотропин во многих тестах перекрестно реагирует с ЛГ. Аменорея, не связанная с беременностью у нормально феминизированных женщин, часто обусловлена гормональными нарушениями, приводящими к недостаточности яичников. Их причинами являются дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, связанная со снижением массы тела или вызывающая гиперпролактинемия и нарушение функционирования яичников (например, аутоиммунное заболевание, приводящее к преждевременной менопаузе), или повышенная продукция андрогенов (особенно при синдроме поликистоза яичников или позднем проявлении врожденной гиперплазии надпочечников). Уменьшение массы тела сопровождается снижением частоты пульсовой секреции ГРГ и, соответственно, падением выработки ЛГ и ФСГ. Менструации практически всегда прекращаются при снижении массы тела ниже 75 % от идеальной, но могут прекращаться и при меньших потерях. Регулярные менструации возобновляются после восстановления массы тела.

Тяжелый стресс или интенсивные физические упражнения, например бег на длинные дистанции, занятия балетом или гимнастикой, также могут привести к развитию аменорей, вероятно, вследствие сложных нейроэндокринных перестроек, не считая снижения массы тела.

Аменорея, обусловленная гиперсекрецией андрогенов, часто связана с гирсутизмом и даже вирилизацией. Эти состояния рассматриваются в следующем разделе.

В некоторых случаях причиной развития аменорей является нарушение функции матки, но эта причина может быть исключена с помощью провока-

дионной пробы с прогестагеном. При пероральном приеме медроксипрогестеронацетата (10 мг ежедневно в течение 5 дней) возникновение влагалищного кровотечения спустя 5–7 дней означает, что воздействие эстрогенов на матку было достаточным. Если кровотечения не возникает, тест повторяется с назначением эстрогена (этинилэстрадиол, 50 мкг ежедневно в течение 21 дня, прогестаген — в последние 5 дней). Отсутствие кровотечения указывает на патологию матки, появление кровотечения — на дефицит эстрогенов.

Для диагностики гормональных причин аменореи необходимы измерения базальной концентрации ФСГ, ЛГ и пролактина в плазме крови. Гиперпролактинемия является причиной возникновения аменореи примерно в 25 % случаев. Высокая концентрация ФСГ указывает на недостаточность функции яичников (в этом отношении ФСГ более чувствителен, чем ЛГ). Если концентрация ЛГ (но не ФСГ) повышена и пациентка не беременна, наиболее вероятным диагнозом является синдром поликистоза яичников. Если концентрации ЛГ и ФСГ нормальные или понижены, следует думать о нарушении функции гипофиза или гипоталамуса. Диагноз в таких случаях должен ставиться на основании анатомических исследований и проведения динамических функциональных проб гипоталамо-гипофизарной системы таким же образом, как это делается при гипогонадизме у мужчин. Однако, как и у мужчин, результаты этих тестов не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику между заболеваниями гипофиза и гипоталамуса.

Исследования, проводимые при сочетании аменореи с гирсутизмом или другими признаками вирилизации, описываются в следующем разделе.

Лечение аменореи зависит от причины возникновения и от того, планирует ли женщина в будущем иметь детей. При гиперпролактинемии лечение по возможности должно быть направлено на основную причину (например, отмена лекарственных препаратов, лечение гипотиреоза); при опухоли гипофиза препаратом выбора является бромокриптин.

При заболеваниях яичников, гипофиза или гипоталамуса, когда сохранять фертильность не требуется, назначается циклическая заместительная терапия эстрогеном и (если у пациентки не удалена матка) прогестероном. При постановке диагноза недостаточности функции яичников беременность возможна только при использовании донорской яйцеклетки.

Если при недостаточности гипофиза фертильность необходима, лечение проводится с помощью ФСГ и ЛГ; для стимуляции повышения концент-

рации ЛГ в середине цикла и стимуляции овуляции может потребоваться чХГ. Тщательный мониторинг концентраций эстрогена в плазме крови необходим для выявления гиперстимуляции, которая несет риск многоплодной беременности и возникновения кист яичников.

Пациентки с патологией гипоталамуса могут реагировать на терапию кломифеном. Это вещество блокирует рецепторы эстрадиола в гипоталамусе и стимулирует секрецию ГРГ (а следовательно, ФСГ и ЛГ). При отсутствии реакции на кломифен назначается пульсовое введение ГРГ. Кломифен используется также для индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ). Когда невозможно провести дифференциальную диагностику между патологией гипофиза и патологией гипоталамуса, отсутствие ответа на пульсовое введение ГРГ заставляет предполагать, что аменорея связана с нарушением функции гипофиза.

Протокол исследования эндокринных причин развития аменореи представлен на рис. 10.2.

Климактерический период

На протяжении климактерического периода прогрессирующая недостаточность функции яичников вызывает снижение секреции эстрогенов, что, в конечном итоге, приводит к прекращению менструаций. Менопауза является последним менструальным периодом. После менопаузы эстрогены в небольшом количестве образуются в жировой ткани из андростендиона надпочечников. Концентрация гонадотропинов гипофиза в плазме крови постепенно повышается, достигая высоких значений, в первую очередь наблюдается тенденция к повышению содержания ФСГ. Это изменение является более достоверным признаком недостаточности яичников, чем концентрация эстрогенов в плазме, которая может в значительной степени варьироваться. Метаболические изменения, происходящие после менопаузы, включают повышение содержания в плазме липопротеинов низкой плотности и уратов. Дефицит эстрогенов является основным фактором, приводящим к развитию постменопаузального остеопороза.

Многим женщинам в постменопаузальном периоде проводят в настоящее время заместительную гормонотерапию, которая позволяет снизить выраженность острых проявлений менопаузы и уменьшить тяжесть остеопороза. Считается, что она также снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Если женщина перенесла гистерэктомию, то назначают только эстроген, если нет,—

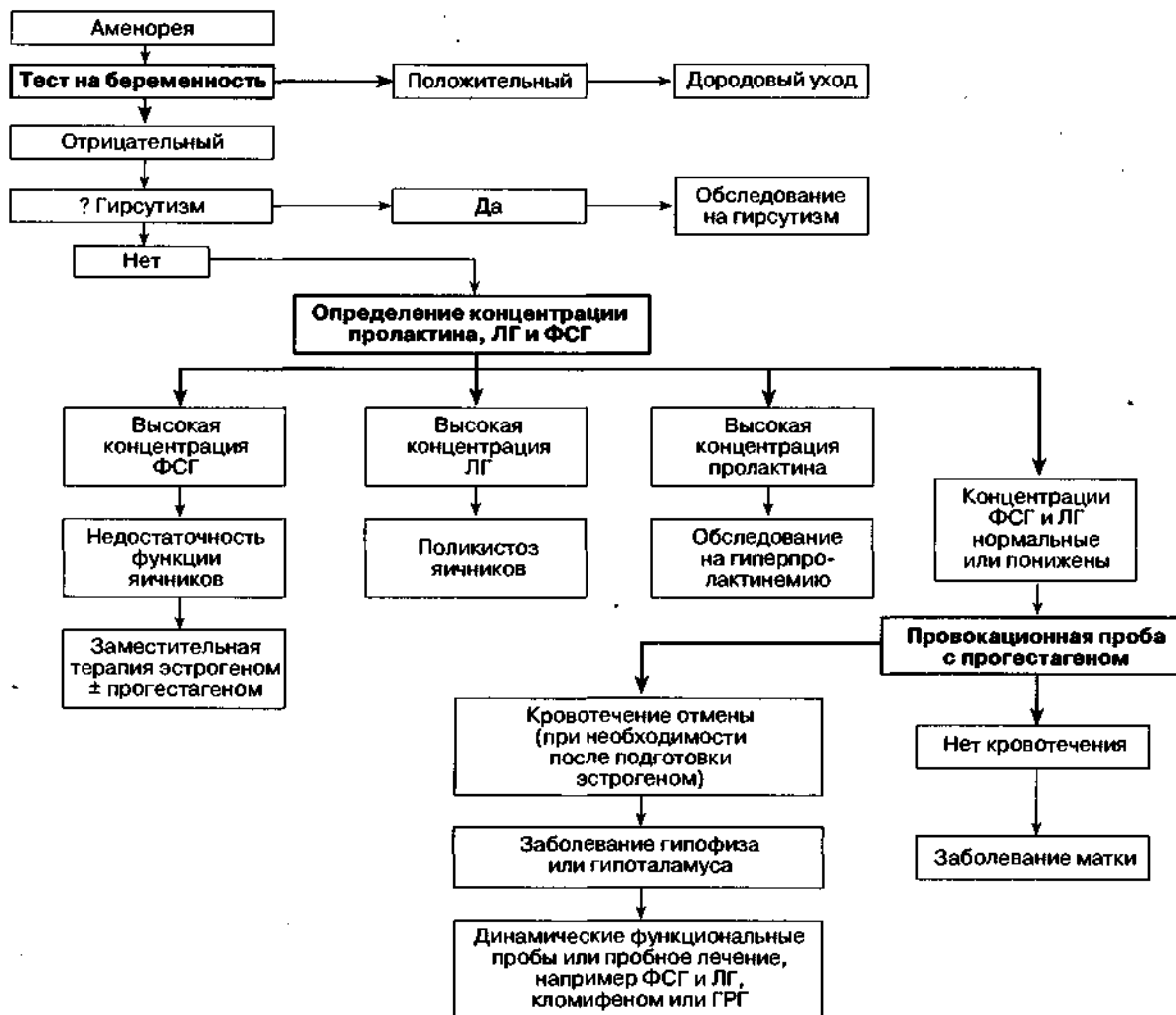


Рис. 10.2. Протокол исследования при аменорее; динамические функциональные пробы (ГРГ, кломифен) могут помочь при дифференциальной диагностике между патологией гипофиза и патологией гипоталамуса, хотя на практике это реально осуществимо только после назначения лечения, направленного на восстановление фертильности

дополнительно вводят прогестерон (циклами) для предотвращения гиперплазии эндометрия и его возможной малигнизации. Биохимический мониторинг в ходе заместительной терапии, как правило, не проводят, но если он необходим, достаточно определять концентрацию гонадотропина в плазме, которая должна быть на таком же уровне, как и у женщин в предменопаузальном периоде.

Гирсутизм и вирилизм

Гирсутизм представляет собой увеличение роста волос на теле по мужскому (андрогензависимому) типу. В большинстве случаев менструальный цикл

нормальный, но гирсутизм может сопровождаться и нарушениями менструального цикла, и другими признаками вирилизации, такими как увеличение клитора, потеря волос по мужскому типу и др. В количестве волос на теле существуют большие межрасовые различия, и то, что считается нормой у представительниц одних рас, рассматривается как избыточное оволосение у других.

Причиной гирсутизма является обычно избыточное воздействие андрогенов на ткани. Это может быть связано как с увеличением секреции андрогенов, так и с низкой концентрацией ГСПП, что ведет к увеличению свободной фракции тестостерона. В некоторых случаях отмечается

повышенная чувствительность к андрогенам. Причины гирсутизма и вирилизма представлены в табл. 10-6.

Наиболее частая причина гирсутизма (вероятно, более чем в 75 % случаев) — это СПЯ, состояние гиперандрогенизации и хронического отсутствия овуляций, возникающее без сопутствующих специфических заболеваний надпочечников или гипофиза. Это определение функционального состояния, хотя в яичниках, как правило, обнаруживаются множественные кисты. Его проявления могут быть различны. Так, многим женщинам ставится диагноз “идиопатический гирсутизм”, в то время как у них средней степени выраженности ПКЯ. Заболевание передается по наследству, хотя путь передачи не известен. Оно проявляется у мужчин преждевременным облысением.

Яичники при ПКЯ становятся источником повышенной продукции андрогенов, но причина этого не известна. Диагноз ставится на основании клинической диагностики и данных УЗИ. Концентрация ЛГ в плазме нередко повышена (ЛГ : ФСГ > 2,5 : 1), но может быть и нормальной. Концентрация тестостерона в плазме незначительно повышена (см. ниже). Концентрации эстрадиола — обычно на уровне нормальных значений.

Многие женщины, страдающие ПКЯ, имеют избыточный вес, и их состояние описывается как “метаболический синдром” (с. 351) гиперинсулинемия, инсулинорезистентности и гиперлипидемии, что считается фактором риска возникновения сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 10-6. Причины гирсутизма и вирилизма

Идиопатические

Овариальные (яичниковые)

Поликистоз яичников
Андрогенсекретирующие опухоли
Послеменопаузальный период

Адреналовые (надпочечниковые)

Врожденная гиперплазия надпочечников
Синдром Кушинга
Андрогенсекретирующие опухоли

Ятрогенные

Андрогены
Прогестогены

Примечание. В большинстве случаев причиной развития является поликистоз яичников; эти состояния могут носить идиопатический характер.

Лечение ПКЯ зависит от тяжести состояния и сопутствующих факторов. При незначительной выраженности и отсутствии нарушений менструального цикла иногда достаточно проведения косметологических манипуляций. В более тяжелых случаях назначают антиандрогенное средство — ципротерон, но только если не нужно сохранять фертильность. Отрегулировать менструальный цикл нередко удается с помощью низких доз оральных контрацептивов. Если требуется сохранение фертильности, то назначают антиэстроген — кломифен, который индуцирует овуляции в 75 % случаев; при отсутствии реакции на препарат помогает ФСГ в малых дозах. При подозрении на сопутствующий метаболический синдром необходимо провести обследование для исключения сахарного диабета, однако желателно противодиабетические средства принимать внутрь и, соответственно, изменить образ жизни.

Выбор методов исследования при гирсутизме зависит от конкретной клинической ситуации, хотя, если менструальный цикл не нарушен, эндокринная патология может не обнаруживаться. Всем пациенткам желателно определить концентрации ЛГ, ФСГ, тестостерона и, по возможности, ГСПГ. Умеренно повышенные концентрации тестостерона (2,5–7,0 нмоль/л) наблюдаются при ПКЯ и врожденной гиперплазии надпочечников с поздним началом. Концентрации выше 7,0 нмоль/л вызывают серьезные подозрения о наличии андрогенсекретирующей опухоли с локализацией либо в надпочечнике, либо в яичнике.

Наличие других клинических проявлений (например, синдрома Кушинга) у пациентки с гирсутизмом дает основание предполагать специфический диагноз и назначать соответствующие исследования. У пациенток с выраженным гирсутизмом и при наличии нарушений менструального цикла или вирилизма должны быть определены концентрации андрогенов надпочечников и 17-ОН прогестерона (17-ОНП). Диагноз врожденной гиперплазии надпочечников с поздним началом подтверждается повышенной концентрацией 17-ОНП, которая более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы через 60 мин после внутримышечного введения 250 мкг синактена. Высокие концентрации 17-ОНП, дегидроэпиандростерона сульфата и андростендиона отмечены у пациенток с опухолями надпочечников, но после введения синактена содержание 17-ОНП значительно не увеличивается.

Такие заболевания, как опухоли надпочечников и врожденная гиперплазия надпочечников, требуют специфического лечения. При идиопатическом

гирсутизме и ПКЯ выбор лечения зависит от тяжести гирсутизма и от того, требуется ли восстановление фертильности. В легких случаях при отсутствии нарушений менструального цикла избыточное количество волос можно удалить косметическими методами. В более серьезных случаях применяются различные гормональные препараты. Лечение более серьезных случаев см. на с. 165.

История болезни 10.2

Молодая женщина обратилась к врачу с жалобами на избыточный рост волос над верхней губой, внизу живота и на бедрах. При осмотре определялась умеренная степень ожирения. Менструации всегда были нерегулярными.

Лабораторные данные

Сыворотка:

тестостерон	3,5 нмоль/л
ЛГ (ранняя фолликулярная фаза)	14 Е/л
ФСГ (ранняя фолликулярная фаза)	3 Е/л

Ультразвуковое исследование яичников:

определяются двусторонние множественные кисты

Комментарии

Полученные данные характерны для поликистоза яичников; концентрация тестостерона слегка повышена, концентрация ЛГ высока по отношению к таковой ФСГ. Клиническими проявлениями данного заболевания являются гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла и ожирение, но распространенность и выраженность этих проявлений могут варьироваться. Патогенез заболевания неясен. В яичниках синтезируются андрогены (главным образом тестостерон и андростендион), но их секреция возрастает при ПКЯ. Превращение андрогенов в эстрогены в печени и жировой ткани подавляет секрецию ФСГ (препятствуя овуляции) и стимулирует секрецию ЛГ (еще более усиливая секрецию андрогенов). Нарушение толерантности к глюкозе или слабо выраженный диабет 2 типа отмечается почти у 30 % тучных молодых женщин с СПКЯ.

если супружеская пара не способна зачать ребенка после 18 месяцев регулярной половой жизни без применения каких-либо методов контрацепции. Бесплодие является распространенной клинической проблемой. Оно может быть первичным (зачатие никогда не возникало) или вторичным и может быть обусловлено заболеванием как мужчины, так и женщины. Отсутствие овуляции, наиболее часто связанное с гиперпролактинемией или нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы, является причиной бесплодия примерно в 20 % случаев, а нарушение продукции спермы — примерно в 25 % случаев. Эндокринные причины бесплодия у мужчин встречаются редко.

Для выяснения причин бесплодия необходимы тщательные клиническое и лабораторное обследования обоих партнеров. Анатомические причины, например повреждение фаллопиевых труб, встречаются довольно часто. Должно проводиться исследование семенной жидкости для подтверждения наличия в ней нормального количества полноценных сперматозоидов. Если менструации регулярные, овуляция, скорее всего, происходит. Выявление подъема базальной температуры после овуляции является хорошим доказательством того, что она действительно произошла. Еще более надежным показателем является концентрация прогестерона (секретируемого желтым телом) в плазме, которая увеличивается после овуляции и должна превышать 28 нмоль/л за 7 дней до начала менструации. Концентрация ниже 10 нмоль/л позволяет с большой долей вероятности предполагать, что циклы ановуляторны. Промежуточные значения концентраций прогестерона диагностическими не являются. Если овуляция подтверждена, должны быть проведены исследование цервикальной слизи и посткоитальный тест, подтверждающие наличие подвижных сперматозоидов. Если циклы ановуляторные, но регулярные, лечение кломифеном может восстановить фертильность. Если циклы нерегулярны или имеет место олиго- или аменорея, определение концентраций пролактина и гонадотропинов может помочь поставить диагноз (см. "Аменорея", с. 182). При нарушении продукции спермы проводится определение концентраций тестостерона и гонадотропинов и, при необходимости, биопсия яичка.

Бесплодие

Бесплодие — это распространенная клиническая проблема, вынуждающая примерно одну семейную пару из шести (в Великобритании) обращаться за помощью к специалисту. Обследование показано,

Принудительная беременность

Существует много способов облегчения возникновения беременности — от стимуляции овуляции с помощью кломифена, до искусственного опло-

дотворения и последующего помещения эмбриона внутрь матки. Между сотрудниками биохимической лаборатории и клиницистами должно быть налажено тесное взаимодействие с целью повышения шансов на успех проводимых процедур, а также уменьшения риска возникновения многоплодной беременности при индуцировании овуляции для оплодотворения клетки *in vitro*.

История болезни 10.3

Супружеская пара, возраст каждого из супругов около 30 лет, обратилась с жалобой на невозможность зачать ребенка, несмотря на регулярную половую жизнь в течение двух лет. У каждого партнера есть ребенок от предыдущего брака. Менструации у женщины недавно стали нерегулярными. В образце спермы определяется нормальное количество подвижных сперматозоидов. При физикальном обследовании никаких патологических изменений не выявлено. Женщина получает заместительную гормональную терапию по поводу недостаточности надпочечников, диагностированной у нее в подростковом возрасте.

Лабораторные данные (женщина)

Сыворотка: пролактин	300 Е/л
ЛГ	12 Е/л
ФСГ	25 Е/л

Комментарии

В данном случае имеет место вторичное бесплодие. Повышение концентрации ФСГ (из-за ослабления отрицательной обратной связи эстрогенами) указывает на начинающуюся недостаточность функции яичников. Определение концентрации ФСГ является более чувствительным тестом, чем измерение концентрации ЛГ, хотя при продолжительной недостаточности яичников (после менопаузы) концентрация и ФСГ, и ЛГ в плазме обычно резко повышена. Было выяснено, что недостаточность надпочечников у пациентки носит аутоиммунный характер, и в данном случае имеет место сочетание аутоиммунной недостаточности надпочечников и яичников (синдром Шмидта). Два месяца спустя у женщины не наступила менструация; концентрация ЛГ в плазме составила > 100 Е/л. Возможно, что чХГ вступал в перекрестную реакцию в тесте на ЛГ. Тест на беременность был положительным. Так как недостаточность яичников развивается постепенно, на ранних стадиях иногда может происходить овуляция.

Беременность

Во время беременности в организме происходят многочисленные физиологические и метаболические изменения, в частности изменения концентраций гормонов, непосредственно обусловленные беременностью, и вторичные метаболические изменения.

Специфические гормональные изменения

Человеческий хорионический гонадотропин

Оплодотворение яйцеклетки препятствует развитию атрофических изменений в желтом теле. Напротив, оно увеличивается под воздействием гликопротеинового гормона чХГ, вырабатываемого трофобластом развивающейся плаценты. Этот гормон (в анализах обычно определяется его β -субъединица) может быть обнаружен в крови матери на 7–9-й день после зачатия, а спустя еще 1–2 дня может быть определен в моче. Обнаружение этого гормона в моче является высокочувствительным и специфичным тестом для диагностики беременности. Секретция β -чХГ начинает снижаться к 10–12-й неделе, хотя гормон обнаруживается в моче на протяжении всей беременности. Также чХГ вырабатывается некоторыми опухолями; использование его как маркера опухолей описывается в гл. 18.

Количественное определение β -чХГ в плазме применяется для диагностики при подозрении на внематочную беременность: если концентрация выше, чем 1000 Е/л, а с помощью интравагинального сонографического обследования не удается обнаружить внутри матки прикрепленного тела, то вероятность эктопической беременности высока. Кроме того, при нормальной беременности концентрация β -чХГ в плазме удваивается каждые две недели, при эктопической беременности скорость нарастания концентрации этого гормона ниже.

Эстрогены

Стимулируемое желтое тело вырабатывает большое количество эстрогенов и прогестерона, но после 6 нед беременности основным источником этих гормонов становится плацента. Во время беременности происходит резкое увеличение выработки эстриола, также увеличивается продукция эстрона и эстрадиола. Эстриол синтезируется в плаценте из андрогенов, вырабатываемых надпочечниками плода. Определение его в плазме крови или моче матери ранее использовалось

для оценки фетоплацентарной функции, но в настоящее время этот метод в большинстве случаев заменяется ультразвуковым исследованием, которое дает возможность непосредственно оценить рост плода и состояние кровотока в плаценте. То же самое касается и определения концентраций других веществ, вырабатываемых плацентой, например человеческого плацентарного лактогена и плацентарной щелочной фосфатазы (термостойкий фермент), которые в прошлом использовались как показатели функции плаценты.

Вторичные метаболические изменения

Многие метаболические изменения, происходящие во время беременности, описываются в других главах книги. Изменения, которые могут быть подозрительны в плане возможной патологии, приведены в табл. 10-7.

Наблюдение за состоянием матери

Пациентки с различными заболеваниями нуждаются в тщательном наблюдении во время беремен-

ности. Например, жизненно важным является строгий контроль за течением сахарного диабета, заключающийся в частом определении содержания гликозилированного гемоглобина и глюкозы в крови. При беременности снижается толерантность к глюкозе. Потребность в инсулине у больных диабетом I типа может повышаться. Диабет (и нарушенная толерантность к глюкозе, с. 198), диагностированный во время беременности, называют "гестационным диабетом", или "диабетом беременных". Женщинам, которым поставлен такой диагноз, необходимо через шесть недель после родов провести повторное обследование на толерантность к глюкозе, поскольку этот показатель у них может нормализоваться. Однако и при таком благоприятном исходе они входят в группу риска по возникновению диабета в будущем. Необходимо также проведение тщательного лабораторного контроля во время беременности за пациентками с заболеваниями щитовидной железы.

Во время дородовых посещений должен проводиться анализ мочи на наличие белка и глюкозы; протеинурия может быть ранним признаком вызванной беременностью гипертензии. Почечный порог

Таблица 10-7. Метаболические изменения во время беременности и при использовании оральных контрацептивов

Изменения	Причина	Беременность	Использование оральных контрацептивов
↓ Мочевина	↑ Скорость гломерулярной фильтрации; ↑ Объем плазмы	*	
↓ Альбумин	↑ Объем плазмы	*	
↓ Общий Белок	↑ Объем плазмы	*	
↑ Общий Тироксин	↑ ТСГ	*	*
↑ Кортизол	↑ Транскортин	*	*
↑ Медь	↑ Церулоплазмин	*	*
Глюкозурия	↓ Почечный порог	*	
↓ Толерантность к глюкозе (при нормальных уровнях натощак)		*	
↑ Триглицериды (ЛОНП)	↑ Эстрогены	*	*
↓ ЛНП холестерин	(антагонизм действиям инсулина)	*	Варьируется
↑ ЛВП холестерин		*	Варьируется
↑ Щелочная фосфатаза	Плацентарный изофермент	*	

* Наличие изменений.

Примечание. Если нет особых указаний, все изменения отражают концентрации веществ в плазме. Эстрогены снижают содержание липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и повышают содержание липопротеинов высокой плотности (ЛВП); прогестагены дают противоположный эффект. Конечный результат зависит от относительных количеств эстрогена и прогестагена, а также андрогенности прогестерона (менее андрогенные прогестагены слабее влияют на ЛНП и ЛВП). Эффекты зависят от концентрации: многие оральные контрацептивы содержат только низкие дозы эстрогена и, соответственно, обладают незначительным метаболическим эффектом.

для глюкозы во время беременности снижается, но если глюкоза обнаруживается в моче в количествах, превышающих следовые, рекомендуется выполнять тест на толерантность к глюкозе для исключения диабета.

Индукцированная беременностью гипертензия (ранее известная как преэклампсия) — специфическое заболевание, возникающее во время беременности, которое характеризуется гипертензией, протеинурией и отеками. При отсутствии лечения преэклампсия может привести к тяжелой гипертензии и почечной недостаточности. Повышение концентрации в плазме уратов является чувствительным показателем ухудшения функции почек при этом состоянии. Анализ крови всегда следует выполнять безотлагательно, так как преэклампсия может прогрессировать очень быстро.

Наблюдение за состоянием плода

Аntenатальная диагностика наследственных нарушений метаболизма на ранних сроках беременности и определение α -фетопропротеина сыворотки матери для скрининга дефектов нервной трубки описываются в гл. 16.

Кровь плода в антенатальном периоде может быть получена двумя способами: посредством хордоцентеза (аспирация крови плода из пуповины под контролем ультразвука) или с помощью фетоскопии (взятие крови плода под непосредственным визуальным контролем). Из этих методов предпочтительным обычно считают хордоцентез. Анализ крови плода с определением газового состава, концентрации ионов водорода и молочной кислоты может помочь в оценке благополучия плода, когда инвазивные методики (например, ультразвуковая оценка состояния плацентарного кровотока) указывают на существование риска для плода. Кровь плода, взятая на ранних сроках беременности, может также использоваться для антенатальной диагностики наследственных заболеваний (см. гл. 16).

У недоношенных детей существует риск развития респираторных заболеваний вследствие недостаточности сурфактанта. Последний представляет собой смесь фосфолипидов (включая лецитин и сфингомиелин), уменьшающую поверхностное натяжение альвеол и способствующую расправлению и наполнению воздухом легких при рождении. Концентрация лецитина в амниотической жидкости характеризует выработку его легкими плода. Она быстро растет после 32–34 нед гестации, отражая постепенное созревание легких плода и умень-

шение риска возникновения дыхательных расстройств. Синтез сурфактанта можно стимулировать путем назначения кортикостероидов матери, и в настоящее время это является стандартом медицинской помощи, если по каким-либо причинам планируются раннее родоразрешение. Сразу после рождения могут использоваться естественный и искусственный сурфактанты. Поэтому расчет лецитин/сфингомиелинового отношения ($L : C$) амниотической жидкости для определения зрелости легких плода в настоящее время проводится редко.

Во время родов при достаточном раскрытии шейки матки концентрация водородных ионов может быть определена в капиллярной крови, взятой из сосудов головки. Концентрация, превышающая 60 нмоль/л ($pH < 7,22$), указывает на потенциальную опасность гипоксии плода. Постоянное прямое определение PO_2 у плода может проводиться с помощью чрескожного кислородного электрода.

Метаболические эффекты оральных контрацептивов

Оральные контрацептивы содержат либо комбинацию эстрогена и прогестагена, либо только прогестаген. Помимо подавления овуляции, эти контрацептивы вызывают ряд метаболических изменений, аналогичных тем, которые возникают во время нормальной беременности (см. табл. 10-7).

Заключение

Основной женский половой гормон, или эстроген, — это секретируемый яичниками 17β -эстрадиол. Основной мужской половой гормон, или андроген, — это секретируемый яичками тестостерон. Секреция обоих этих гормонов стимулируется лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза. Сперматогенез и созревание фолликулов в яичниках зависят от тестостерона и эстрадиола соответственно и от фолликулостимулирующего гормона гипофиза (ФСГ). Секреция ЛГ и ФСГ, в свою очередь, регулируется гонадотропинрилизинг-гормоном, вырабатываемым гипоталамусом, и контролируется половыми гормонами по механизму обратной связи. Андрогены вырабатываются также надпочечниками, а у мужчин некоторое количество эстрогенов образуется в процессе метаболизма из андрогенов.

И тестостерон, и эстрадиол транспортируются в плазме в связанном с ГСПГ (глобулин, связывающий половые гормоны) состоянии, в свободном

состоянии находятся только 3 % каждого из гормонов. Из-за большого сродства тестостерона к ГСПГ факторы, обладающие способностью повышать содержание ГСПГ, усиливают эстрогензависимые эффекты, а факторы, понижающие его содержание, усиливают андрогензависимые эффекты.

Секреция всех половых гормонов происходит в пульсовом режиме. Секреция тестостерона у мужчин сохраняется на протяжении всей жизни, а секреция эстрогенов у женщин снижается после менопаузы.

Гипогонадизм и у мужчин, и у женщин может быть первичным или вторичным, т. е. результатом нарушения функции гипофиза или гипоталамуса. Определение соответствующего полового гормона и гонадотропинов, нередко после попытки стимуляции их секреции, обычно помогает поставить правильный диагноз и назначить рациональное лечение.

Определение концентрации гормонов также помогает при диагностике причин гинекомастии у мужчин и вирилизма у женщин. Наиболее частым проявлением избыточного воздействия андрогенов является гирсутизм, который нередко имеет идиопатический характер. Другая распространенная причина развития гирсутизма — поликистоз яичников, проявляющийся также нарушениями менструального цикла и бесплодием. Врожденная гиперплазия надпочечников может проявиться

в молодом возрасте, вызывая гирсутизм, нарушения менструального цикла и бесплодие. Однако при выраженном гирсутизме и вирилизме следует проверить наличие андрогенсекретирующей опухоли надпочечников или яичников.

Лабораторные исследования при бесплодии также основаны на определении концентраций гормонов, хотя необходимо учитывать и многочисленные неэндокринные факторы. При обследовании в первую очередь следует выяснить, имеет ли место овуляция; наличие последней может быть подтверждено определением повышения концентрации прогестерона в плазме на 21-й день менструального цикла.

Беременность может быть диагностирована путем обнаружения β -субъединицы человеческого хорионического гонадотропина в моче. Используемые ранее для определения состояния плода биохимические тесты в настоящее время практически вытеснены ультразвуковым исследованием. Беременность вызывает многочисленные физиологические изменения биохимических показателей, в том числе повышение содержания в плазме гормонсвязывающих белков. В результате этого общая концентрация гормонов, например тироксина и кортизола, во время беременности повышается, хотя концентрации свободных гормонов остаются нормальными.

Введение

Глюкоза является основным энергетическим субстратом. Источниками глюкозы для организма служат углеводы пищи и эндогенное производство глюкозы (преимущественно печенью) путем гликогенолиза (высвобождение глюкозы, хранившейся в виде гликогена) и глюконеогенеза (синтез глюкозы из других веществ, например лактата, глицерола и большинства аминокислот). Концентрация глюкозы в крови зависит от соотношения выброса ее в кровотоки и утилизации тканями. Концентрация глюкозы в норме жестко контролируется, и у здоровых людей редко падает ниже 2,5 ммоль/л или превышает 8,0 ммоль/л, независимо от того, голодал ли человек или недавно принимал пищу.

Поступившая с пищей глюкоза запасается в виде гликогена, используется при голодании. Хотя концентрация глюкозы в крови несколько снижается при длительном голодании, а запасов гликогена хватает примерно на 24 ч, адаптационные процессы ведут к достижению нового устойчивого состояния. В среднем через 72 ч концентрация стабилизируется и может сохраняться на постоянном уровне в течение многих дней. Основным источником глюкозы становится глюконеогенез (образование глюкозы из аминокислот и глицерола), а кетоны, образующиеся из жиров, становятся основным энергетическим субстратом (с. 194).

Интеграция всех этих процессов, а следовательно, и контроль содержания глюкозы в крови достигаются путем согласованного действия различных гормонов: инсулина и "контррегуляторных" гормонов — глюкагона, кортизола, катехоламинов и гормона роста. Их эффекты приведены в табл. 11-1.

Наиболее важными гормонами, регулирующими гомеостаз глюкозы, являются инсулин и глюкагон. Инсулин представляет собой полипептид, состоящий

из 53 аминокислот, который секретируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Он синтезируется в виде прогормона, проинсулина. До секреции в кровь молекула прогормона подлежит расщеплению на инсулин и С-пептид (рис. 11.1). Секрция инсулина стимулируется также различными кишечными гормонами, в том числе глюкагоном и желудочным ингибиторным пептидом (ЖИП; глюкозозависимый инсулиноотропный пептид). Инсулин способствует удалению глюкозы из крови за счет стимулирования перемещения инсулинчувствительного GLUT-4-транспортера глюкозы из цитоплазмы в клеточную мембрану, особенно в жировой ткани и мышцах. Инсулин также стимулирует захват глюкозы печенью, но посредством другого механизма: он повышает активность глюкокиназы, которая фосфорилирует глюкозу с образованием глюкозо-6-фосфата, последний является субстратом для синтеза гликогена. За счет этого процесса поддерживается низкая концентрация

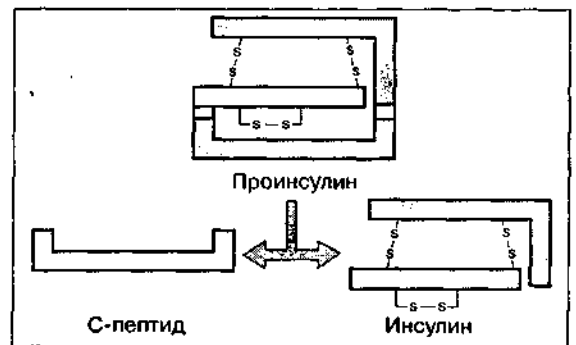


Рис. 11.1. Биосинтез инсулина. В результате расщепления проинсулина образуются инсулин, состоящий из двух полипептидных цепей, связанных дисульфидными мостиками, и С-пептид

Таблица 11-1. Гормоны, участвующие в обмене глюкозы

Гормон	Основное действие		
Инсулин	Увеличивает	захват глюкозы клеткой	М, Ж
		синтез гликогена	П, М
		синтез белка	П, М
		синтез жирных кислот и триглицеридов	П, Ж
	Уменьшает	глюконеогенез	П
		гликогенолиз	П, М
		кетогенез	П
Глюкагон	Увеличивает	липолиз	Ж
		протеолиз	М
		гликогенолиз	П
		глюконеогенез	П
		кетогенез	П
Адреналин	Увеличивает	липолиз	Ж
		гликогенолиз	П, М
Гормон роста	Увеличивает	липолиз	Ж
		гликогенолиз	П
Кортизол	Увеличивает	липолиз	Ж
		глюконеогенез	П
		синтез гликогена	П
	Уменьшает	протеолиз	М
		утилизация глюкозы тканями	М, П

Примечание. Место действия: П — печень, М — скелетная мускулатура, Ж — жировая ткань. Обычным шрифтом обозначены эффекты, непосредственно направленные на глюкозу; другие эффекты обозначены курсивом.

глюкозы в клетке и концентрационный градиент, наличие которого облегчает захват глюкозы. Инсулин стимулирует синтез гликогена (но тормозит гликогенолиз) посредством взаимодействия с исключительно хорошо координированным контрольным механизмом, который является ведущим звеном в регуляции концентрации глюкозы в крови. В общем виде он следующий. Связывание инсулина со своим рецептором приводит к активации белка — протеинкиназы I, она дефосфорилирует как гликогенсинтазу (вследствие чего последняя активируется и способствует синтезу гликогена), так и фосфорилазкиназу (делая ее неактивной и препятствуя, таким образом, активации гликогенфосфорилазы, ключевого фермента гликогенолиза). Как результат этих действий, при голодании, когда тормозится секреция инсулина, стимулируется гликогенолиз в печени, и глюкоза высвобождается в кровь.

Инсулин также осуществляет контроль над гликолизом и глюконеогенезом, стимулируя первый и реципрочно ингибируя второй, за счет усиления экспрессии фосфофруктокиназы, пируваткиназы и фермента, ответственного за синтез главного аллостерического модификатора, — фруктозо-2,6-бисфосфата (рис. 11.2).

Инсулин, кроме того, играет важную роль в метаболизме жира, стимулируя липогенез и ингибируя липолиз. Он также усиливает захват аминокислот клетками, синтез белка и транспорт калия внутрь клетки.

Глюкагон представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислот; он стимулирует гликогенолиз в печени (но не в мышцах) за счет активации гликогенфосфорилазы, глюконеогенез, липолиз и образование кетонов. Сочетанные эффекты инсулина и глюкагона представлены на рис. 11.3.

Нарушение гомеостаза глюкозы может привести к гипергликемии (иногда до уровня, который диагностируется при диабете) или гипогликемии. Этим нарушениям и посвящена основная часть данной главы.

Определение концентрации глюкозы

Концентрация глюкозы в плазме, как правило, на 10–15 % выше, чем в цельной крови, за счет меньшего содержания воды в эритроцитах. Эта разница не имеет большого значения при нормальных кон-

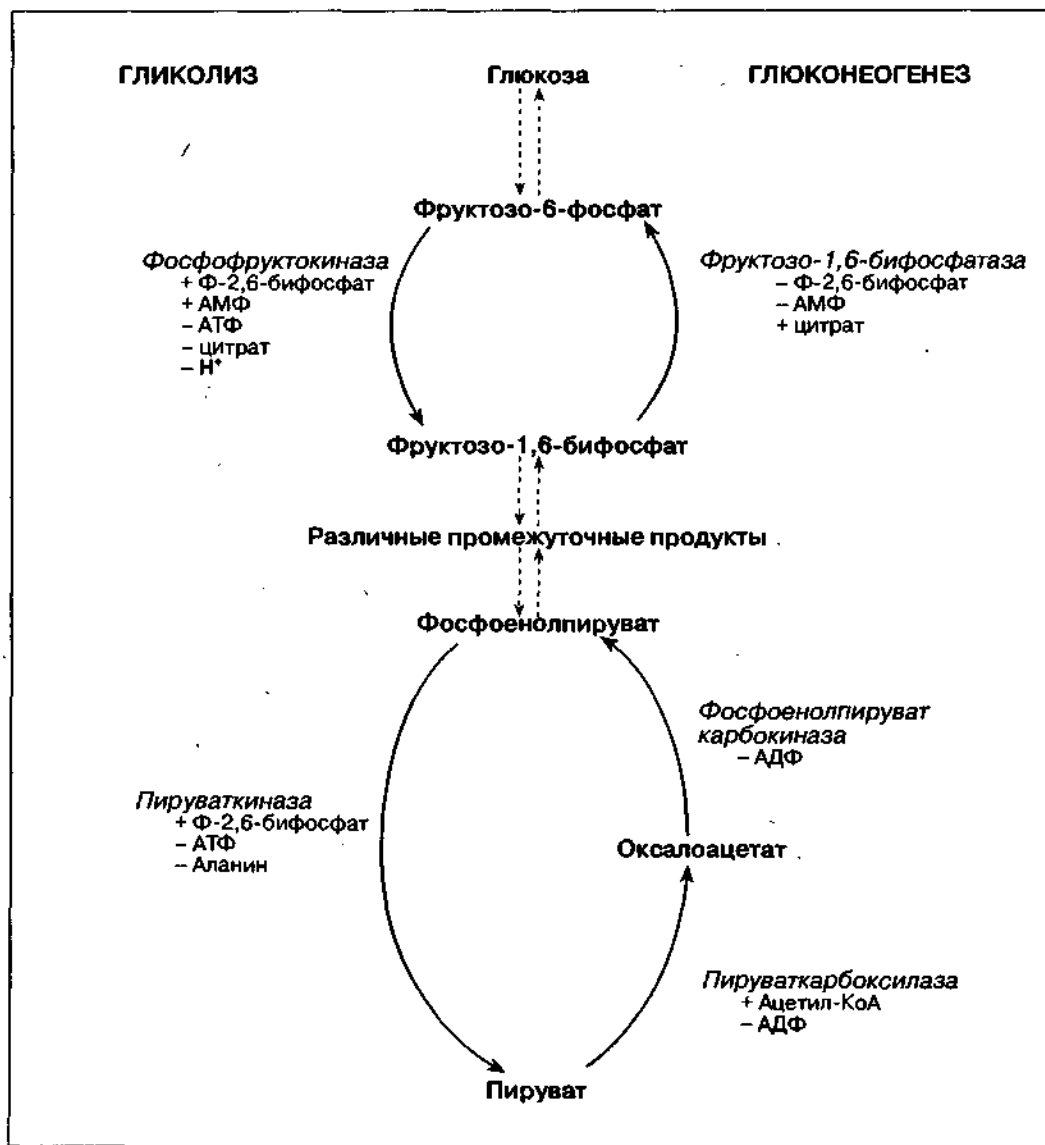


Рис. 11.2. Реципрокный контроль гликолиза и глюконеогенеза в печени. Инсулин, высвобождаемый после приема пищи, стимулирует экспрессию фосфофруктокиназы, пируваткиназы и фермента, ответственного за синтез фруктозо-2,6-дифосфата (Ф2,6ДФ): гликолиз усиливается, а глюконеогенез тормозится. Глюкагон, высвобождаемый при голодании, тормозит экспрессию этих ферментов и стимулирует образование фосфоенолпируваткарбоксикиназы и фруктозо-2,6-дифосфатазы: стимулируется глюконеогенез, а гликолиз тормозится. Названия ферментов даны курсивом. "+" обозначает вещество, активирующее ферменты; "-" — вещество, ингибирующее ферменты. АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; ацетил-КоА — ацетилкоэнзим А

центрациях, за исключением случаев интерпретации результатов пробы на переносимость глюкозы. Однако, когда концентрация глюкозы быстро меняется, расхождение может стать значительным из-за задержки уравнивания концентраций глюкозы по разные стороны мембраны эритроцитов. Эрит-

роциты *in vitro* продолжают утилизировать глюкозу, поэтому, если анализ не проводится сразу же после получения пробы, кровь необходимо брать в пробирку с натрия фторидом для подавления гликолиза. В качестве антикоагулянта в таких "фтороксалатных" пробирках используется калия окса-

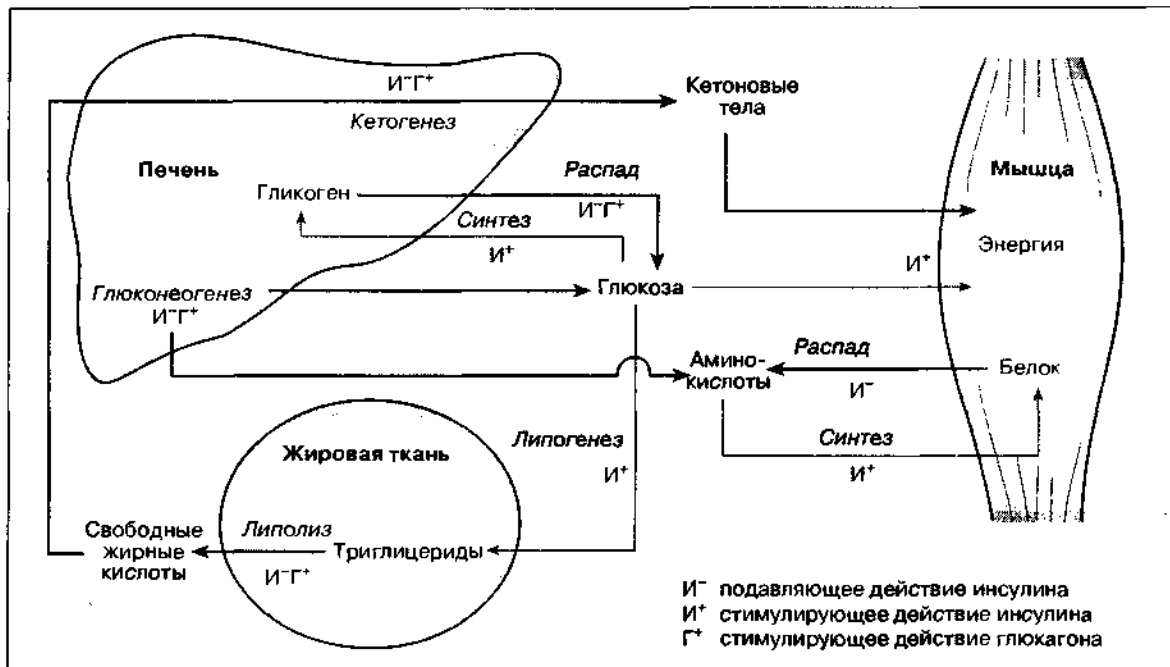


Рис. 11.3. Комбинированные эффекты инсулина и глюкагона на поток субстрата через печень, жировую ткань и мышцу. Когда отношение содержания инсулина к содержанию глюкагона падает (например, при голодании), повышается образование глюкозы и кетоновых тел в печени и снижается утилизация глюкозы тканями. Когда это отношение высокое (например, после приема пищи), глюкоза депонируется в виде гликогена и превращается в жиры

лат, поэтому плазма, полученная из этой крови, непригодна для определения концентрации калия.

В настоящее время концентрацию глюкозы в крови измеряют с помощью индикаторных полосок. Нанесение на них крови (обычно капиллярной) приводит к изменению окраски полоски, интенсивность которой зависит от концентрации глюкозы. После смывания с полоски крови концентрация глюкозы определяется с помощью цветового компаратора или, что более точно, ручного электронного устройства — глюкозиметра. В некоторых индикаторных полосках применяется специальный реактив, генерирующий ток, величина которого зависит от концентрации глюкозы в крови. При правильном использовании такие устройства надежны и дают достоверные результаты. Их нередко применяют для определения содержания глюкозы у больных, находящихся на стационарном лечении, но главное — они в корне изменили контроль над диабетом вне стен больницы, обеспечив больных и их близких возможностью определять концентрацию глюкозы в крови дома. Однако результаты, получаемые с помощью индикаторных полосок, нельзя использовать для постановки диагноза

«диабет» даже при применении считывающих устройств, для этого рекомендуется проводить обычное лабораторное обследование.

Сахарный диабет

Этиология и патогенез

Сахарный диабет — часто встречающееся заболевание, распространенность его в западных странах составляет 1–2%. Диабет может возникать вторично при хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышением секреции гормонов — антагонистов инсулина, например при синдроме Кушинга и акромегалии. Однако вторичный диабет встречается нечасто. Большинство случаев сахарного диабета являются первичными, т. е. не связаны с какими-либо другими заболеваниями. Различают два типа диабета. При диабете I типа (инсулинзависимый сахарный диабет, ИЗСД) происходит разрушение клеток поджелудочной железы, и инсулин практически не секретируется. При диабете II типа (инсулиннезависимый сахарный

диабет, ИНСД) инсулин либо секретируется в количествах, недостаточных для предотвращения гипергликемии, либо развивается нечувствительность к инсулину. В целом примерно 20 % пациентов являются инсулинзависимыми; состояние большинства пациентов с ИНСД может контролироваться диетой с назначением или без назначения пероральных гипогликемических препаратов, например сульфонилмочевины или бигуанидов.

ИЗСД обычно возникает остро в молодом возрасте, симптомы развиваются в течение нескольких дней или, самое большое, нескольких недель; ранее этот тип диабета назывался юношеским, или ювенильным, диабетом. Однако существуют данные о том, что возникновению симптомов предшествует "предиабетический" период, продолжающийся в течение нескольких месяцев, во время которого можно обнаружить задержку роста, сниженные выработки инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы и различные иммунологические нарушения. ИНСД протекает более медленно, хронически, возникает в среднем или старшем возрасте, симптомы его развиваются в течение месяцев или дольше. Распространенность ИНСД растет с возрастом, и у лиц старше 75 лет составляет более 10 %. ИНСД ранее назывался диабетом старшего, или зрелого, возраста. Старые наименования не точны, поскольку некоторые молодые пациенты не являются инсулинзависимыми, в то время как ИЗСД в некоторых случаях может развиваться и у пожилых людей. Характеристики ИЗСД и ИНСД представлены в табл. 11-2.

Точный патогенез ИНСД неизвестен. Это, без сомнения, гетерогенное заболевание. В подтвержденных случаях обычно имеют место одновременно недостаточность β -клеток и инсулинрезистентность, хотя неясно какой из дефектов первичный — гипергликемия сама вызывает возникновение и того, и другого.

Заболевание характеризуется выраженной семейной предрасположенностью. Конкордантность заболевания у монозиготных (идентичных) близнецов достигает 90 %, и риск возникновения диабета у человека превышает 50 %, если оба его родителя страдали диабетом. Несколько единичных генетических дефектов были выявлены у специфических групп пациентов с ИНСД, особенно при преимущественно наследственных формах, которые обычно возникают в молодом возрасте (ДЗВМ, диабет зрелого возраста у молодых). Наиболее часто встречающаяся мутация при ДЗВМ локализована в гене глюкокиназы. Глюкокиназа — это фермент, определяющий скорость метаболизма глюкозы в β -клетках поджелудочной железы и действующий как "сенсор глюкозы", он является ключевым звеном в регуляции секреции инсулина железой. Однако в целом при ИНСД такие мутации относительно редки, поскольку причины его возникновения довольно разнообразны, а характер наследования не ясен.

Важную роль в возникновении заболевания играют факторы окружающей среды. Многие пациенты с ИНСД страдают ожирением, особенно висцеральным (внутриабдоминальным), которое, как известно, является причиной инсулинрезистентности (с. 351). К этому же приводит низкая физическая активность, прием лекарственных препаратов, считающихся диабетогенными, — кортикостероиды, тиазиды в высоких дозах, некоторые антагонисты β -адренорецепторов.

Связь между генетическими факторами и факторами окружающей среды в возникновении ИНСД подтверждается более высокой частотой заболевания диабетом в некоторых этнических группах (обитатели тихоокеанских островов), после принятия ими западного образа жизни и имеющих хорошее медицинское обслуживание и полное удовлетворение потребностей в продуктах пита-

Таблица 11-2. Основные характеристики инсулинзависимого (ИЗСД, I тип) и инсулиннезависимого (ИНСД, II тип) сахарного диабета

Признак	ИЗСД	ИНСД
Типичный возраст возникновения симптомов	Дети, молодые люди	Средний возраст, пожилые
Начало	Острое	Постепенное
Внешний вид пациентов	Худощавые	Часто наблюдается ожирение
Снижение массы тела	Обычно присутствует	Нехарактерно
Склонность к кетоацидозу	Обычно есть	Обычно нет
Концентрация инсулина в плазме	Низкая; не определяется	Обычно нормальная; может быть ↑
Семейный анамнез по диабету	Редко отягощен	Часто отягощен
Связь с HLA	DR3, DR4	Нет

ния, по сравнению с тем что наблюдалось ранее. Предполагается, что генотипически они приспособлены к максимально полному накоплению энергии в виде жира, что позволяет защитить организм от голодания, а непрерывное поступление пищи приводит к ожирению и развитию инсулинорезистентности (гипотеза “экономного генотипа”). Существует также гипотеза “экономного фенотипа”, согласно которой небольшой вес при рождении считается фактором риска возникновения в последующем ИНСД, предполагаемый механизм которого — это нарушение функции β -клеток вследствие недостаточности питания во внутриутробном периоде развития.

Диабет I типа (ИЗСД) является аутоиммунным заболеванием, при нем семейная предрасположенность наблюдается гораздо реже (конкордантность у монозиготных близнецов составляет приблизительно 40%), но отмечается выраженная связь с некоторыми антигенами комплекса гистосовместимости, например HLA-DR3, DR4 и DQ-аллелей. Антигены HLA генетически детерминированы, но очевидно, что ИЗСД относится к генетически гетерогенным расстройствам. В его возникновении большое значение имеют факторы окружающей среды, и существуют веские доказательства, что вирусные антигены (например, вируса Коксаки В) способны запускать аутоиммунный процесс у некоторых генетически восприимчивых индивидуумов.

Островки поджелудочной железы у пациентов с впервые диагностированным ИЗСД имеют гистологические признаки аутоиммунного заболевания. В сыворотке крови часто обнаруживаются антитела к клеткам островков (АКО), и иногда они появляются гораздо раньше, чем болезнь проявляется клинически. Одновременно выявляются антитела к инсулину и декарбоксилазе глутаминовой кислоты (ДГК), которые, как и АКО, считаются чувствительными маркерами прогрессирования диабета к клинически выраженной форме у внешне здоровых членов семей пациентов.

Предполагается, что разрушение β -клеток инициируется Т-лимфоцитами, направленными против антигенов на поверхности клеток. Возможно это вирусные антигены или имеющие иное происхождение, которые в норме или не экспрессируются, или не распознаются как “чужие”. Считается, что клинически явный ИЗСД — это далеко зашедшая стадия постепенного разрушения островковых клеток, и представляет большой интерес возмож-

ность модификации этого процесса у чувствительных пациентов с целью предотвращения или, по крайней мере, замедления развития манифестной формы диабета.

Патофизиология и клинические проявления

Выделяют две группы клинических проявлений сахарного диабета: симптомы, связанные непосредственно с метаболическими нарушениями, и симптомы, обусловленные отдаленными осложнениями заболевания. Гипергликемия при сахарном диабете обусловлена в основном повышением образования глюкозы в печени и, в меньшей степени, уменьшением ее выведения из крови. В почках профильтрованная глюкоза в норме полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, но при концентрациях в крови, превышающих 10 ммоль/л (почечный порог), вся глюкоза не может быть реабсорбирована, и часть ее появляется в моче. Почечный порог у разных людей может быть неодинаковым. Он выше у пожилых людей и ниже во время беременности. Результатом глюкозурии является осмотический диурез, при котором увеличивается выделение воды и повышается осмоляльность плазмы, что, в свою очередь, стимулирует центр жажды. Осмотический диурез и стимуляция центра жажды вызывают классические симптомы диабета (полиурию и полидипсию). Другими причинами появления этих симптомов могут быть несахарный диабет, гиперкальциемия, хроническая гипокальциемия, хроническая почечная недостаточность и избыточный прием жидкости.

При отсутствии лечения метаболические расстройства могут прогрессировать, приводя к развитию угрожающего жизни кетоацидоза, некетотической гипергликемии и молочно-кислого ацидоза (лактат-ацидоза).

Отдаленные осложнения диабета подразделяются на две группы: микрососудистые поражения, приводящие к возникновению нефропатии, нейропатии и ретинопатии, и макрососудистые, связанные с развитием атеросклероза. Осложнения наблюдаются при ИНСД и ИЗСД, и их выраженность и преобладание определенной формы зависят от длительности течения основного заболевания. Риск развития микрососудистых осложнений увеличивается при плохом контроле за содержанием глюкозы в крови, однако имеют значение и другие факторы, поскольку у некоторых пациентов они не возника-

ют даже при длительно текущем заболевании, а у других формируются быстро несмотря на хороший гликемический контроль. Недавно опубликованные результаты долгосрочного проспективного исследования свидетельствуют, что риск развития микрососудистых осложнений снижается при диабете обоих типов, если контроль за содержанием глюкозы в крови хороший. В отношении снижения риска формирования макрососудистых осложнений при хорошем гликемическом контроле отмечена положительная тенденция.

Обычный признак микрососудистых осложнений — это уменьшение просвета малых кровеносных сосудов, что, как полагают, непосредственно связано с длительным воздействием глюкозы в высших концентрациях. Механизм уменьшения просвета сложен и не до конца понятен, хотя выделяют два основных момента. Первый — это повышение образования сорбитола (спирт, образующийся из глюкозы) под действием альдозоредуктазы, который накапливается в клетках. Это приводит к осмотическому повреждению клеток, изменяет их окислительно-восстановительный потенциал и снижает внутриклеточную концентрацию миоинозитола. Второй связан с образованием конечных гликозилированных продуктов (КГП). Глюкоза способна взаимодействовать с аминок группами белков, в результате чего формируются гликозилированные белки плазмы крови и тканей (например, гликозилированный гемоглобин, см. ниже). Эти соединения могут перекрестно срачиваться и накапливаться в стенках сосудов и тканях с возникновением в дальнейшем структурных и функциональных повреждений.

Повышенная предрасположенность больных диабетом к атеросклерозу также считается многофакторной. Наблюдаемые нарушения липидного обмена являются прямым следствием диабета (с. 207), а гликозилирование липопротеинов сопровождается серьезными нарушениями их функции.

Отдаленные осложнения диабета являются значимой причиной заболеваемости и смертности, но, за исключением нефропатии, диагноз их ставится на основании клинических проявлений, хотя важное значение имеет при поражении крупных сосудов исследование липидов плазмы. И напротив, лечение острых метаболических нарушений, наблюдаемых при сахарном диабете, требует тесного сотрудничества врача и персонала лаборатории.

Диагностика

Диагноз сахарного диабета ставится на основании гипергликемии. У пациента с классическими симптомами и признаками диагноз может быть поставлен при наличии глюкозурии. При таких обстоятельствах концентрация глюкозы в случайной пробе плазмы крови или капиллярной крови $> 11,1$ ммоль/л (в венозной крови > 10 ммоль/л) подтверждает диагноз диабета; то же при концентрации глюкозы в плазме пробы крови, взятой натощак, $\geq 7,0$ ммоль/л (в венозной или капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л). При отсутствии симптомов для постановки диагноза необходимо, чтобы по крайней мере одно из этих предельных значений было превышено более чем в одном анализе крови. Если же концентрация глюкозы в плазме крови случайной пробы $< 5,5$ ммоль/л (венозной и капиллярной крови $< 4,4$ ммоль/л), то даже при наличии соответствующей симптоматики диагноз "диабет" нельзя считать правильным. При повышенной, но не достигающей уровня как при диабете, концентрации глюкозы в состоянии натощак может идти речь о гликемии голодания. Таким лицам необходимо провести обследование на предмет исключения диабета, в частности тест на толерантность к глюкозе. Другие показания для его проведения и методика тестирования приведены в табл. 11-3, интерпретация результатов представлена в табл. 11-4. У подавляющего большинства пациентов результаты определения концентрации глюкозы в крови, превышающие нормальные показатели, считаются достаточными для постановки диагноза. Тест на толерантность к глюкозе проводится при сомнении в правильности диагноза. Ранее этот тест включал забор проб крови каждые 30 мин в течение двух часов. В настоящее время диагностические критерии основаны на величинах концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приема глюкозы внутрь, данные, полученные в промежуточных пробах крови, не считаются диагностически значимыми.

С помощью теста можно установить категорию гипергликемии, связанную с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), т. е. гликемию, которая не свидетельствует о наличии диабета, но по ее величине удается проследить процесс развития заболевания от стадии нормальной толерантности к глюкозе до явного диабета. НТГ — это не клиническое понятие, с ее помощью определяют, насколько велик риск прогрессирования диабета. Наличие гипергликемии голодания — это определенный (бо-

Таблица 11-3. Пероральный тест на толерантность к глюкозе

Показания	Методика
Неоднозначные результаты анализов крови на концентрацию глюкозы натощак (однократно)	<p>Пациент получает нормальную диету, содержащую по крайней мере 250 г углеводов в день, в течение 3 дней</p> <p>В течение ночи пациент не ест</p> <p>Берется анализ крови для определения исходной концентрации глюкозы</p> <p>Пациенту дается 75 г глюкозы, растворенной в воде, для приема внутрь; далее пробы крови для определения концентрации глюкозы берутся через 60 мин и 120 мин</p> <p>Во время проведения теста пациенту необходим покой; курить не разрешается; можно пить воду</p>
Необъяснимая глюкозурия, в частности во время беременности	
Клинические признаки сахарного диабета или его осложнений при нормальной концентрации глюкозы в крови	
Диагностика акромегалии — см. с. 137	

Примечание. Строго говоря, для постановки диагноза диабета необходимы только исходная концентрация глюкозы и концентрация ее через 120 мин, хотя обычно проводится дополнительный забор крови через 60 мин для облегчения интерпретации результатов в случае пограничных значений через 120 мин. При диагностике акромегалии и исследовании причин глюкозурии пробы крови берутся с интервалами в 30 мин.

лее высокий) уровень изменения толерантности к глюкозе, и некоторых пациентов, имеющих это состояние, относят к больным диабетом, а некоторых — к лицам с НТГ. Последние должны придерживаться адиабетогенной диеты и вести соответствующий образ жизни, кроме того они подлежат регулярному обследованию. У некоторых из них разовьется диабет, а у других толерантность к глюкозе нормализуется. Однако установлено, что вероятность возникновения инфаркта миокарда и инсульта у них примерно одинаковая с лицами, страдающими диабетом.

Диабет у беременных — это или явный диабет, или НТГ, начавшиеся либо обнаруженные во вре-

мя беременности. Беременность снижает толерантность к глюкозе, но после родов она может нормализоваться. Необходимо проводить повторное обследование через 6 недель после родов, и если толерантность к глюкозе оказывается сниженной, то такие пациентки имеют повышенный риск возникновения диабета в будущем.

Лечение

В лечении сахарного диабета существует множество различных аспектов. Ключевую роль играет обучение пациентов: они будут болеть диабетом всю оставшуюся жизнь и должны в значительной

Таблица 11-4. Диагностические концентрации глюкозы в крови (ммоль/л)

Диагноз	Время взятия крови	Плазма венозной крови	Венозная кровь	Капиллярная кровь
Норма	Натощак	< 6,1	< 5,6	< 5,6
Гипогликемия голодания	Натощак	≥ 6,1 и < 7,0	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 5,6 и < 6,1
	2 ч после нагрузки глюкозой ¹	< 7,8	< 6,7	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	Натощак	< 7,0	< 6,1	< 6,1
	2 ч после нагрузки глюкозой	и ≥ 7,8 и < 11,1	и ≥ 7,8 и < 10,0	и ≥ 7,8 и < 11,1
Сахарный диабет	Натощак	≥ 7,0	≥ 6,1	≥ 6,1
	2 ч после нагрузки глюкозой	или ≥ 11,1	или ≥ 10,0	или ≥ 11,1

¹ Если измерена.

Примечание. При отсутствии симптоматики диагноз диабета должен ставиться только в том случае, если результаты, превышающие норму, получены дважды (рекомендации ВОЗ).

степени нести ответственность за свое лечение, проводимое, естественно, под руководством врача. Регулярное диспансерное наблюдение необходимо для контроля лечения и выявления ранних признаков осложнений, в частности ретинопатии, которая во многих случаях может эффективно лечиться, и нефропатии, поскольку правильная терапия может замедлить ее прогрессирование.

Лечение преследует две цели: устранить симптомы и предупредить развитие острых метаболических осложнений диабета; предотвратить развитие отдаленных осложнений. Первая цель у пациентов с ИНСД достигается обычно путем поддержания диеты (замещение сложных углеводов простыми, увеличение содержания в диете клетчатки и при необходимости ограничение калорийности) и приема гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфонилмочевины (или без них), у пациентов с ИЗСД — путем назначения диеты и инсулина. Иногда для достижения хорошего контроля над гликемией необходимо лечить инсулином и больных с ИНСД.

Тот факт, что интенсивный контроль гликемии снижает риск развития осложнений при ИЗСД, означает, что целью лечения должно быть поддержание концентрации глюкозы в крови в границах физиологической нормы. На практике достичь этого бывает трудно, так как более интенсивная терапия увеличивает риск возникновения гипогликемических эпизодов, особенно у пациентов получающих инсулин. И действительно, многие такие больные стремятся избежать риска возникновения гипогликемии, контролируя содержание глюкозы в крови. Это позволяет им не допускать острой симптоматической гипергликемии, но вряд ли такой подход оправдан с позиции уменьшения вероятности возникновения отдаленных неблагоприятных последствий.

Иногда считают, что менее строгий контроль за уровнем гликемии допустим у пациентов старшего возраста с ИНСД, поскольку исходя из ожидаемой продолжительности их жизни вероятность возникновения отдаленных осложнений невелика. У таких пациентов могут не развиваться острые симптомы гипергликемии даже при постоянных концентрациях глюкозы в крови на уровне 15 ммоль/л, и риск развития у них кетоацидоза невелик. И хотя такой подход в ряде случаев приемлем, а лечение должно быть всегда индивидуализированным, но лежащие в основе заболевания метаболические расстройства можно обнаружить уже за несколько лет до того, как оно становится клинически значимым, а состояние пожилых пациентов с ИНСД нередко опре-

деляется возникшими осложнениями, а не симптомами гипергликемии. Каким бы ни было лечение, колебания концентрации глюкозы в крови у большинства больных диабетом более выражены, чем у здоровых людей.

Мониторинг лечения

Эффективность лечения при диабете отслеживается клинически и лабораторно путем полуколичественной оценки концентрации глюкозы в моче с помощью специальных таблеток или полосок, обработанных реактивом; измерения концентрации глюкозы и содержания гликозилированных белков в крови.

Многие пациенты проверяют концентрацию глюкозы в крови в домашних условиях (с. 194). В зависимости от необходимости это делается с разной частотой; физические нагрузки, заболевания, нарушения диеты могут изменить потребность в инсулине, и возникает необходимость более частого измерения глюкозы в крови для того чтобы правильно подобрать дозу инсулина. Определение концентрации глюкозы в моче в настоящее время проводится редко. Этот тест является полуколичественным и мало информативен для выявления гипогликемии, поскольку в моче глюкоза отсутствует при ее нормальном уровне в крови. Экскреция глюкозы в мочу зависит также от почечного порога по глюкозе, если он низкий (как, например, при почечной глюкозурии, с. 207), то глюкоза будет присутствовать в моче и при нормальной ее концентрации в крови. Определение глюкозы в моче показано только пациентам, которые не способны или не желают тестировать по этому показателю кровь, а также пожилым людям, не нуждающимся в строгом контроле, особенно если они лечатся только с помощью диеты.

Открытие неферментативного гликозилирования гемоглобина *in vivo* облегчило контроль за течением диабета на протяжении более длительного периода. Скорость образования гликозилированного гемоглобина пропорциональна концентрации глюкозы в крови; реакция проходит через обратимую стадию, но основной стабильный продукт реакции (HbA_{1c}), образовавшись, уже сохраняется в эритроците на протяжении всей жизни клетки. Таким образом, количество гликозилированного гемоглобина является достоверным "интегральным" показателем концентрации глюкозы в крови в предшествующие 6–8 нед. В норме содержание HbA_{1c} не превышает 6%; при неконтролируемом диабете оно может превышать 10%. С осторожностью следует интер-

претировать результаты этого теста у пациентов с укороченным сроком жизни эритроцитов (например, при гемолитической анемии). В некоторых методиках, применяемых для определения содержания гликозилированного гемоглобина, различные формы гемоглобина могут перекрестно реагировать и давать ложноположительные (высокие) результаты. Другие белки также могут подвергаться гликозилированию. Концентрация фруктозамина в плазме является показателем гликозилирования плазменных белков, в частности альбумина, и отражает состояние гликемического контроля за более короткий промежуток времени, нежели HbA_{1c} .

История болезни 11.1

Молодой пациент, страдающий инсулинзависимым диабетом, на очередном осмотре в поликлинике сообщил, что с момента последнего посещения врача никакие симптомы его не беспокоили. Дома он не проверял мочу на содержание глюкозы, и ему не нравится прокалывать палец для взятия капиллярной крови на анализ.

Лабораторные данные

Глюкоза крови (2 ч после завтрака)	18 ммоль/л
Глюкоза в моче	2 %
HbA_{1c}	6,5 %

Комментарии

Содержание HbA_{1c} в крови предполагает, что диабет хорошо контролируется, несмотря на отсутствие заинтересованности пациента в лечении, высокую концентрацию глюкозы в крови и глюкозурию. Выяснилось также, что накануне вечером пациент был в гостях, где ел значительно больше, чем обычно. Он не хотел этого признавать, поскольку, по его словам, "сыт по горло вотациями". Поскольку количество гликозилированного гемоглобина отражает среднюю концентрацию глюкозы за прошедшие несколько недель, его определение крайне полезно, когда имеются расхождения между данными, которые сообщает пациент, и результатами анализов мочи и крови на глюкозу. Например, количество гликозилированного гемоглобина будет высоким у пациентов, которые в целом плохо контролируют диабет, но стараются тщательно выполнять все назначения непосредственно перед визитом к врачу, чтобы "порадовать" своего доктора нормальными концентрациями глюкозы в крови и отсутствием глюкозурии.

Другие тесты, применяемые для контроля за состоянием больных сахарным диабетом, включают определение микроальбуминурии (на начальной стадии диабетической нефропатии), креатинина в сыворотке (при установленном заболевании почек), липидов сыворотки (из-за риска развития атеросклероза) и кетонов в моче (у пациентов с высоким риском возникновения кетоацидоза). Эти тесты рассмотрены ранее в этой главе.

Метаболические осложнения диабета

Кетоацидоз

Кетоацидоз может быть первым проявлением ИЗСД или развиваться у пациента с ранее диагностированным диабетом, если он пропустит прием инсулина или доза инсулина станет недостаточной из-за повышения потребности в нем — в результате инфекционного заболевания, какого-либо острого поражения, такого как инфаркт миокарда, травма, или эмоционального перенапряжения. На пациентов с недавно диагностированным диабетом приходится 20–25 % случаев развития кетоацидоза.

История болезни 11.2

Девушка, 18 лет, проконсультирована семейным врачом, к которому она обратилась с жалобами на утомляемость и снижение массы тела. При опросе она сообщила, что ее также беспокоит жажда и повышенное мочеиспускание. Врач исследовал мочу и выявил глюкозурию. Утром следующего дня девушка почувствовала себя хуже и не смогла встать с постели, у нее началась рвота, появилось затемнение сознания. Врач посетил пациентку на дому и сразу же направил ее в больницу. При исследовании артериального давления у пациентки 95/60 мм рт. ст., частота пульса 112 в минуту, холодные конечности. Определялись глубокое, шумное дыхание (дыхание Куссмауля) и запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

Лабораторные данные

Сыворотка:	натрий	130 ммоль/л
	калий	5,8 ммоль/л
	бикарбонат	5 ммоль/л
	мочевина	18 ммоль/л
	креатинин	140 мкмоль/л
	глюкоза	32 ммоль/л

Артериальная кровь:	
ионы водорода	89 нмоль/л (рН 7,05)
РСО ₂	2,0 кПа (15 мм рт. ст.)

Комментарии

Клинические и биохимические признаки типичны для диабетического кетоацидоза (табл. 11-5). Гипотензия, тахикардия и холодные конечности свидетельствуют о выраженном снижении объема внеклеточной жидкости (истощении запасов натрия). Низкое содержание бикарбонатов и высокая концентрация ионов водорода с гипервентиляцией и, следовательно, сниженным РСО₂ указывают на недыхательный характер ацидоза с частичной респираторной компенсацией. Определяется нарушение функции почек (повышение содержания мочевины и креатинина), а непропорциональное увеличение концентрации мочевины по сравнению с таковой креатинина типично для дегидратации, сочетающейся с увеличением образования мочевины вследствие распада аминокислот (см. ниже).

Частым признаком является гиперкалиемия, обусловленная уменьшением экскреции калия почками и выходом его из клеток (из-за отсутствия инсулина, который способствует захвату калия клетками, ацидоза и катаболических процессов в тканях). Однако, несмотря на гиперкалиемию, всегда наблюдается значительное истощение запасов калия. Концентрация натрия в плазме обычно снижена, что связано с массивным выведением натрия и осмотически обусловленным выходом воды из внутриклеточного пространства. Хотя у данной пациентки наблюдается выраженная гипергликемия, клинически тяжелый кетоацидоз иногда может возникнуть и при умеренном повышении концентрации глюкозы в крови (10–15 ммоль/л). Наличие кетоза может быть подтверждено обнаружением кетонурии с помощью специальных бумажных полосок (тест-систем).

Патогенез ацидоза и гипергликемии описывается ниже. Хотя термин “диабетическая кома” часто используется как синоним диабетического кетоацидоза, сознание у многих пациентов при обращении к врачу не нарушено. Спутанное сознание наблюдается часто, но истинная кома развивается только у 10 % пациентов.

Патогенез

Очередность событий, приводящих к развитию гипергликемии, и ее возможные последствия представлены на рис. 11.3 и 11.4. Повышение отношения концентрации глюкозы к концентрации ин-

Таблица 11-5. Клинические и метаболические проявления диабетического кетоацидоза

Клинические

Жажда
Полиурия (на поздних этапах — олигурия)
Дегидратация
Гипотензия, тахикардия и недостаточность периферического кровообращения
Кетоз
Гипервентиляция
Рвота
Боли в животе
Нарушение сознания и кома

Метаболические

Гипергликемия
Глюкозурия
Нереспираторный ацидоз
Кетонемия
Уремия
Гиперкалиемия
Гипертриглицеридемия
Гемоконцентрация (сгущение крови)

сулина в крови воротной вены уменьшает содержание в печени фруктозо-2,6-бисфосфата, ключевого регуляторного интермедиата. В результате подавляется фосфофруктокиназа, а следовательно, и гликолиз; активируется фруктозо-1,6-бисфосфатаза и стимулируется глюконеогенез. В то же время происходит распад гликогена, и тормозится его синтез. Уменьшение периферической утилизации глюкозы вследствие отсутствия инсулина и преобладающего метаболизма свободных жирных кислот и кетонов как энергетических субстратов также вносит вклад в развитие гипергликемии, но менее важный, чем увеличение скорости образования глюкозы. Увеличение секреции катехоламинов способствует возникновению гипергликемии.

Глюкозурия вызывает осмотический диурез, а следовательно, потерю жидкости, которая увеличивается еще и за счет гипервентиляции и рвоты. Уменьшение объема плазмы ведет к снижению кровотока через почки и преренальной уремии. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации уменьшается и скорость образования мочи, и у пациента, исходно жаловавшегося на полиурию, развивается олигурия. Потери глюкозы с мочой в некоторой степени защищают организм от тяжелой гипергликемии, но эта защита исчезает, когда развивается олигурия. Сформировавшаяся почеч-

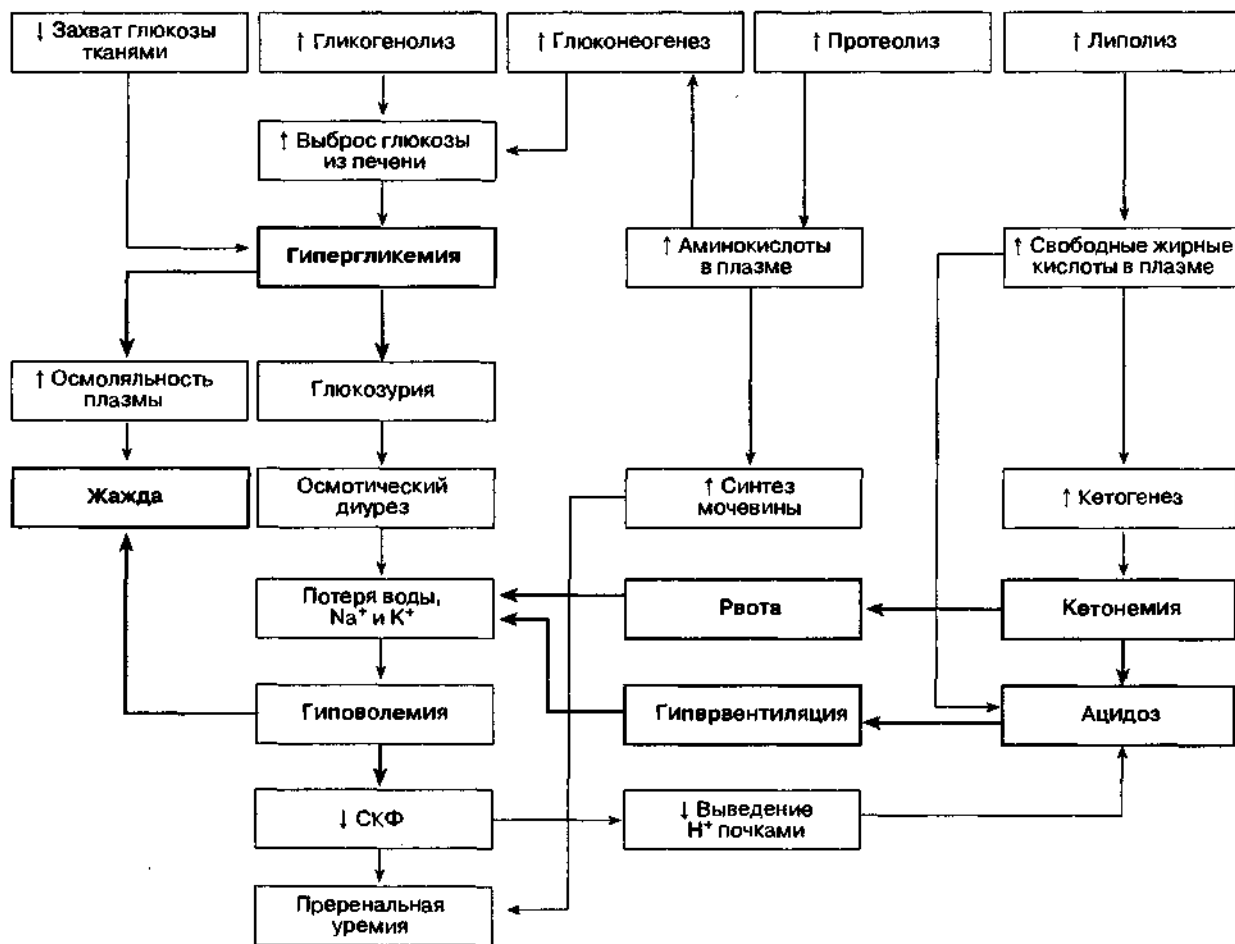


Рис. 11.4. Патогенез диабетического кетоацидоза, отражающий последствия уменьшения отношения концентрации инсулина к концентрации глюкагона. Несмотря на общее снижение запасов калия в организме, неизменно присутствует гиперкалиемия, являющаяся результатом как потерь калия тканями и выходом его во внеклеточную жидкость, так и уменьшения выведения его с мочой по мере снижения клубочковой фильтрации

ная недостаточность является редким, но возможным последствием диабетического кетоацидоза.

Отсутствие инсулина усиливает липолиз и выход свободных жирных кислот из жировой ткани в кровь, а также снижает липогенез. В печени жирные кислоты в норме подлежат полному окислению и обратной этерификации в триглицериды или превращаются в ацетоуксусную и β -гидроксимасляную кислоты (кетогенез). Высокое значение отношения концентрации глюкагона к концентрации инсулина способствует усилению кетогенеза при неконтролируемом диабете. Механизмы усиления кетогенеза представлены на рис. 11.5. Некоторое количество ацетоацетата самопроизвольно декарбоксилируется в ацетон. Кетоновые тела стимулируют триггерную зону хемо-

рецепторов, вызывая рвоту. Ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты являются основными кислотами, вызывающими ацидоз; некоторый вклад вносят также свободные жирные и молочная кислоты. Необходимо отметить, что у тяжелобольных пациентов смещение окислительно-восстановительного потенциала может привести к преимущественному образованию 3-гидроксибутирата, который не обнаруживается стандартными тестами на кетоны.

Лечение

Диабетический кетоацидоз является неотложным медицинским состоянием. Лечение необходимо начинать сразу же после постановки диагноза. Его

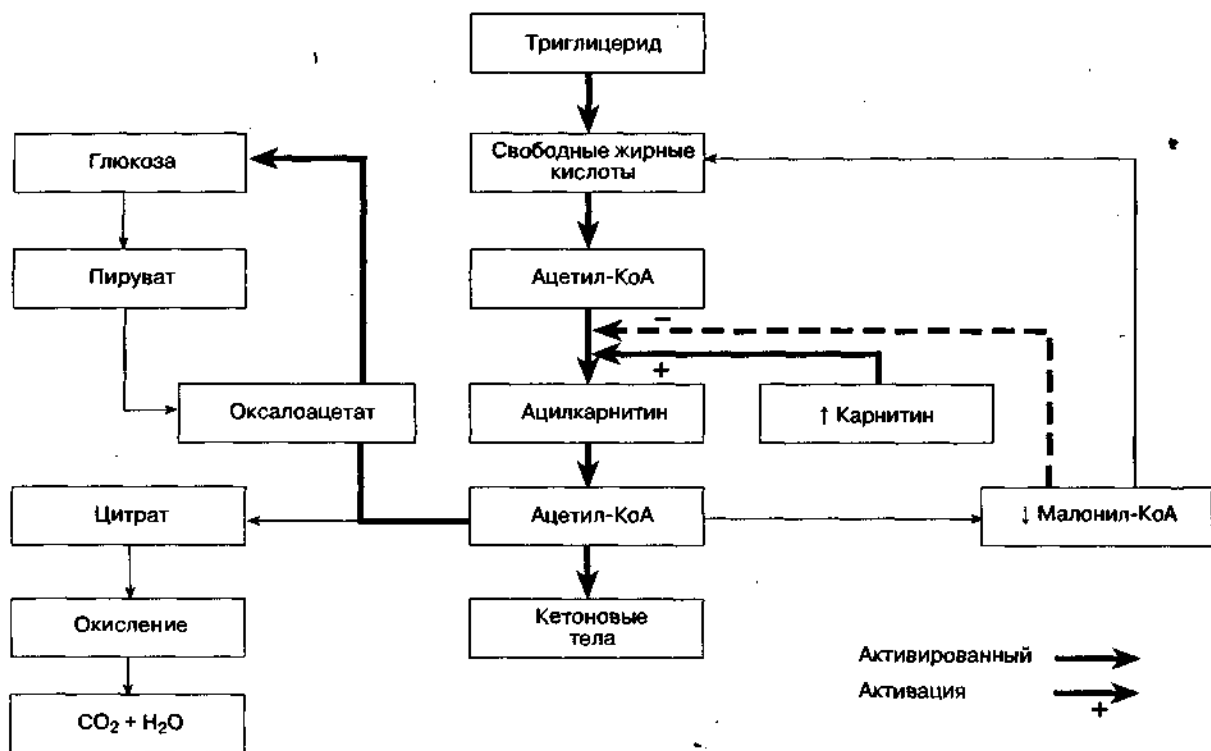


Рис. 11.5. Механизм усиления кетогенеза при диабетическом кетоацидозе. Образование свободных жирных кислот увеличивается в результате усиления липолиза. Глюкагон увеличивает образование карнитина (механизм неизвестен) и тормозит синтез малонил-КоА, посредника в синтезе жирных кислот, который в норме подавляет синтез ацилкарнитина. Образование ацилкарнитина необходимо для транспорта жирных кислот в митохондрии, где происходит кетогенез. Запасы оксалоацетата, необходимые для окисления ацетил-КоА в цикле лимонной кислоты, вместо этого расходуются на глюконеогенез

цели заключаются в поддержании перфузии тканей посредством введения взамен утраченных жидкости и электролитов, а также устранение метаболических нарушений введением инсулина. Также должно проводиться лечение любого заболевания, например инфекции, которое могло спровоцировать развитие кетоацидоза.

Для возмещения потерь жидкости внутривенно вводится изотонический раствор натрия хлорида. Скорость его введения зависит от конкретных обстоятельств, но обычно раствор вводится быстро, по крайней мере в начале лечения, для восстановления объема внеклеточной жидкости до нормальных значений. Необходимо тщательное наблюдение за количеством вводимой и выводимой жидкости, и в некоторых случаях может потребоваться введение венозного катетера для контроля центрального венозного давления. При застое в желудке следует провести аспирацию желудочного содержимого. Может потребоваться катетеризация мочевого пузыря.

Показано введение препаратов калия; несмотря на исходную гиперкалиемию, если не вводить калий дополнительно, после начала лечения быстро разовьется гипокалиемия, так как инсулин вызывает быстрый захват калия клетками. В процессе лечения необходим регулярный контроль концентрации калия в плазме крови.

Назначается постоянное внутривенное введение инсулина со скоростью 6–10 Е/ч. Концентрация глюкозы в крови постоянно контролируется, и при снижении ее до нормальных значений физиологический раствор заменяется 5 % раствором глюкозы, а скорость введения инсулина уменьшается для поддержания эугликемического состояния, пока не станет возможным нормальный прием воды и пищи через рот и не будет назначен стандартный режим подкожных инъекций инсулина.

Бикарбонат требуется назначать лишь в самых тяжелых случаях, поскольку при восстановлении нормального почечного кровотока избыток водородных ионов выводится и происходит восстанов-

ление запасов бикарбоната, а с восстановлением нормального метаболизма скорость выработки бикарбоната уменьшается. Бикарбонат назначается в небольших количествах, и эффект от его использования оценивается с помощью измерения концентрации ионов водорода в артериальной крови. Быстрая коррекция ацидоза может нарушить доставку кислорода к тканям путем влияния на сродство гемоглобина к кислороду, а в дальнейшем, по мере того как анионы кетокилот будут превращаться в бикарбонат, привести к развитию алкалоза и вызвать парадоксальное увеличение концентрации ионов водорода в спинномозговой жидкости (СМЖ). Последнее связано с задержкой уравнивания концентраций бикарбоната между плазмой и СМЖ. Изменения биохимических показателей в процессе лечения типичного пациента с диабетическим кетоацидозом приведены на рис. 11.6.

У пациентов с кетоацидозом развивается значительный дефицит воды и электролитов, причем недостаток воды может превышать 5 л, калия и натрия — 500 ммоль каждого. Может возникнуть при кетоацидозе и дефицит других ионов, в частности фосфата. Концентрация фосфата в плазме должна контролироваться, но специфическая заместительная терапия обычно не требуется. Другими возможными биохимическими нарушениями являются повышение активности амилазы в плазме (из-за снижения экскреции почками), гипертриглицеридемия и, у пациентов в тяжелом состоянии, повышение активности трансаминаз (возможно из-за гипоксического повреждения тканей).

Некетотическая гипергликемия

Не у всех пациентов с неконтролируемым диабетом развивается кетоацидоз. При ИНСД может развиться тяжелая гипергликемия (концентрация глюкозы в крови > 50 ммоль/л) с выраженной дегидратацией и очень высокой осмоляльностью плазмы, но с минимальным ацидозом и без кетоза. Это осложнение часто называют гиперосмолярной некетотической гипергликемией, но у пациентов с кетоацидозом осмоляльность плазмы обычно тоже увеличена, хотя и не в такой степени.

в течение недели, но во время последней их встречи женщина чувствовала себя хорошо. При объективном исследовании обращала на себя внимание резкая дегидратация, но признаков кетоза не было. Дыхание было нормальным.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	149 ммоль/л
калий	4,7 ммоль/л
бикарбонат	18 ммоль/л
мочевина	35 ммоль/л
креатинин	180 мкмоль/л
глюкоза	54 ммоль/л
общий белок	90 г/л
осмоляльность	370 ммоль/кг

Комментарии

Осмоляльность сыворотки резко повышена, что отражает тяжелую гипергликемию. Последняя явилась причиной осмотического диуреза, в результате которого снизилась клубочковая фильтрация, произошла задержка мочевины и креатинина и повысилась концентрация общего белка в сыворотке вследствие потери воды из плазмы. Концентрация бикарбоната в сыворотке несколько ниже нормы из-за уменьшения экскреции ионов водорода. Концентрация натрия при этом состоянии часто бывает повышенной, отражая преобладание потери воды над потерей натрия в результате продолжительного осмотического диуреза.

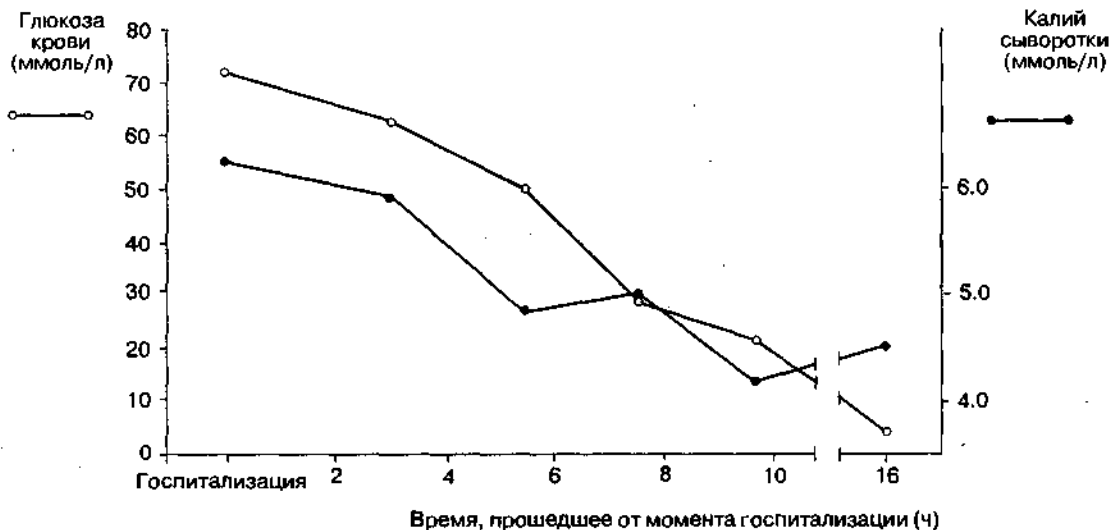
Некетотическая гипергликемия возникает только при ИНСД. В этом случае секретируемого инсулина достаточно для того, чтобы предотвратить избыточный липолиз и противостоять кетогенному действию глюкагона, которое необходимо для развития кетоацидоза (концентрация инсулина, необходимая для этого, ниже, чем требуемая для предотвращения гипергликемии). Концентрация глюкозы в крови обычно выше, чем при кетоацидозе. Вероятно, из-за того, что рвота не является типичным проявлением этого состояния, острое начало для него не характерно. Пациентка впоследствии сообщила, что в течение некоторого времени ее беспокоили жажда и полиурия; диагноз диабета ей ранее не ставился. Она сообщила также, что пыталась утолить жажду огромным количеством сладких газированных напитков.

История болезни 11.3

Вдова средних лет, проживающая одна, была госпитализирована после того, как сын обнаружил ее дома в полубессознательном состоянии. Он не видел ее

Лечение

Восполнение объема жидкости (регидратация) и введение инсулина являются основными мероприятиями в лечении больных. Назначается посто-



Суммарный баланс жидкости

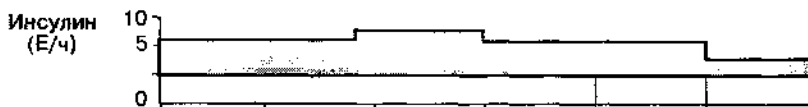
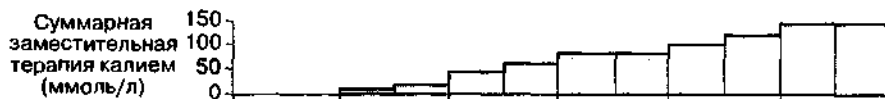
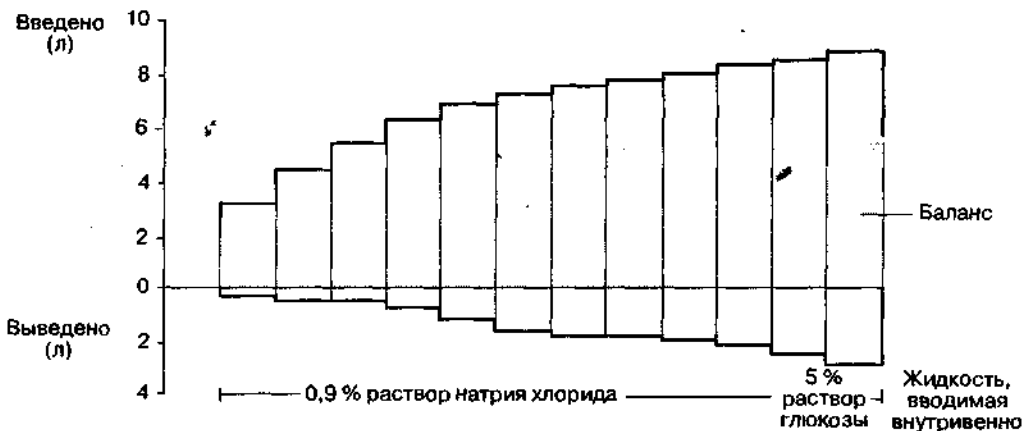


Рис. 11.6. Изменения биохимических показателей в процессе лечения пациента с тяжелым диабетическим кетоацидозом. В момент госпитализации дефицит жидкости составил 6 л

янное внутривенное введение инсулина, но удовлетворительное снижение концентрации глюкозы часто достигается при меньшей скорости инфузии, чем при кетоацидозе. Поскольку кровь гипертонична, назначается гипотонический (“полунормальный”) раствор натрия хлорида, хотя, возможно, имеет смысл ввести сначала литр нормального физиологического раствора для восполнения объема внеклеточной жидкости и предупреждения слишком быстрого снижения осмоляльности (с. 32). Показано назначение калия, но в меньшей дозе, чем при кетоацидозе. Крайне важным является контроль концентрации глюкозы в крови и баланса жидкости. В некоторых случаях вследствие повышенной вязкости крови и риска возникновения тромбозов профилактически назначается гепарин. В отличие от кетоацидоза, после купирования острого состояния постоянное лечение инсулином требуется редко; обычно пациентам назначается диета либо диета в сочетании с пероральными гипогликемическими средствами.

Молочнокислый ацидоз

Молочнокислый ацидоз является редким осложнением диабета. В прошлом он наблюдался в основном у пациентов, получавших терапию фенформинном, пероральным гипогликемическим препаратом из группы бигуанидов, а в настоящее время он связан обычно с каким-либо тяжелым общим заболеванием, например тяжелым шоком и панкреатитом. Подробно эта ситуация описана на с. 56–57.

Гипогликемия у пациентов, страдающих диабетом

Гипогликемия может осложнять лечение как ИЗСД, так и ИНСД. Более подробно она описана на с. 208–209.

История болезни 11.4

Женщина, 42 года, которой в детстве был поставлен диагноз инсулинзависимого диабета, обратилась к врачу с жалобами на частые эпизоды гипогликемии, которые продолжали возникать, несмотря на снижение дозы инсулина. У пациентки также возникла аменорея. Ранее диабет контролировался хорошо, эпизоды гипогликемии возникали крайне редко и уровень HbA_{1c} не превышал 6,5–7,0%. Анализ истории болезни показал, что потребность пациентки в инсулине за последние 12 мес снизилась с 48 до 28 Е.

Лабораторные данные

HbA_{1c}	6,5 %
ЛГ сыворотки	1,2 Е/л
ФСГ сыворотки	1,0 Е/л

Комментарии

Время от времени возникающие гипогликемические эпизоды — распространенное явление у пациентов с ИЗСД. Причины их могут быть очевидны, например пропущенный прием пищи или увеличение физической нагрузки. Часто возникающие эпизоды гипогликемии могут быть связаны с чрезмерно интенсивным лечением, но уменьшение потребности в инсулине говорит о возможном изменении активности гормонов — антагонистов инсулина. В данном случае развитие аменореи при низких концентрациях гонадотропных гормонов предполагает возможную недостаточность гипофиза, при которой уменьшение выработки гормона роста и аденокортикотропного гормона (АКТГ) вызывает повышение чувствительности к инсулину. Это было подтверждено стандартными тестами функции гипофиза, по результатам которых был поставлен диагноз функционально неактивной опухоли гипофиза.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия — это основная причина преждевременной смерти больных диабетом, наряду с гибелью от сердечно-сосудистых заболеваний и почечной недостаточностью. Она наблюдается у 30 % больных ИЗСД и у 25 % — ИНСД (несколько больше в некоторых этнических группах). Самым ранним ее проявлением считается микроальбуминурия. В норме экскреция альбумина не превышает 20 мкг/мин (< 30 мг/24 ч), если величина этого показателя находится в диапазоне 20–200 мкг/мин (30–300 мг/24 ч), то можно говорить о наличии микроальбуминурии. Такие количества белка нельзя обнаружить стандартными индикаторными полосками. В дальнейшем происходит прогрессирование патологии до клинически значимой протеинурии (> 200 мкг/мин, > 300 мг/24 ч), падение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме и развитие уремии. Часто при этом наблюдаются гиперлипидемия и артериальная гипертензия.

Есть данные, что на стадии микроальбуминурии лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (даже при отсутствии артериальной гипертензии) замедляет развитие процесса

Но даже если уже диагностирована нефропатия, рекомендуется проводить лечение гиперлипидемии, гипертензии и ограничить потребление пациентом белков. Необходимо строго контролировать уровень гликемии на обеих стадиях заболевания, хотя данные о существенном влиянии этого мероприятия на его течение отсутствуют.

В идеале, у всех пациентов, страдающих диабетом (кроме детей младшего возраста и пожилых людей), ежегодно необходимо определять величину экскреции белка с мочой. Определение проводится в утренней порции мочи. При положительном тесте, когда соотношение альбумин : креатинин $> 2,5$ мг/ммоль (у мужчин) и $> 3,5$ мг/ммоль (у женщин), необходимо проводить анализ в суточной порции мочи. Если другие заболевания почек не выявлены, а по результатам двух разных проб величина экскреции превышает 20 мкг/мин, то можно предположить начальную стадию нефропатии.

Метаболизм липопротеинов при сахарном диабете

Инсулин играет основную роль в регуляции метаболизма жира, а и при ИЗСД, и при ИНСД отмечаются нарушения липидов плазмы. При диабете I типа (ИЗСД) в начале заболевания или при нарушении контроля за гликемией нередко развивается выраженная гипертриглицеридемия (проявляется увеличением фракции липопротеинов очень низкой плотности, ЛПОНП, и возникновением хиломикронемией). Она является следствием снижения активности липопротеинлипазы (которую стимулирует инсулин), что приводит к повышенному выбросу из жировой ткани свободных жирных кислот, которые являются субстратом для синтеза триглицеридов в печени. Оба эти эффект устраняются введением инсулина.

Степень триглицеридемии зависит от контроля концентрации глюкозы в крови. Концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) также может быть повышена, а концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снижена.

При ИНСД гипертриглицеридемия также встречается часто, хотя обычно не так резко выражена, как при неконтролируемом ИЗСД, если только у пациента нет дополнительной, генетической, предрасположенности. При ИНСД гипертриглицеридемия обусловлена в основном увеличением синтеза в печени. ЛПОНП содержат триглицериды и эфир холестерина в более высоких концентрациях по отношению к содержанию апопротеина; концентрации

ЛПНП обычно не повышены, но частицы их мельче и плотнее. Эти нарушения являются атерогенными. Как и при ИЗСД, концентрация ЛПВП часто бывает понижена. При обоих типах диабета гликозилирование аполипопротеина В повышает атерогенность ЛПНП за счет снижения их аффинности к своим рецепторам. Это приводит к усилению захвата ЛПНП рецепторами макрофагов-сквенджеров.

Концентрация липидов в плазме обычно нормализуется у пациентов с хорошо контролируемым ИЗСД; концентрация ЛПВП может даже возрастать. Напротив, нарушения, наблюдаемые у пациентов с ИНСД, могут сохраняться, несмотря на адекватный контроль содержания глюкозы в крови. Для уменьшения риска развития сосудистых заболеваний может быть показано лечение препаратами, снижающими концентрации липидов в крови.

Глюкозурия

Хотя наиболее частой причиной возникновения глюкозурии является сахарный диабет, она может встречаться у пациентов с низким почечным порогом для глюкозы. Снижение почечного порога может быть изолированным и безвредным отклонением от нормы (почечная глюкозурия), может развиваться во время беременности и может также быть признаком врожденных и приобретенных нарушений функции проксимальных канальцев почек (синдром Фанкони, с. 87).

Тест на наличие восстанавливающих веществ в моче с использованием реактивных таблеток (Клинитест) может оказаться положительным из-за ряда веществ (не только глюкозы), некоторые из них приведены в табл. 11-6. Тест с использованием палочек с реактивом, содержащим глюкозооксидазу, специфичен для глюкозы.

Глюкоза в спинномозговой жидкости

Концентрация глюкозы в СМЖ обычно определяется у пациентов с подозрением на бактериальный менингит, поскольку у них она обычно понижена в результате метаболизма бактерий. Если у обследуемого пациента выявлен плеоцитоз, определение глюкозы не дает какой-либо дополнительной информации. Концентрация глюкозы в СМЖ составляет примерно 65 % от концентрации в крови и должна всегда оцениваться в сравнении с кон-

Таблица 11-6. Восстанавливающие вещества в моче, дающие положительный результат теста

Глюкоза
Лактоза (во время лактации и в последнем триместре беременности)
Галактоза (при галактоземии и дефиците галактокиназы)
Фруктоза (при наследственной непереносимости фруктозы и эссенциальной фруктозурии)
Пентозы (после употребления некоторых фруктов и при эссенциальной пентозурии)
Гомогентизиновая кислота (при алкаптонурии)
Глюкуроны лекарственных препаратов
Салициловая кислота (при передозировке аспирина)
Аскорбиновая кислота (при употреблении большого количества витамина С)
Креатинин (только в высоких концентрациях)

центрацией глюкозы в пробе крови, полученной одновременно со СМЖ.

Гипогликемия

Гипогликемия условно определяется как концентрация глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л.

Причины

Удобно подразделять причины развития гипогликемии на те, которые вызывают понижение концентрации глюкозы во время *голодания*, и те, при которых гипогликемия возникает в ответ на воздействие стимула (*реактивная гипогликемия*), включая такой стимул, как пища (постпрандиальная гипогликемия, гипогликемия после приема пищи). По данным анамнеза обычно удается разделить эти категории гипогликемии.

Эпизоды реактивной гипогликемии могут возникать у пациентов с гипогликемией голодания, но последняя практически никогда не возникает при состояниях, связанных с реактивной гипогликемией, при отсутствии стимула. Причины развития гипогликемии представлены в табл. 11-7, и в каждом случае указан патогенез. Эти состояния обсуждаются далее в соответствующих разделах.

Клинические проявления

Глюкоза — основной энергетический субстрат для нервной системы, по крайней мере при обычных обстоятельствах; при голодании включаются

адаптационные механизмы и начинают утилизироваться кетоновые тела. Клинические признаки гипогликемии являются результатом нарушения функции нервной системы (нейрогликопения) и влияния катехоламинов, которые выбрасываются в кровь в ответ на понижение концентрации глюкозы.

Характерные клинические проявления острой гипогликемии представлены в табл. 11-7. На развитие этих симптомов оказывают влияние различные факторы, и пороговые значения концентрации глюкозы, при которых возникает гипогликемия, неодинаковы у разных людей. Типичные признаки и симптомы развиваются чаще при резком снижении концентрации глюкозы в крови и чередовании гликемических эпизодов с периодами нормогликемии. Если содержание глюкозы в крови снижается резко, симптомы могут развиваться и при концентрациях, превышающих 2,2 ммоль/л. Клинические проявления гипогликемии более выражены при нарушениях мозгового кровотока и ослаблены у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы, например пропранолол. При хронической гипогликемии в клинической картине часто доминируют психические проявления, а другие симптомы могут отсутствовать, даже при концентрации глюкозы менее 1 ммоль/л.

Диагноз

Процесс постановки диагноза гипогликемии складывается из двух этапов: подтверждение низкой концентрации глюкозы в крови и выяснение причины этого. В разных источниках указываются различные значения концентрации глюкозы в крови, при которых возникают симптомы гипогликемии. У детей и лиц молодого возраста симптомы обычно появляются только тогда, когда концентрация глюкозы падает ниже 2,2 ммоль/л. Пожилые люди более чувствительны к низким концентрациям глюкозы, что может быть связано с нарушением гомеостатических реакций или со снижением мозгового кровотока, вызванным атеросклеротическими изменениями сосудов. У новорожденных симптомы развиваются только в тех случаях, когда концентрация глюкозы в крови составляет менее 1,5 ммоль/л. Для подтверждения диагноза гипогликемии можно использовать индикаторные полоски и глюкозиметры, но у них недостаточная точность при определении низких концентраций глюкозы в крови, поэтому правильнее применять стандартные лабораторные тесты. Кровь на содержание

Таблица 11-7. Основные причины развития и клинические проявления гипогликемии

Причины	Клинические проявления
Реактивная гипогликемия	Острые
Вызванная приемом лекарственных препаратов:	Обусловленные нейрогликопенией:
инсулин	усталость
препараты сульфонилмочевины	спутанность сознания
другие	затруднение контакта с пациентом
После приема пищи:	чувство голода
операции на желудке	атаксия
эссенциальная (идиопатическая) реактивная гипогликемия	головокружение
Вызванная алкоголем	затуманенное зрение
Наследственные нарушения обмена веществ:	парестезии
галактоземия	гемипарез
наследственная непереносимость фруктозы	судороги
	кома
Гипогликемия голодания	Обусловленные симпатической стимуляцией:
Заболевания печени и почек (редко)	аритмия и тахикардия
Эндокринная патология:	профузный пот
надпочечниковая недостаточность	покраснение лица
гипофизарная недостаточность	тремор
изолированный дефицит АКТГ или гормона роста	беспокойство
Наследственные нарушения обмена веществ:	Хроническая нейрогликопения
болезнь накопления гликогена I типа	изменения личности
Гиперинсулинизм:	потеря памяти
инсулинома	психоз
незидиобластоз	деменция
Непанкреатические новообразования	
Гипогликемия голодания, индуцированная алкоголем	
Различные формы гипогликемии новорожденных	
Септицемия	

Примечание. Хроническая нейрогликопения наблюдается в основном у пациентов с инсулинсекретирующими опухолями; признаки острой нейрогликопении обычно наблюдаются у больных диабетом после введения слишком большой дозы инсулина, но могут возникнуть и при других формах реактивной гипогликемии.

глюкозы следует брать в пробирку с фтористым натрием, который подавляет гликолиз.

Для того чтобы подтвердить связь клинических симптомов с гипогликемией, пациенту следует назначить глюкозу либо перорально, либо парентерально (в зависимости от клинической ситуации). Симптомы, которые связаны с острой нейрогликопенией и выбросом катехоламинов, должны немедленно купироваться, но симптомы, связанные с хронической нейрогликопенией, могут сохраняться. Сочетание низкой концентрации глюкозы в крови и симптомов гипогликемии, которые купируются введением глюкозы, носит название "триада Уиппла".

Причину развития гипогликемии в ряде случаев можно установить по данным истории болезни, в особенности, когда речь идет о реактивной гипогликемии. При гипогликемии голодания многие

возможные причины могут быть исключены с помощью простых тестов; если они доступны, обследование должно быть направлено на выявление возможной избыточной секреции инсулина. У взрослых избыточная секреция инсулина всегда связана с опухолью, но у детей возможны и другие причины.

Гипогликемические синдромы

Реактивная гипогликемия

Гипогликемия, вызванная приемом лекарственных препаратов

У большинства пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом время от времени возникают эпизоды гипогликемии. Иногда пациенты с психи-

ческими нарушениями умышленно вводят большие дозы инсулина с целью привлечения к себе внимания. Чаще гипогликемия связана с пропущенным приемом пищи или каким-либо другим фактором (см. "История болезни 11.4"). Следует помнить, что присутствие глюкозурии не исключает диагноза гипогликемии, так как, возможно, после опорожнения мочевого пузыря концентрация глюкозы в крови в какой-то момент превысила почечный порог. Диагноз должен ставиться на основании анализа концентрации глюкозы в крови, но, если есть какое-либо сомнение, пациенту-диабетику со сниженным уровнем сознания или с потерей сознания показано и безопасно назначение глюкозы еще до получения результата анализа. Для лечения гипогликемии может также использоваться глюкагон: он вызывает быструю мобилизацию глюкозы из запасов гликогена в печени. Прием β -адреноблокаторов может маскировать адренергические симптомы гипогликемии (кроме потливости) и замедляет выздоровление. При лечении инсулином пациенты, желая хорошо контролировать уровень гликемии, иногда теряют (хотя и временно) бдительность по поводу развития гипогликемии.

История болезни 11.5

Молодой мужчина, увлекающийся оздоровительным бегом, упал во время бега на десятимильную дистанцию. Он был в сознании, но дезориентирован, речь неразборчива. Мужчина был доставлен в больницу, где экспресс-анализ капиллярной крови показал очень низкую концентрацию глюкозы. Кровь была отправлена в лабораторию для подтверждения диагноза. Пациенту было введено 25 г глюкозы внутривенно, и состояние его быстро улучшилось. Он сообщил, что страдает инсулинзависимым диабетом, что сегодня утром он ввел себе обычную дозу инсулина и съел обычный завтрак. Из лаборатории сообщили, что концентрация глюкозы в крови в момент госпитализации была 1,6 ммоль/л. Пациенту были назначены дополнительно углеводы перорально, и он был выписан вечером с нормальной концентрацией глюкозы в крови. На следующий день ему было рекомендовано прийти на контрольный амбулаторный прием к специалисту-диабетологу.

Комментарии

Физическая нагрузка уменьшает потребность в инсулине у пациентов с инсулинзависимым сахарным

диабетом. Этому факту следует уделять особое внимание при обучении пациентов, чтобы они могли, в зависимости от предстоящей физической нагрузки, соответствующим образом уменьшать дозу инсулина или увеличивать прием углеводов. Пациенты-диабетики должны всегда иметь при себе сахар и документы, удостоверяющие личность, на случай экстренной ситуации.

У пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом гипогликемия может возникнуть как осложнение при лечении препаратами сульфонилмочевины. Чаще всего это случается при лечении хлорпропамидом. Последний имеет длительный период полусуществования в плазме и, поскольку он выводится только почками, имеет тенденцию к накоплению в организме у пациентов с нарушением функции почек.

При лечении препаратами, не относящимися к группам антидиабетических, гипогликемия наблюдается редко. β -Адреноблокаторы иногда вызывают гипогликемию, но только в тех случаях, когда присутствует еще какой-либо фактор, например голодание, физическая нагрузка или заболевание печени. Тяжелая гипогликемия может развиваться у детей при отравлении салицилатами, у взрослых этого не наблюдается. Также случаи гипогликемии описывались при передозировке парацетамола, вероятнее всего, эти случаи были обусловлены тяжелым поражением печени, которое может вызвать данный препарат.

Гипогликемия после приема пищи

У пациентов, перенесших операцию на желудке — либо наложение желудочно-кишечного анастомоза, либо пилоропластику, — часто развивается гипогликемия спустя 90–150 мин после приема пищи, в особенности после употребления пищи, содержащей большое количество сахара. У таких пациентов происходит быстрое прохождение глюкозы в тонкий кишечник и выброс гормонов, стимулирующих секрецию инсулина. Инсулин вырабатывается в избыточных количествах, и, поскольку всасывание глюкозы из кишечника уменьшается гораздо быстрее, чем при нормальном опорожнении желудка, у пациентов развивается гипогликемия.

Симптомы, характерные для гипогликемии после приема пищи, могут возникать и у лиц, не перенесших операций на желудке (так называемая эссенциальная, или идиопатическая, постпрандиальная гипогликемия). У таких пациентов часто реги-

стрируется транзиторная гипогликемия при проведении теста на переносимость глюкозы, которая возникает спустя 90–150 мин после приема 75 г глюкозы перорально. В большинстве случаев она протекает бессимптомно, и поэтому правомерность диагноза гипогликемии, когда она вызывается таким искусственным стимулом, весьма сомнительна. Целесообразнее определить реакцию глюкозы крови на обычную пищу, и такой диагноз не рекомендуется выставлять до тех пор, пока не будут зарегистрированы низкая концентрация глюкозы в плазме в момент клинических проявлений и их исчезновение после приема глюкозы. Идиопатическая реактивная гипогликемия встречается редко. Причины ее развития до настоящего времени не ясны, поскольку у пациентов не удается обнаружить каких-либо нарушений в обмене глюкозы.

Алкогольная и реактивная гипогликемия

Реактивная гипогликемия, вызываемая инсулином и лекарственными препаратами, потенцируется действием алкоголя. Алкоголь также увеличивает выброс инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы, что может усиливать склонность к реактивной гипогликемии после приема пищи. Гипогликемия голодания, индуцированная алкоголем, описывается в “Истории болезни 11.7”.

Другие причины реактивной гипогликемии

Реактивная гипогликемия является симптомом многих наследственных нарушений метаболизма. Поскольку эти заболевания обычно диагностируются в детском возрасте, они описаны в разделе гипогликемии новорожденных и детей (с. 214).

Резкое прекращение введения гипертонического раствора глюкозы, назначаемого как компонент парентерального питания, может повлечь за собой гипогликемию, особенно если одновременно вводился инсулин. Гипогликемия может также возникнуть после диализа с обогащенным глюкозой диализатом.

Гипогликемия голодания

Инсулинома

Инсулиномы — это опухоли инсулинсекретирующих β -клеток островков поджелудочной железы. Хотя эти опухоли встречаются редко, они являются важной причиной гипогликемии голодания. Концентрация глюкозы в крови должна определяться у всех пациентов, имеющих в анамнезе припадки,

обмороки, транзиторные нарушения мозгового кровообращения или головокружения, для исключения гипогликемии как одной из возможных причин их развития. При этом следует помнить, что у многих пациентов с инсулиномой в первую очередь возникают изменения поведения, а не классические симптомы острой гипогликемии. Поэтому нередко подозрение о наличии инсулиномы возникает не сразу, и проходит определенное время, прежде чем проводятся все необходимые исследования.

Другие причины возникновения гипогликемии голодания обычно устанавливаются при клиническом обследовании, и за исключением инсулины и сульфонилсочевинаиндуцированной гипогликемии, а также гипогликемии при селсисе, как правило, связаны с низкой концентрацией инсулина в плазме крови. Вывод о наличии инсулинсекретирующей опухоли может быть сделан при обнаружении необычно высокой концентрации инсулина в плазме (> 20 пмоль/л) и низкой концентрации глюкозы в крови ($< 2,2$ ммоль/л). Также следует определить содержание в крови С-пептида. С-пептид секретируется в эквивалентных количествах с инсулином, но выводится из кровотока медленнее, поэтому может служить более надежным маркером эндогенной секреции инсулина, чем сам инсулин. Информативным может быть определение концентрации 3-гидроксibuтирата в плазме. Инсулин подавляет липолиз и, следовательно, выработку 3-гидроксibuтирата. Высокие концентрации последнего (> 600 мкмоль/л) наблюдаются при гипогликемии с подавлением секреции инсулина (например, дефицит кортизола, заболевание печени). При гиперинсулинемии концентрации 3-гидроксibuтирата в плазме обычно низкие.

Лучше всего брать кровь на описанные выше исследования при наличии у пациента симптомов гипогликемии. Если это невозможно или симптомы острой гипогликемии не возникают, пробы крови следует брать утром натощак три дня подряд; в этом случае гипогликемия удается обнаружить биохимически у 90 % пациентов с инсулиномой. Клинические проявления гипогликемии развиваются практически у всех пациентов в течение 72 ч голодания и могут провоцироваться физической нагрузкой на фоне этого голодания. Кровь следует брать каждые 4–6 ч и в период любого клинического эпизода; концентрации инсулина и С-пептида определяются в любой пробе, в которой обнаружена низкая концентрация глюкозы. Хотя иногда гипогликемия развивается при таком голодании и у здоровых людей (у женщин чаще,

чем у мужчин), клинически она не проявляется, и концентрация инсулина в плазме низкая (обычно < 20 пмоль/л).

Проба с 72-часовым голоданием занимает много времени, и в качестве альтернативы при необходимости может использоваться тест с инсулиновой гипогликемией (с. 132). Гипогликемия вызывается инсулином (при проведении этого теста обязателен стандартный строгий мониторинг), и затем определяется концентрация С-пептида в плазме. Инсулин, выпускаемый для терапевтического применения, не содержит С-пептида. У здоровых людей индукция гипогликемии подавляет секрецию эндогенного инсулина и С-пептида. У пациентов с инсулиномой этого не происходит; концентрация С-пептида в плазме > 100 пмоль/л свидетельствует о продолжающейся автономной секреции инсулина. Некоторые инсулиномы секретируют в основном проинсулин, но концентрация последнего определяется во многих тестах, используемых для определения содержания инсулина, и отдельно измерять концентрацию проинсулина не требуется.

Отметим, что тест толерантности к глюкозе не имеет диагностического значения при обследовании по поводу инсулиномы.

История болезни 11.6

Женщина позвонила в службу скорой помощи, когда утром не смогла разбудить своего мужа; она обратила внимание на судорожные подергивания его левой руки и левой ноги. При осмотре в приемном покое больницы пациент был бледен, покрыт потом, пульс частый, слабого наполнения. Концентрация глюкозы в крови $0,8$ ммоль/л. Пациент пришел в сознание после внутривенного болюсного введения глюкозы, но затем сознание его снова стало спутанным. Для профилактики гипогликемии потребовалось постоянное внутривенное введение глюкозы на протяжении нескольких часов.

Жена сообщила, что в последнее время состояние здоровья мужа стало вызывать у нее все большее беспокойство. Будучи ранее человеком со спокойным характером, в течение последних шести месяцев он часто возвращался домой в плохом настроении, едва обращая внимание на свою жену и маленького ребенка, и сохраняя угрюмое молчание до ужина. После еды он обычно вел себя нормально и часто не мог вспомнить, каково было его поведение до ужина. За два дня до госпитализации утром жена обнаружила его сидящим в постели и невидящим взглядом смот-

рящим в стену, он был в сознании, но на вопросы не реагировал. Жене удалось напоить мужа сладким чаем, который он всегда пьет по утрам, после чего состояние его нормализовалось.

Был поставлен предположительный диагноз инсулиномы, который подтвердился после измерения концентрации инсулина в сыворотке, составившей 80 мЕ/л на фоне гипогликемии. При осмотре отмечалась гепатомегалия, активность щелочной фосфатазы в сыворотке была повышена. При ангиографии чревного ствола был выявлен большой дефект наполнения в печени; при лапаротомии обнаружены множественные опухоли в печени, гистологическое исследование которых выявило строение, типичное для инсулиномы. Небольшая одиночная опухоль была обнаружена в поджелудочной железе. Оперативное лечение было невозможно; сначала отмечалась хорошая реакция на лечение цитотоксическими препаратами, но вскоре возник рецидив заболевания. Шесть месяцев спустя пациент умер.

Комментарии

Этот случай является иллюстрацией необычных и подчас странных симптомов, возникающих у пациентов с инсулиномами, которые могут находиться в состоянии хронической гипогликемии. Для постановки диагноза в данном случае провокационная проба, очевидно, не требовалась. Для подтверждения диагноза из многочисленных тестов, описанных в литературе, наиболее предпочтительным, по сравнению с тестами с глюкагоном или алкоголем, вызывающими секрецию инсулина, является тест инсулиновой гипогликемией с определением концентрации С-пептида. Большинство инсулином (примерно 90 %) в отличие от представленного случая являются доброкачественными. Примерно в 10 % случаев наблюдаются множественные опухоли в поджелудочной железе, могут присутствовать также и аденомы в других эндокринных органах (множественная эндокринная неоплазия I типа, с. 320).

Средством выбора в лечении является хирургическое удаление опухоли, если таковое возможно. Прогноз при доброкачественных опухолях благоприятный. В предоперационном периоде для профилактики гипогликемии может использоваться диазоксид. Последний снижает секрецию инсулина как нормальными, так и неопластическими β -клетками. Для лечения злокачественных инсулином при невозможности оперативного вмешательства или отсутствии результатов от него используется стрептозотонин, оказывающий специфическое цитотоксическое действие на β -клетки.

Новообразования непанкреатического происхождения

Гипогликемия также может возникать при непанкреатических новообразованиях, в частности при больших мезенхимальных опухолях, таких как ретроперитонеальные саркомы, при гепатоцеллюлярной и аденокарциномах, карциноидных опухолях. Кетоза обычно не наблюдается, и концентрация инсулина в плазме не повышена, за исключением некоторых случаев карциноидных опухолей. Предполагается, что причиной развития гипогликемии при опухолях является увеличенный захват глюкозы опухолевыми клетками, но маловероятно, что это единственная причина. Выброс глюкозы из печени нередко снижен, хотя глюкагон дает нормальный гликемический эффект. Вероятно, что в основном гипогликемия, связанная с опухолями, обусловлена секрецией инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Концентрации ИФР-1 в плазме у пациентов с опухолями снижены, но концентрации ИФР-2 повышены, и снижено отношение ИФР-1 : ИФР-2. Высказывается также предположение о роли цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО α).

Заболевания печени и почек

Хотя печень играет центральную роль в гомеостазе глюкозы, ее функциональные резервы настолько велики, что гипогликемия при заболеваниях печени встречается крайне редко. Она может появиться, однако, при быстрой массивной деструкции клеток печени вследствие отравления парацетамолом и другими токсичными веществами. Почки являются единственным органом, помимо печени, в котором может происходить глюконеогенез; они также отвечают за распад инсулина. Эти факты могут отчасти объяснить тяжелую гипогликемию, которая иногда наблюдается при терминальной почечной недостаточности.

Заболевания эндокринной системы

Дефицит гормонов-антагонистов инсулина является признанной, но редкой причиной развития гипогликемии. Отсутствие кортизола может быть обусловлено первичной надпочечниковой недостаточностью либо быть вторичным при пангипопитуитаризме; в обоих случаях может наблюдаться гипогликемия. Легкая гипогликемия иногда возникает при изолированной недостаточности АКТГ или гормона роста, но в последнем случае она всегда протекает бессимптомно.

Удивительно то, что, несмотря на роль адреналина в метаболизме углеводов, отсутствие его у па-

циентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию и получающих гормональную заместительную терапию кортикостероидами, не вызывает гипогликемию и не влияет на способность восстанавливать концентрацию глюкозы в крови после искусственно вызванной гипогликемии.

Гипогликемия голодания, вызванная алкоголем

История болезни 11.7

Пожилой мужчина был обнаружен спящим в заброшенном доме и его никак не удалось разбудить. Накануне вечером он принял много алкоголя, что не было редким событием, но такого ступорозного состояния утром у него никогда ранее не возникало. Пациент был доставлен в больницу, где у него была обнаружена резкая гипогликемия. На внутривенное введение глюкозы последовала быстрая реакция, и, когда состояние пациента улучшилось, признаков опьянения не наблюдалось. Он отказался от дальнейшего лечения и в этот же день самостоятельно покинул больницу.

Комментарии

Гипогликемия голодания, вызванная алкоголем, возникает в основном за счет подавляющего действия алкоголя на глюконеогенез. Однако у некоторых алкоголиков может наблюдаться приобретенный дефицит АКТГ, и определенный вклад в развитие гипогликемии могут вносить недостаточное питание и заболевания печени. В данном случае, который является характерным, гипогликемия развилась спустя несколько часов после приема алкоголя (сравните алкогольную и реактивную гипогликемию, с. 211), когда запасы гликогена в печени истощились. Признаки опьянения могут в это время отсутствовать, а концентрация алкоголя в крови быть незначительной. Хотя гипогликемия, вызванная алкоголем, была впервые описана и наиболее часто встречается у хронических алкоголиков на фоне плохого питания, она может проявиться и у здоровых людей, у которых запасы гликогена в печени истощены голоданием.

Сепсис

Гипогликемия иногда наблюдается у больных с септиемией. Считается, что она возникает в результате высвобождения цитокинов, которые способны стимулировать секрецию инсулина или действуют непосредственно на выработку глюкозы печенью. Определенный вклад вносит и нарушение функции почек.

Наследственные нарушения метаболизма

Гипогликемия голодания является важным признаком болезни накопления гликогена I типа, подробно описываемой на с. 290.

Гипогликемия в детском возрасте

Гипогликемия новорожденных

Хотя новорожденные имеют более низкий порог для развития клинической картины гипогликемии, существуют данные, что даже бессимптомная гипогликемия может оказывать повреждающее воздействие на организм ребенка (в частности, на центральную нервную систему). Следовательно, нужно отказаться от принятой ранее практики, когда для постановки диагноза гипогликемии у новорожденных использовались более низкие значения концентрации глюкозы в крови, чем у взрослых.

Гипогликемия может транзиторно возникать у здоровых детей, но особенно часто она встречается у детей с дыхательными расстройствами, тяжелыми инфекциями, повреждением головного мозга и у новорожденных с малой массой тела при рождении. Недоношенные и маловесные для гестационного возраста дети имеют максимальный риск развития неонатальной гипогликемии, поскольку рождаются с низким содержанием гликогена в печени и имеется большая вероятность возникновения проблем с их вскармливанием. В момент рождения происходят серьезные физиологические изменения, в том числе и в метаболизме глюкозы; прекращается поступление глюкозы от матери, и до начала кормления концентрация глюкозы в крови должна поддерживаться за счет гликогенолиза. У детей, матери которых страдают сахарным диабетом, может быть выражена гиперплазия клеток островков поджелудочной железы, что увеличивает риск развития гипогликемии в раннем постнатальном периоде, хотя впоследствии гипогликемия у таких детей не персистирует.

Гипогликемия в раннем детском возрасте

Все состояния, описанные выше, могут вызывать гипогликемию у детей раннего возраста. Но гипогликемия в это время может вызываться и рядом других заболеваний (табл. 11-8), которые будут представлены ниже. Врожденные нарушения мета-

Таблица 11-8. Причины развития гипогликемии в детском возрасте

Транзиторная гипогликемия новорожденных

Кетотическая гипогликемия

Идиопатическая

Вторичная

Гиперинсулинемия

Гиперплазия клеток островков поджелудочной железы

Незидиобластоз

Инсулинома

Наследственные нарушения метаболизма, в том числе:

Болезни накопления гликогена

Галактоземия

Наследственная непереносимость фруктозы

Дефекты β -окисления жирных кислот

Другие причины

Недоношенность

Малая масса тела при рождении

Эндокринные заболевания

Голодание

Прием лекарственных средств

болизма, вызывающие гипогликемию, обычно проявляются в течение первых недель жизни.

После неонатального периода механизмы накопления энергии функционируют достаточно хорошо, чтобы предотвратить возникновения гипогликемии между кормлениями, если только не имеют место какие-нибудь нарушения гомеостаза, обусловленные эндокринными заболеваниями. Однако у некоторых детей голодание, обычно вызванное интеркуррентными болезнями, может привести к ее развитию. На этом фоне угнетается секреция инсулина и возникает кетоацидоз. Такие дети имеют недостаточность питания и отстают в прибавке веса от возрастных норм. Предполагается, что гипогликемия обусловлена нарушенной мобилизацией предшественников глюконеогенеза (особенно аланина), однако не обнаружено никакого специфического дефекта и нет теста для выявления этого состояния, которое называют идиопатической кетотической гипогликемией.

Незидиобластоз — это редкая аномалия развития поджелудочной железы, при которой имеет место чрезмерный рост протоков и клеток островков. Лейцин может провоцировать развитие гипогликемии при этом состоянии, но обоснованность выде-

ления "лейцининдуцированной гипогликемии" и отдельный клинический синдром представляется весьма сомнительной. Диагноз ставится на основании персистирующей гипогликемии без кетоза на фоне неадекватной концентрации инсулина в плазме крови. Никакой опухоли обнаружить не удается. Лечение заключается в субтотальной панкреатэктомии, которая также позволяет подтвердить диагноз гистологически.

Наследственные метаболические нарушения, связанные с развитием гипогликемии, включают галактоземию, болезни накопления гликогена, дефекты β -окисления жирных кислот, врожденную непереносимость фруктозы и некоторые органические ацидемии и аминокислотопатии.

История болезни 11.8

У здоровой двухмесячной девочки, ранее находившейся на грудном вскармливании, возникла рвота после того, как ей дали подслащенное коровье молоко. Аналогичная реакция возникала после употребления фруктового сока, и иногда после такого кормления ребенок становился подавленным и сонливым. Мать давала девочке различные виды пищи и постепенно научилась избегать тех продуктов, после которых ребенок чувствовал себя плохо. Девочка росла, но у нее сохранялось отвращение к сладкой пище и фруктам. Аналогичная история была и у ее брата, родившегося три года спустя.

Позднее, когда дети выросли и стали студентами медицинского университета, они заинтересовались, не связано ли их отвращение к определенным видам пищи с наследственной непереносимостью фруктозы. Были выполнены тесты на толерантность к фруктозе и доказано, что фруктоза вызывает гипогликемию, рвоту и другие метаболические нарушения, характерные для данной патологии.

Комментарии

Если вовремя не выявить взаимосвязь между болезнью ребенка и содержанием в рационе фруктозы (и сахарозы), то возможны серьезные отдаленные последствия, такие, например, как отсутствие прибавки в массе, цирроз и дисфункция почечных канальцев. Если фруктоза исключается из рациона и необратимые повреждения печени или почек не возникают, то пациенты с наследственной непереносимостью фруктозы ведут нормальную жизнь без симптомов. Причиной непереносимости фруктозы

является отсутствие В-изофермента фруктозо-1-фосфатаальдозазы, который катализирует превращение фруктозо-1-фосфата и фруктозо-1,6-бисфосфата в триозы.

При отсутствии В-изофермента другие изоферменты (А и С), на которые приходится 15 % каталитической активности, способны конвертировать гораздо меньшее количество фруктозо-1-фосфата, чем в норме, но их активности достаточно для превращения фруктозо-1,6-бисфосфата в триозы в процессе гликолиза. Когда фруктоза поступает в организм, она при участии фруктокиназы превращается в фруктозо-1-фосфат, но поскольку активности изоферментов А и С недостаточно для его дальнейшего метаболизма, происходит накопление фруктозо-1-фосфата. Клинические проявления обусловлены накоплением фруктозо-1-фосфата, который подавляет синтез глюкозы, и истощением запасов АТФ и фосфата, так как фруктоза фосфорилируется, но дальше не метаболизируется.

Заклучение

У здоровых людей механизмы, отвечающие за гомеостаз глюкозы, обеспечивают поддержание концентрации глюкозы в крови в определенном узком диапазоне независимо от того, сыт человек или голоден.

Сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся нарушением переносимости глюкозы с тенденцией к гипергликемии и обусловленное относительной или абсолютной недостаточностью инсулина. Диабет может возникать вторично при клинически очевидных заболеваниях поджелудочной железы, но в большинстве случаев он является идиопатическим. Диабет I типа, или инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), обычно поражает молодых людей. Как правило, он имеет острое начало; существуют серьезные основания подозревать аутоиммунный патогенез заболевания. Диабет II типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), обычно поражает людей среднего и пожилого возраста и начинается более постепенно. В его патогенезе важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды.

Гипергликемия приводит к развитию глюкозурии и вызывает осмотический диурез с классическими клиническими симптомами в виде полиурии и жажды. У пациентов с ИЗСД, не получающих адекватного лечения, может развиваться диабе-

тический кетоацидоз. При этом состоянии гипергликемия вместе с усиленным липолизом, протеолизом и кетогенезом приводят к тяжелой дегидратации, потере минералов, преренальной уремии и глубокому нереспираторному ацидозу. У пациентов с ИНСД инсулин секретируется в количестве, достаточном для того, чтобы предотвратить избыточный липолиз и кетогенез, которые играют основную роль в развитии кетоацидоза. Неадекватное лечение может привести к развитию очень тяжелой гипергликемии и дегидратации, вызывая некототическое гиперосмолярное состояние. И кетоацидоз, и некототическая гиперосмолярная кома являются неотложными медицинскими состояниями; их лечение включает регидратацию и заместительную терапию инсулином, а также общие поддерживающие мероприятия и лечение специфических состояний, которые предшествовали развитию осложнения диабета или утяжеляют его течение.

У пациентов с диабетом существует риск развития в будущем ретинопатии, нефропатии и заболеваний сосудов. Наличие микроальбуминурии может быть признаком ранней (и потенциально поддающейся лечению) нефропатии. Диабет вызывает различные изменения метаболизма липидов, располагая к развитию атеросклероза.

Лечение диабета направлено на облегчение симптомов и профилактику острых и отдаленных осложнений. Эффективность лечения инсулином, пероральными гипогликемическими препаратами или только путем коррекции диеты оценивается клинически и посредством определения концентраций глюкозы в крови и моче. Однако содержание глюкозы в крови дает представление о течении диабета только в момент взятия пробы на исследование, а содержание глюкозы в моче отражает ее концентрацию в крови, самое большее, за несколько часов. Определение количества гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) предоставляет ценную информацию о степени контроля гликемии в течение нескольких недель.

Причины развития гипогликемии подразделяются на две группы в зависимости от того, возникает ли она на фоне голодания (гипогликемия голодания) или провоцируется каким-либо специфическим стимулом, в том числе приемом пищи (реактивная гипогликемия). Причины возникновения гипогликемий голодания включают инсулин-секретирующие опухоли (инсулиномы) и некоторые другие опухоли, вырабатывающие инсулиноподобные вещества, недостаточность функции

гипофиза и надпочечников, тяжелые заболевания печени и болезни накопления гликогена, в особенности I типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы). За исключением случаев инсулином, клинические проявления гипогликемии редко являются единственными симптомами вышеперечисленных заболеваний. Диагноз инсулиномы ставится на основании обнаружения неадекватно высоких концентраций инсулина (и С-пептида) в крови на фоне гипогликемии. Это часто удается выявить утром натощак, при необходимости можно дополнительно использовать физическую нагрузку как провоцирующий фактор. Провокационные пробы со стимуляцией секреции инсулина редко показаны пациентам с инсулиномой.

Реактивная гипогликемия может вызываться некоторыми лекарственными препаратами. У большинства пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом время от времени возникают гипогликемические эпизоды, связанные с большим интервалом между введением инсулина и приемом пищи, с введением слишком большой дозы инсулина или выполнением непривычной физической нагрузки. Пероральные гипогликемические средства, например препараты сульфонилмочевины, также могут вызывать гипогликемию. Чаще это наблюдается у пациентов, принимающих препараты пролонгированного действия, особенно у пожилых людей, у которых может быть нарушена способность их метаболизировать или экскретировать.

После операций на желудке быстрое прохождение пищи в тонкий кишечник может вызвать избыточную секрецию инсулина и привести к развитию гипогликемии. Такая гипогликемия после приема пищи может иногда возникать и у здоровых людей. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы и галактоземией гипогликемия развивается после употребления в пищу соответственно фруктозы и галактозы.

Гипогликемия может также возникать после приема алкоголя; описано несколько различных клинических синдромов гипогликемии, связанной с приемом алкоголя. Алкоголь потенцирует развитие гипогликемии, индуцированной инсулином и лекарственными препаратами, и может усиливать существующую тенденцию к развитию реактивной гипогликемии после приема пищи. Гипогликемия, которая развивается спустя 12-24 ч после приема алкоголя, особенно у лиц, хронически употребляющих алкоголь, отчасти обусловлена нарушением глюконеогенеза, но важную

роль в ее возникновении играют поражение печени, плохое питание и истощение запасов гликогена в печени.

Гипогликемия часто возникает у новорожденных с малой для срока гестации массой; риск ее возникновения велик также у детей, родившихся у матерей-диабетиков. Помимо описанных состояний, у детей встречается состояние, известное как кетотическая гипогликемия. Это заболевание неизвестной этиологии, при котором имеет место недостаток субстратов для глюконеогенеза.

Возникшая остро гипогликемия вызывает ряд клинических симптомов, обусловленных увеличением активности симпатической нервной системы (потливость, тахикардия) и уменьшением доставки питательных веществ в центральную нервную систему (парестезии, судороги, кома). Обычно эти симптомы быстро купируются введением глюкозы. У пациентов с хронической гипогликемией, например при инсулиноме, развиваются расстройства поведения или психоз, а острые проявления гипогликемии могут отсутствовать.

Введение

Кальций является самым распространенным элементом в теле человека. Организм взрослого человека содержит приблизительно 25 000 ммоль (1 кг) кальция, из которых 99 % входят в состав

скелета. Внеклеточная жидкость содержит только 22,5 ммоль кальция, из которых примерно 9 ммоль находятся в плазме крови (рис. 12.1). Костная ткань не является инертной в метаболическом отношении, между ней и внеклеточной жидкостью происходит интенсивный обмен кальцием, скорость которого

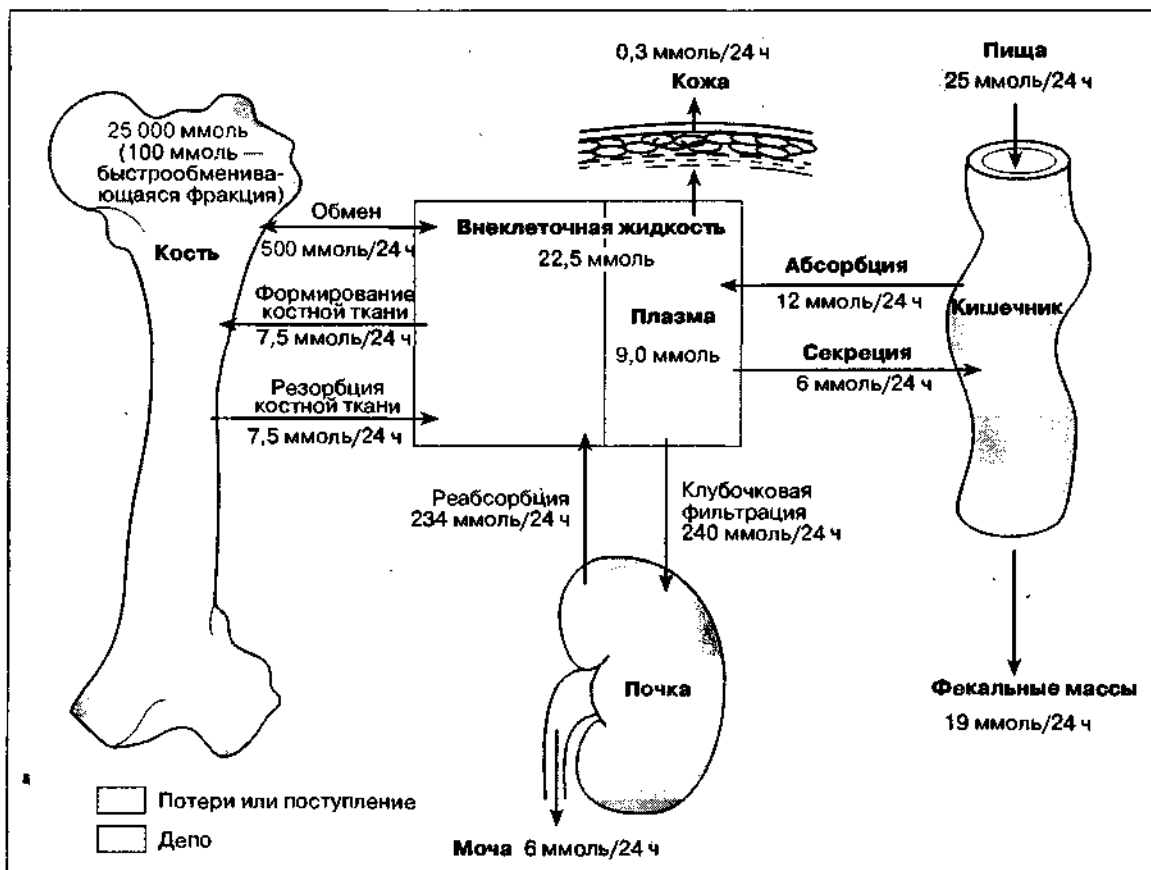


Рис. 12.1. Обмен кальция в организме

Таблица 12-1. Функции кальция

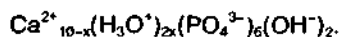
Функция	Пример
Структурная	Кости, зубы
Нейромышечная	Контроль возбудимости Выделение нейротрансмиттеров Инициация мышечного сокращения
Ферментативная	Кофермент факторов свертывания крови
Сигнальная	Внутриклеточный вторичный мессенджер

составляет приблизительно 500 ммоль/24 ч. Приблизительно 7,5 ммоль/24 ч кальция перемещается между стабильным пулом и внеклеточной жидкостью в процессе костного ремоделирования. В почечных клубочках происходит фильтрация ионов кальция (240 ммоль/24 ч), большая часть которых затем реабсорбируется в почечных канальцах. Выделение кальция почками в норме колеблется от 2,5 до 7,5 ммоль/24 ч, а облигатная экскреция составляет 2,5 ммоль/24 ч. Поскольку из организма кальций выводится также с фекальными массами, то минимальные потребности в его поступлении с пищей составляют примерно 12,5 ммоль, увеличиваясь в периоды роста, беременности и лактации. Кальций, входящий в состав секретов желудочно-кишечного тракта, частично реабсорбируется вместе с пищевым кальцием. Поскольку экстраклеточный пул кальция в течение суток обновляется приблизительно 33 раза, проходя через почки, кишечник и кости, то даже небольшое изменение любого из этих потоков окажет существенное влияние на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости, включая и плазму.

В организме человека кальций выполняет многие важные функции (табл. 12-1). Влияние кальция на нервно-мышечную активность имеет особое значение в симптоматике гипо- и гиперкальциемии.

Кость

Кость состоит из остеоида, коллагенового органического матрикса с отложениями комплексных неорганических гидратированных солей кальция, известных как гидроксиапатиты. Их общая формула может быть представлена в следующем виде:



Даже после того как рост организма заканчивается, кости сохраняют биологическую активность. Происходит постоянное обновление костной ткани — резорбция кости (опосредованная остеокластами) сменяется образованием новой костной ткани при участии остеобластов. Возможно, что данный процесс регулируется местной продукцией цитокинов, однако в целом механизм контроля пока малопонятен. Формирование кости связано с синтезом остеоида и наличием достаточных количеств кальция и фосфата для закладки гидроксиапатита. Для этого процесса необходима секретируемая остеобластами щелочная фосфатаза, которая, по-видимому, отщепляет фосфат от пиррофосфата. Кости служат в организме основным депо кальция и фосфата и, в меньшей степени, магния и натрия.

Кальций плазмы

В плазме кальций представлен тремя формами (рис. 12.2): 1) связанный с белками (в основном с альбумином); 2) в комплексе с фосфатом и цитратом; 3) в виде свободных ионов. Физиологически активной формой является только последняя, и именно концентрация ионов кальция поддерживается механизмами гомеостаза.

При алкалозе ионы водорода диссоциируют из молекулы альбумина, что приводит к увеличению связывания кальция альбумином и снижению концентрации ионов кальция. Это, в свою очередь, может вызвать клинические симптомы гипокальциемии, несмотря на неизменную концентрацию общего кальция в плазме. Обратная картина, связанная с увеличением концентрации ионов кальция в плазме, отмечается при остром ацидозе.

Методы измерения концентрации общего кальция в плазме являются наиболее используемыми, хотя содержание ионизированного кальция может быть измерено с помощью ион-селективных электродов. Между тем пока не продемонстрировано явных преимуществ измерения концентрации ионов кальция (по сравнению с общим) для лечения большинства заболеваний, связанных с нарушениями кальциевого метаболизма. Несомненным преимуществом измерения ионизированного кальция является быстрое получение результата. Именно поэтому при некоторых обстоятельствах, например при переливании крови или хирургических вмешательствах с созданием экстракорпоральных путей, данное преимущество может быть использовано

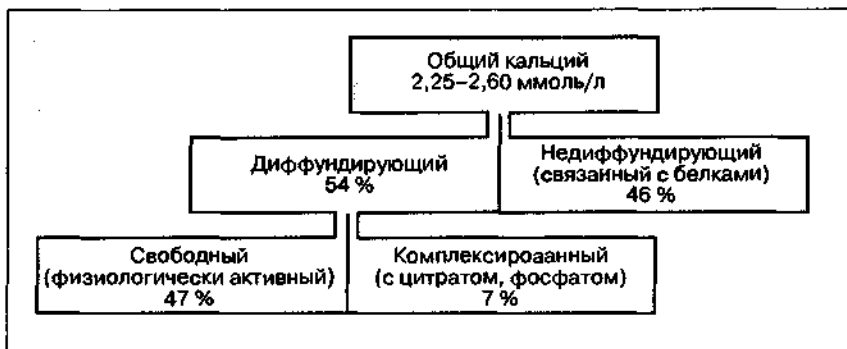


Рис. 12.2. Распределение кальция в плазме крови. Приблизительно 80 % связанного с белками кальция находится в комплексе с альбумином, остальной связан с γ -глобулинами

для регуляции быстро меняющейся концентрации кальция.

Изменения концентрации альбумина в плазме оказывают влияние на содержание общего кальция независимо от концентрации его ионов, что может приводить к ошибкам в трактовке результатов как при гипо-, так и при гиперпротеинемии. Для расчета предполагаемой концентрации общего кальция могут быть использованы различные формулы, при условии что концентрация альбумина находится в пределах нормы. Одна из широко используемых формул приведена в табл. 12-2, однако такие "скорректированные" концентрации кальция следует интерпретировать с осторожностью, особенно при отклонениях в концентрации ионов водорода в крови. Приведенный случай является еще одним примером, когда измерение ионизированного кальция является предпочтительным. При заборе крови для определения содержания кальция следует избегать венозного застоя, поскольку данная ситуация сопровождается выраженной гиперпротеинемией, а следовательно, и гиперкальциемией. Например, не следует использовать жгут. Глобулины, хотя и в меньшей, чем альбумин, степени, связывают кальций; поэтому у больных с миеломой увеличение содержания γ -глобулина может сопровождать-

ся повышением концентрации общего кальция в плазме. Однако при миеломе гиперкальциемия обусловлена преимущественно возросшей концентрацией ионизированного кальция в результате секреции опухолевыми клетками субстанций, вызывающих мобилизацию кальция.

Гормоны, регулирующие обмен кальция

Концентрация кальция в тканевых жидкостях обычно поддерживается в узких пределах с помощью контролирующей системы, в состав которой входят два гормона: паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитриол (1,25-дигидроксиколекальциферол). Эти же гормоны регулируют концентрацию неорганического фосфата в тканевых жидкостях организма. Вероятно, роль кальцитонина в гомеостазе кальция невелика.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон — полипептид, состоящий из 84 аминокислот; синтезируется, как и большинство других гормонов, в виде более крупного пред-

Таблица 12-2. Вычисление "скорректированной" концентрации общего кальция в плазме при изменениях концентрации альбумина

Обозначения: концентрация альбумина — [альб] г/л, измеренный общий кальций — [Ca] ммоль/л
 для [альб] < 40, скорректированный кальций = [Ca] + 0,02 × {40 - [альб]} ммоль/л
 для [альб] > 45, скорректированный кальций = [Ca] - 0,02 × {[альб] - 45} ммоль/л
 например, [Ca] = 1,82 ммоль/л
 [альб] = 28 г/л
 "скорректированный" кальций = 2,06 ммоль/л

шественника, препроПТГ (115 аминокислот). Две аминокислотные цепи отщепляются до момента секреции; удаление 25 аминокислот приводит к образованию проПТГ, а при последующем отщеплении 6 аминокислот формируется ПТГ. Предполагают, что упомянутые выше две аминокислотные последовательности участвуют во внутриклеточном транспорте гормона. Биологическая активность молекулы ПТГ связана с N-терминальной 1–34-аминокислотной последовательностью. Гормон секретируется околотитовидными железами в ответ на снижение концентрации ионов кальция в плазме. Гиперкальциемия подавляет секрецию ПТГ, тогда как кальцитриол (см. далее) подавляет синтез гормона. Действие паратиреоидного гормона направлено на повышение содержания кальция и снижение содержания фосфата в плазме (табл. 12-3).

Помимо того, что ПТГ усиливает обратное всасывание кальция в почечных канальцах, под его влиянием происходит высвобождение кальция из костной ткани и увеличение, таким образом, количества кальция, фильтруемого в почечных клубочках. Однако ПТГ увеличивает также реабсорбируемую фракцию профильтрованного кальция, и общий эффект паратиреоидного гормона заключается в увеличении концентрации кальция в плазме.

Несмотря на важное значение ПТГ в контроле экскреции фосфатов, изменения в их концентрации непосредственно не влияют на секрецию гормона. Умеренная гипомagneмия стимулирует, а более сильная подавляет высвобождение ПТГ, поскольку секреция ПТГ является магнийзависимым процессом.

Период полусуществования интактного гормона в крови составляет только 3–4 мин. Гормон быстро метаболизируется в печени и почках, под-

вергаясь расщеплению в области 33–37-го аминокислотных остатков и еще где-то. Это приводит к тому, что в крови вместе с интактными молекулами гормона присутствуют различные его фрагменты: N-терминальный фрагмент с таким же, как у интактного гормона, периодом полусуществования, C-терминальный фрагмент (период полусуществования 2–3 ч) и другие (рис. 12.3). Применявшийся ранее иммунологический анализ ПТГ страдал отсутствием специфичности по отношению к биологически активным фрагментам. Современные иммунологические методы измеряют только интактный ПТГ, что позволяет надежно характеризовать паратиреоидный гормональный статус больного.

Кальцитриол

Этот гормон образуется из витамина D при последовательном гидроксилировании в печени (25-гидроксилирование) и почках (1 α -гидроксилирование). Гидроксилирование в печени не подчинено контролю по механизму обратной связи, тогда как в почке этот процесс строго регулируется (рис. 12.4). Когда подавляется 1 α -гидроксилирование 25-дигидроксиголекальциферола, то усиливается 24-гидроксилирование. Продуктом этой реакции является 24,25-дигидроксиголекальциферол, физиологическая функция которого пока не ясна. Кальциферол и его метаболит претерпевают дальнейшие изменения в почке, физиологически неактивных продуктов.

Основные функции кальцитриола представлены на рис. 12.4. В кишечнике гормон стимулирует абсорбцию кальция и фосфатов, поступающих с пищей. Этот процесс включает также синтез в энтеро-

Таблица 12-3. Действие паратиреоидного гормона

Орган-мишень	Действие	Результат
Кость	Быстрое высвобождение кальция ↑ Остеокластная резорбция	↑ [Ca ²⁺] в плазме
Почка	↑ Реабсорбция кальция ↑ Реабсорбция фосфата ↓ 1 α -Гидроксилирование 25-гидроксиголекальциферола ↓ Реабсорбция бикарбонатов	↑ [Ca ²⁺] в плазме ↓ [Pi] в плазме ↑ Абсорбция кальция и фосфата из кишечника Ацидоз

Примечание. В костной ткани ПТГ вызывает быстрое высвобождение кальция во внеклеточную тканевую жидкость (при участии остеоцитов); кальцитриол оказывает факультативное действие на этот процесс. ПТГ стимулирует резорбцию кости остеокластами. Хотя гормон увеличивает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, существенно возрастает количество фильтрующегося кальция в результате гиперкальциемии. Обычно наблюдается гиперкальциурия. При нормальной функции почек фосфатурическое действие ПТГ приводит к гипофосфатемии.

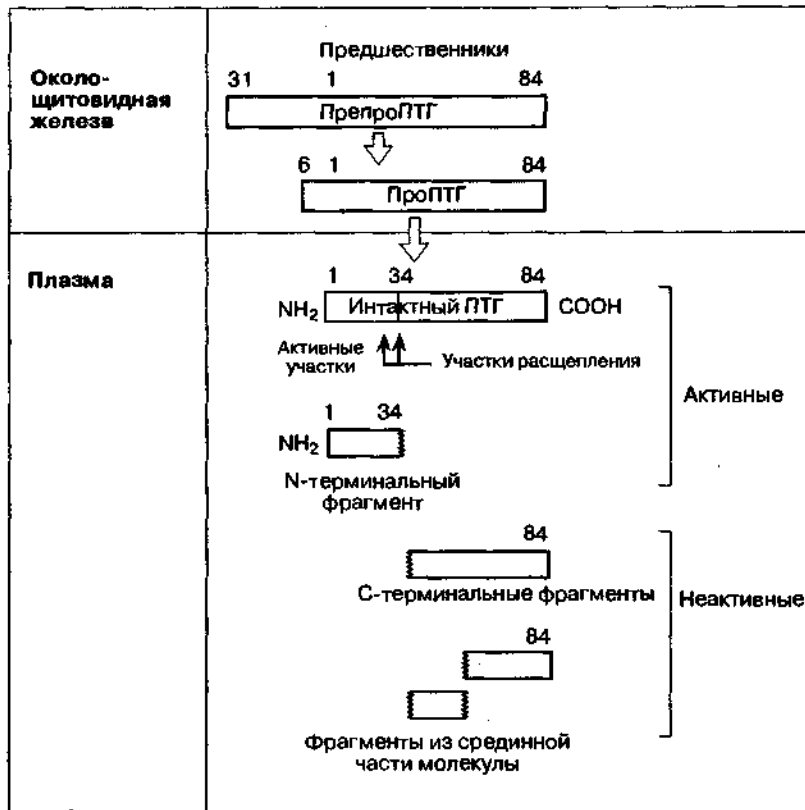


Рис. 12.3. Паратиреоидный гормон: предшественники и продукты расщепления

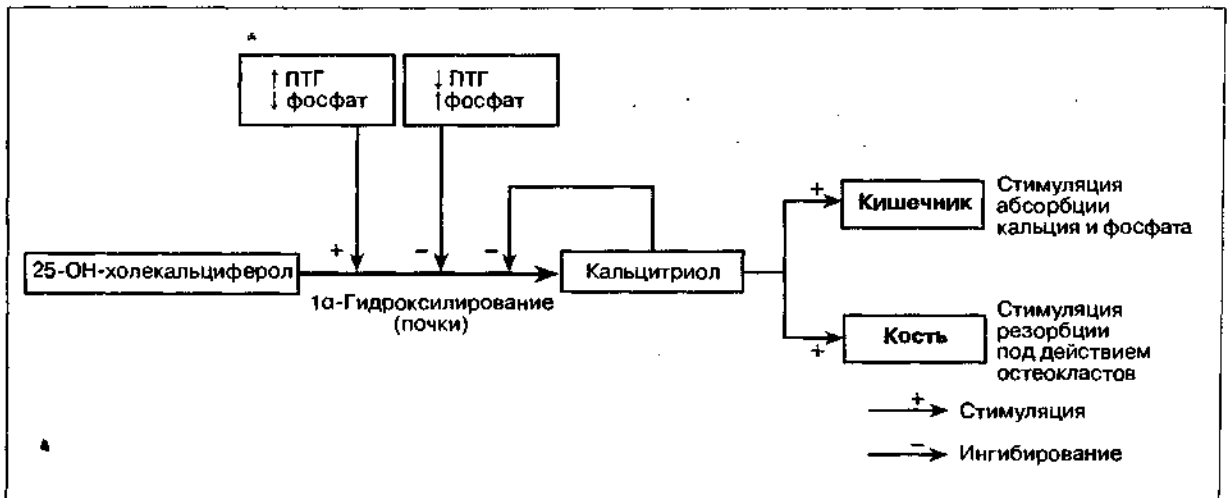


Рис. 12.4. Кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол): основные функции и контроль синтеза гормона в почках. Кальцитриол увеличивает внеклеточные концентрации кальция и фосфата. Другие гормоны — гормон роста, пролактин и эстрогены — дают более длительный стимулирующий эффект на синтез кальцитриола

цитах кальцийсвязывающего белка (кальбиндин D) — одного из широко представленной в разных тканях группы белков, взаимодействующих с кальцием. В костях кальцитриол способствует минерализации главным образом непрямым путем, поддерживая концентрации кальция и фосфата во внеклеточной жидкости. Связывание кальцитриола остеобластами приводит к увеличению продукции щелочной фосфатазы и кальцийсвязывающего белка, остеокальцина, точная функция которого пока не ясна. В высоких концентрациях кальцитриол стимулирует резорбцию костной ткани остеокластами, результатом чего является поступление кальция и фосфатов во внеклеточную жидкость. В почках кальцитриол ингибирует свой собственный синтез. Он дает незначительный стимулирующий эффект на реабсорбцию кальция, действуя вместе с ПТГ.

Поскольку во многих тканях имеются рецепторы к кальцитриолу, это предполагает наличие у гормона дополнительных функций, кроме его роли в гомеостазе кальция. Так, было показано его влияние на клеточную дифференцировку в нормальных и опухолевых тканях; он также стимулирует выработку некоторых цитокинов, что предполагает его участие в иммуномодуляции.

Кальцитонин

Экспериментально доказано, что данный полипептидный гормон, синтезируемый С-клетками щитовидной железы, подавляет активность остеокластов, однако физиологическое значение этого явления пока неизвестно. У больных с тотальной тиреоидэктомией не формируется клинический синдром, который можно было бы приписать недостаточности кальцитонина. Помимо этого, гомеостаз кальция поддерживается у больных с медулярной карциномой щитовидной железы, опухолевые клетки которой секретируют большие количества кальцитонина. В период беременности и лактации концентрация кальцитонина в плазме, так же как и кальцитриола, возрастает. Кальцитонин может блокировать действие кальцитриола на костную ткань, приводя к увеличению поступления кальция из кишечника без его потери из кости.

Кальцитонин обнаружен во многих других тканях, в частности в кишечнике и центральной нервной системе, где он, видимо, выполняет роль нейротрансмиттера. В некоторых тканях мРНК кальцитонина транслируется в пептиды, отличные от данного гормона (пептиды, родственные по гену кальцитонину), функция которых пока не выяснена.

Гомеостаз кальция и фосфата

Ответ организма на не связанное с нарушением гомеостаза снижение концентрации кальция в плазме представлен на рис. 12.5. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ и таким образом увеличивает продукцию кальцитриола. Возрастает поступление кальция и фосфата из кишечника и мобилизация их из костей. Поскольку ПТГ оказывает фосфатурическое действие, избыток фосфатов экскретируется с мочой, но реабсорбция кальция в почечных канальцах повышается, часть мобилизованного кальция задерживается и концентрация его в плазме возрастает до нормальных значений.

При гипофосфатемии (рис. 12.6) усиливается секреция только кальцитриола, но не ПТГ. Любое увеличение под действием кальцитриола концентрации кальция в плазме подавляет секрецию ПТГ. При гипофосфатемии стимулируется абсорбция кальция и фосфата в кишечнике. Кальцитриол по сравнению с ПТГ дает гораздо меньший эффект на почечную реабсорбцию кальция, поэтому, при отсутствии ПТГ, избыток поступившего из кишечника кальция выводится с мочой. Результатом данных процессов является восстановление нормальной концентрации фосфата в плазме, независимо от концентрации кальция.

Нарушения метаболизма кальция, фосфата и магния

Гиперкальциемия

Причины гиперкальциемии перечислены в табл. 12-4. два состояния ответственны за 90 % случаев гиперкальциемии — это гиперпаратиреоз и злокачественные опухоли. Данное состояние может быть обнаружено при исследовании заболевания, возможным осложнением которого является гиперкальциемия; при анализе клинических симптомов, предполагающих гиперкальциемию (см. табл. 12-4). Однако часто гиперкальциемия клинически не проявляется и обнаруживается случайно при определении "биохимического профиля".

Злокачественные заболевания

Злокачественные новообразования часто становятся причинами гиперкальциемии, особенно у госпитальных больных. При этом метастазы в кости могут быть как выражены, так и нет. Клинические

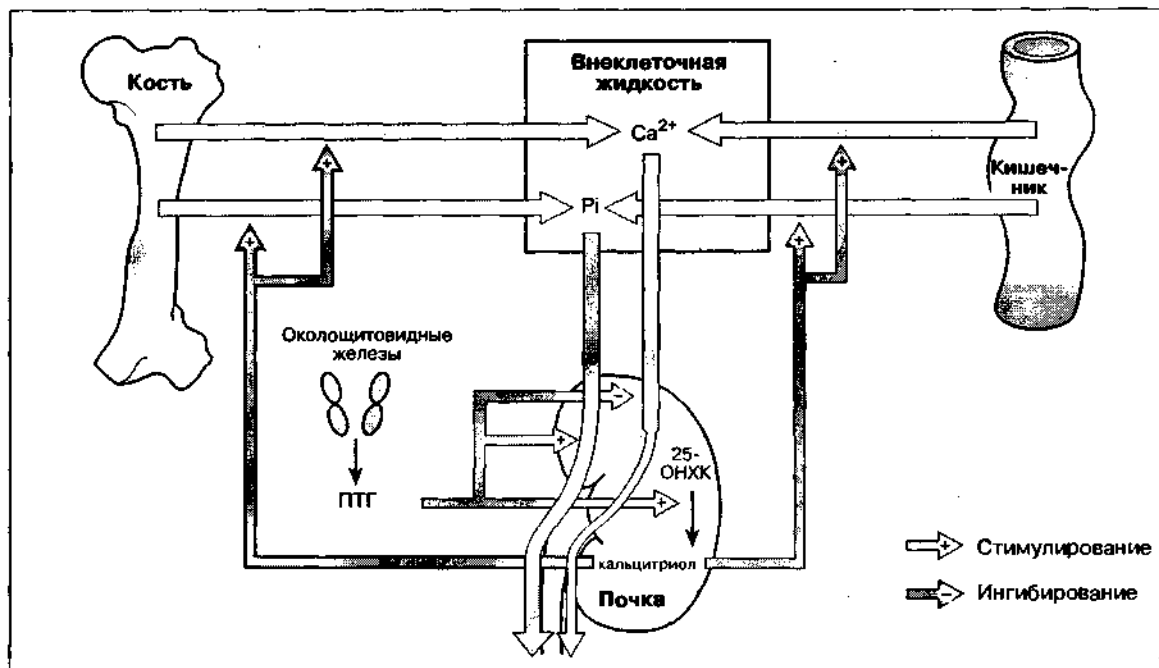


Рис. 12.5. Гомеостатический ответ на гипокальциемию. Гипокальциемию стимулирует секрецию ПТГ, что, в свою очередь, дает стимулирующий эффект на синтез кальцитриола. Совместное действие обоих гормонов восстанавливает концентрацию кальция в плазме до нормальных значений, независимо от концентрации фосфата (25-ОНХК – 25-гидроксиголекальциферол)

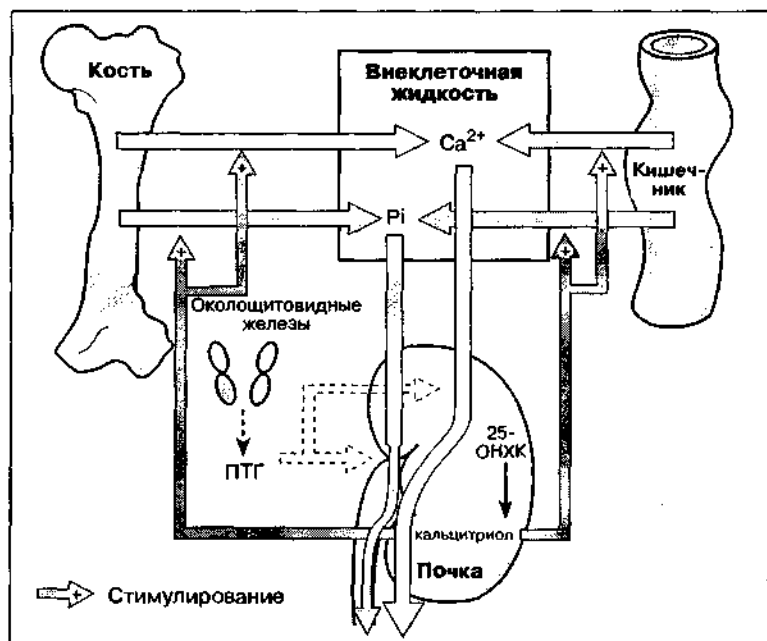


Рис. 12.6. Гомеостатический ответ на гипофосфатемию. При отсутствии ПТГ (на его секрецию фосфаты не оказывают влияния) увеличение продукции кальцитриола вследствие стимуляции 1α -гидроксилазы приводит к повышению концентрации фосфата в плазме, независимо от концентрации кальция

Таблица 12-4. Причины и клинические симптомы гиперкальциемии

Причины	Клинические симптомы
Наиболее распространенные Злокачественная опухоль с метастазами в кости или без них Первичный гиперпаратиреоз	Слабость, утомляемость, снижение массы тела и мышечная слабость Психические изменения (ухудшение концентрации, сонливость, изменения личности, кома)
Менее распространенные Тиреотоксикоз Интоксикация витамином D Диуретики, содержащие тиазид Саркоидоз Идиопатическая гипокальциурическая гиперкальциемия Трансплантация почки (третичный гиперпаратиреоз)	Отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запоры Боли в брюшной полости (изредка язва желудка и панкреатит) Полиурия, дегидратация и почечная недостаточность Почечные конкременты и нефрокальциноз (связанный преимущественно с первичным гиперпаратиреозом)
Редко встречающиеся Синдром пищевой гиперкальциемии Лечение препаратами лития Туберкулез Иммобилизация (особенно при болезни Педжета) Акромегалия Недостаточность надпочечников Идиопатическая гиперкальциемия в раннем детском возрасте Диуретическая фаза острой почечной недостаточности	Короткий интервал QT на ЭКГ Аритмии Кальциноз роговицы и сосудов Могут наблюдаться клинические симптомы основного заболевания, такие как боли в костях при злокачественном заболевании и гиперпаратиреозе

Примечание. Умеренная гиперкалиемия часто бессимптомна.

симптомы обусловлены как онкологическим заболеванием, так и гиперкальциемией.

Гиперкальциемия при отсутствии метастазирования обсуждается на с. 315; при большинстве плотных опухолей гиперкальциемия является результатом секреции опухолевыми клетками пептидов, сходных с ПТГ. Эти пептиды имеют гомологичную N-концевую последовательность аминокислот с ПТГ. Они действуют как ростовые факторы у плода и не обнаруживаются у взрослых в значительном количестве, кроме как в ткани молочной железы в период лактации. Пептиды секретируются с молоком, но их значение как компонентов молока остается неизвестным. У больных с метастазами в кости часто отсутствует зависимость между степенью метастазирования и тяжестью гиперкальциемии, что предполагает участие гуморальных факторов в патогенезе гиперкальциемии, независимо от наличия костных метастазов. К таким гуморальным факторам относятся трансформирующие факторы роста, простагландины и, особенно, остеокластактивирующие цитокины при злокачественных заболеваниях крови (см. "История болезни 13.1").

Первичный гиперпаратиреоз

Распространенность этого заболевания составляет один случай на тысячу человек. Гиперпаратиреоз

может развиваться в любом возрасте, поражая и женщин, и мужчин, однако наиболее часто отмечается у женщин в постменопаузальном периоде. Причиной заболевания обычно является аденома околощитовидной железы, реже — диффузная гиперплазия желез и только в отдельных случаях — карцинома паращитовидной железы. Аденомы могут быть множественными и иногда носить семейный характер; могут возникать при синдроме множественной эндокринной неоплазии.

История болезни 12.1

Женщина, 51 год, была обследована после двух приступов мочеточниковых коликов; на рентгенограмме выявлены кальцийсодержащие конкременты. Больная также жаловалась на запоры, хотя перистальтика кишечника была в норме. Иных нарушений при физикальном обследовании не обнаружено.

Лабораторные данные

Сыворотка: кальций	2,95 ммоль/л
фосфат	0,70 ммоль/л
общий CO ₂	19 ммоль/л
иммунореактивный ПТГ (определение интактного гормона) (пределы нормы 10–65 нг/л)	150 нг/л

мочевина, альбумин и ЩФ сыворотки	Без изменений
Рентгенограммы костей	В пределах нормы

Комментарии

Гиперпаратиреоз может иметь множество клинических проявлений (табл. 12-4), включая почечные и мочеточниковые колики, вызванные конкрементами, образование которых является признаком гиперкальциурии. Только приблизительно 10 % пациентов при обращении к врачу имеют клинические симптомы заболевания костной системы, рентгенологическое и биохимическое обследование выявляет нарушения более чем у 20 % пациентов. Во многих случаях гипертиреоз протекает бессимптомно и обнаруживается по результатам биохимического скрининга. Гиперпаратиреоз следует считать наиболее частой причиной асимптомной гиперкальциемии.

Концентрация кальция в плазме оказывается почти всегда повышенной, за исключением случаев с сопутствующей почечной недостаточностью, дефицитом витамина D или гипотиреозом, когда содержание кальция повышается скачкообразно. Фосфатурическое действие ПТГ приводит к гипофосфатемии, но не всегда — концентрация фосфата в плазме может быть нормальной или повышенной, особенно при нарушении функции почек. Активность щелочной фосфатазы в плазме возрастает только у 20–30 % больных. Гиперкальциурия является отражением гиперкальциемии и диагностически значимым признаком не служит.

Концентрация ПТГ в плазме (только интактный гормон) обычно увеличена, но может соответствовать верхней границе нормы. Результаты измерения ПТГ следует соотносить с концентрацией кальция в плазме. Если содержание кальция повышено, но причина не связана с действием ПТГ, то активность околощитовидных желез угнетена. Хотя секреция ПТГ в данной ситуации полностью не прекращается, обнаружить гормон в плазме практически не удается.

Гиперпаратиреоз предполагает хирургическое лечение. Хотя больные с умеренной (< 3 ммоль/л) бессимптомной гиперкальциемией могут оставаться здоровыми многие годы и без операции, они составляют группу повышенного риска развития остеопороза и почечной недостаточности и должны регулярно обследоваться. Для предупреждения образования камней в почках необходимо обеспечить поступление в организм больших количеств жидкости. Аденомы околощитовидной железы обычно мелкие и редко обнаруживаются при пальпации.

При наличии технических средств, позволяющих получать изображение железы, локализация опухоли может быть выявлена до операции, но визуализирующие методы применяют обычно у пациентов, ранее перенесших операцию на шее, поскольку у них нарушены естественные анатомические взаимоотношения. Наиболее часто проводят сканирование с ^{99m}Tc-сестамби.

Вторичная и третичная гиперкальциемия

Концентрация ПТГ в плазме может возрастать у больных с хроническим заболеванием почек и недостаточностью витамина D. Оба состояния сопровождаются снижением синтеза кальцитриола и развитием гипокальциемии, а соответствующий физиологический ответ выражается увеличением секреции ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). Усиление секреции ПТГ не приводит к нормализации концентрации кальция в плазме, поскольку при недостаточном содержании кальцитриола не происходит мобилизации кальция из костной ткани под влиянием ПТГ. Иногда на конечной стадии почечной недостаточности возникает гиперкальциемия вследствие автономной секреции ПТГ, развивающейся в ответ на продолжительную стимуляцию гипокальциемией. Сходная гиперкальциемия может проявиться у пациента, перенесшего трансплантацию почки и восстанавливающего способность к нормальному метаболизму витамина D. Это состояние называется третичным гиперпаратиреозом.

Гормон околощитовидной железы частично метаболизируется и экскретируется почками. Повышенная концентрация ПТГ в плазме при почечной недостаточности отражает как нарушение указанных процессов в почке, так и усиление секреции гормона. Избыточный ПТГ состоит из С-терминальных фрагментов, которые неактивны в поддержании гомеостаза кальция. Измерение содержания ПТГ особенно важно для мониторинга пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Другие причины гиперкальциемии

Гиперкальциемия чаще всего сопровождается злокачественными заболеваниями и гиперпаратиреозом, но встречается и при других состояниях. Иногда она наблюдается у пациентов с тиреотоксикозом. Несмотря на то что гормоны щитовидной железы не играют специфической роли в гомеостазе кальция, гиперкальциемия может быть вызвана увеличенной активностью остеокластов, сопровождающей

данное заболевание. Сопутствующий тиреотоксикоз может провоцировать симптоматическую гиперкальциемию у пациентов с легкой субклинической формой гиперпаратиреоза. Тиреотоксикоз может также вызывать остеопороз (с. 275).

Избыточное поступление в организм витамина D само по себе редко становится причиной гиперкальциемии, но его 1-гидроксилированные производные (кальцитриол, альфа-кальцидол) — сильнодействующие субстанции и могут вызывать гиперкальциемию. Поэтому рекомендуется регулярно измерять концентрацию кальция в плазме у больных, принимающих указанные препараты.

При молочно-щелочном синдроме гиперкальциемия обусловлена употреблением молока и антацидных препаратов для регулирования диспептических явлений. В патогенезе гиперкальциемии важное значение имеет употребление щелочей. Предполагается, что щелочи снижают экскрецию кальция почками, хотя точный механизм неизвестен. Данный синдром отмечается нечасто, однако вероятность его проявления возрастает на фоне лечения и профилактики язвенной болезни препаратами, снижающими секрецию кислоты в желудке. Следует также помнить, что сама диспепсия может быть признаком гиперпаратиреоза, поскольку кальций стимулирует секрецию гастринов. В отдельных случаях аденома околощитовидной железы сопровождается развитием опухолей, секретирующих гастрин (множественная эндокринная неоплазия, тип 1).

Тиазидсодержащие диуретики часто становятся причиной умеренной гиперкальциемии из-за воздействия на экскрецию кальция почками. Длительный прием препаратов лития может вызвать усиление секреции ПТГ и в отдельных случаях стать причиной гиперкальциемии. Приблизительно у 10 % больных саркоидозом развивается гиперкальциемия в результате 1-гидроксилирования макрофагами 25-гидроксиголекальциферола в саркоидных гранулемах. По аналогичной причине гиперкальциемия может также осложнять течение других гранулематозных заболеваний (например, туберкулеза). Гиперкальциемия очень редко возникает при острой недостаточности надпочечников, вероятно вследствие неожиданного падения концентрации кортизола.

В период иммобилизации снижаются стимулы к формированию костной ткани, а продолжающаяся резорбция (как составная часть физиологической перестройки костей) приводит к гиперкальциурии. Гиперкальциемия обычно развивается

только у тех пациентов, у которых до иммобилизации отмечался ускоренный метаболизм костной ткани, например при половом созревании или болезни Педжета.

Причина семейной гипокальцийурической гиперкальциемии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу, до настоящего времени неясна. Хроническая гиперкальциемия развивается еще в детстве, но протекает бессимптомно. В отдельных случаях может присутствовать гипофосфатемия, содержание ПТГ обычно бывает нормальным или слегка увеличенным. Диагноз может быть поставлен только при сохранении гиперкальциемии после паратиреоидэктомии, но может быть предсказан на основании низкой скорости выведения кальция с мочой (обычно $< 6,25$ ммоль/24 ч) у пациента с гиперкальциемией, или по наличию гиперкальциемии у малолетнего ребенка.

Причина идиопатической гиперкальциемии в раннем детском возрасте не установлена. Заболевание сопровождается надклапанным стенозом аорты и так называемым "лицом эльфа".

Обследование

Способ исследования гиперкальциемии зависит от клинической ситуации. У госпитальных больных причиной гиперкальциемии являются чаще злокачественные заболевания, чем гиперпаратиреоз; у больных с бессимптомным течением наблюдается обратная ситуация. У любого пациента могут присутствовать клинические признаки основного (причинного) нарушения. Значение концентрации фосфата в плазме как дифференциального показателя ограничено: будучи низкой у больных с неосложненным течением первичного гиперпаратиреоза, она также снижена при гиперкальциемии у онкологических больных и может возрасти при любом состоянии, связанном с почечной недостаточностью. Активность щелочной фосфатазы в плазме может увеличиваться при любом заболевании, но чаще при наличии злокачественных новообразований.

Рентгенологическое обследование может выявить характерную для гиперпаратиреоза поднадкостничную реабсорбцию кости и редко встречающиеся кисты костной ткани (их отсутствие не исключает диагноз). На рентгенограммах часто, но не всегда обнаруживаются первичный рак легкого или метастазы в кости, другие опухоли выявляются реже.

Важным является измерение содержания интактного ПТГ. Даже в тех случаях, когда причиной гиперкальциемии является установленное онколо-

гическое или иное заболевание, гиперпаратиреоз достаточно часто развивается как сопутствующее патологическое состояние. Измерение экскреции кальция с мочой диагностической ценностью не обладает, за исключением постановки диагноза семейной гипокальцийурической гиперкальциемии.

При исключении гиперпаратиреоза и злокачественного заболевания для определения направления дальнейших исследований следует еще раз вернуться к анализу истории болезни, обратив внимание на лекарственные препараты и симптомы стойкий, которые могут быть связаны с гиперкальциемией.

История болезни 12.2

У мужчины, 38 лет, во время отдыха в Испании развились жажда и полиурия без каких-либо иных симптомов. Вернувшись домой, он проконсультировался у семейного врача. Анализ мочи глюкозурии не выявил.

Лабораторные данные

Сыворотка:	кальций	3,24 ммоль/л
	фосфат	1,20 ммоль/л
	щелочная фосфатаза	90 МЕ/л
	мочевина	10,0 ммоль/л
	креатинин	150 мкмоль/л

Пациент был госпитализирован для обследования. Ранее он чувствовал себя хорошо, если не считать боли в суставах и болезненной сыпи на ногах несколько месяцев назад, которые исчезли без терапевтического вмешательства. На рентгенограмме грудной клетки, кроме затенения в области ворот, никаких отклонений не отмечено. Не выявлено никаких изменений и на рентгенограммах костей. Поскольку у пациента наблюдалось небольшое обезвоживание, было назначено внутривенное введение физиологического раствора. Несмотря на хороший диурез, содержание кальция в сыворотке не менялось. После проведения 7-дневного курса лечения гидрокортизоном (40 мг 3 раза в день) концентрация кальция в сыворотке снизилась до 2,80 ммоль/л. К этому времени стали известны результаты определения ПТТ в пробе крови, взятой при поступлении в больницу: гормон не определялся.

Комментарии

У пациента клинические признаки острой гиперкальциемии. Причиной может быть гиперпаратиреоз, скрытое злокачественное новообразование или

некоторые другие заболевания. Учитывая имеющиеся у пациента незначительное ухудшение функции почек, нормальная концентрация фосфата в сыворотке не является показательной. Невозможность определения ПТТ предполагает угнетение функции околотитовидных желез гиперкальциемией. Выраженный ответ на введение гидрокортизона также свидетельствует против гиперпаратиреоза. При злокачественных заболеваниях изменения гиперкальциемии в ответ на воздействие стероидов непредсказуемы. Ключом к постановке диагноза служат рентгенограмма грудной клетки и данные анамнеза, предполагающие наличие у больного саркоидоза. Для данного заболевания характерна чувствительная к стероидам гиперкальциемия, которая усиливается в летнее время из-за повышенного под действием ультрафиолетовых лучей синтеза витамина D. Диагноз саркоидоза был подтвержден положительной пробой Квейма и высокой активностью ангиотензинконвертирующего фермента в сыворотке.

Лечение

По возможности необходимо устранить основную причину заболевания, но иногда сама гиперкальциемия требует быстрого лечения. При обезвоживании необходимо восполнить объем жидкости с помощью внутривенного вливания физиологического раствора. После этого можно применить фуросемид, который стимулирует диурез и подавляет реабсорбцию кальция в почечных канальцах, тем самым способствуя его экскреции. Могут быть использованы и другие препараты, например кальцитонин, бифосфонаты, кортикостероиды и митрамицин. Внутривенное введение натрия фосфата является достаточно опасным, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку может стать причиной обширного метастазирующего кальциноза. При угрожающей жизни, стойкой гиперкальциемии может потребоваться применение диализа или немедленная паратиреоидэктомия.

Гипокальциемия

Причины, вызывающие гипокальциемию, представлены в табл. 12-5. Основные из них — это дефицит или нарушение метаболизма витамина D, почечная недостаточность, гипопаратиреоз и гипомagneмия. Важность интерпретации низкой концентрации кальция в плазме в соотношении с концентрацией альбумина уже подчеркивалась. Кли-

Таблица 12-5. Причины и клинические проявления гипокальциемии

Причины	Клинические проявления
Искусственные (забор крови в пробирки, содержащие ЭДТА)	Отклонения в поведении и ступор
Недостаточность витамина D:	Онемение и парестезия
пищевая	Судороги и спазмы мышц
нарушение всасывания	Стридор гортани
неадекватное облучение ультрафиолетом	Судороги
Нарушения метаболизма витамина D:	Катаракта (хроническая гипокальциемия)
почечная недостаточность	Кальцификация базального ганглия (хроническая гипокальциемия)
лечение противосудорожными препаратами	Признак Хвостека положительный
Недостаточность 1 α -гидроксилазы	Признак Труссо положительный
Гипопаратиреоз	Удлиненный интервал QT на ЭКГ
Псевдогипопаратиреоз	
Недостаток магния	
Острый панкреатит	
Лечение метаболических заболеваний костной системы	
Гиперфосфатемия (редко)	
Неонатальная гипокальциемия	
Массивное переливание цитратной крови	

Примечание. Признак Хвостека (сокращение мышц лица при постукивании в области окончания лицевого нерва) и признак Труссо (спазм запястья при расправлении наложенной на плечо манжетки сфигмоманометра до среднего положения между систолическим и диастолическим давлением в течение 3 мин) могут оказаться положительными до появления других симптомов (скрытая тетания). Дополнительные признаки у больных с недостаточностью витамина D — миопатия и боль в костях.

нические симптомы связаны с повышенной нервной и мышечной возбудимостью (см. табл. 12-5). Умеренная гипокальциемия может быть бессимптомной, но тяжелая — это угрожающее жизни состояние.

Недостаточность витамина D

Причины данного состояния, вызывающего остеопороз у взрослых и рахит у детей, обсуждаются в гл. 21. Дефицит витамина в организме может быть следствием неадекватного эндогенного синтеза, недостаточного поступления с пищей или мальабсорбции. Какова бы ни была причина, результатом является снижение количества 25-гидроксиколекальциферола, доступного для синтеза кальцитриола, что приводит к уменьшению абсорбции в кишечнике кальция и фосфата (см. "История болезни 6.2"). Несмотря на то что гипокальциемия стимулирует 1 α -гидроксилирование 25-гидроксиколекальциферола, при сильном дефиците витамина D отсутствие субстрата будет препятствовать образованию достаточного количества кальцитриола.

Недостаток витамина D в организме приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза. В свою очередь, это снижает концентрацию фосфата в плазме, и у больных с недостаточностью витамина D отмечаются гипокальциемия, гипофосфатемия, по-

вышенная активность щелочной фосфатазы в плазме и низкая концентрация 25-гидроксиколекальциферола.

Нарушение метаболизма витамина D

Образование кальцитриола требует удовлетворительного гидроксилирования витамина D в печени и почках. Заболевания почек как причины гипокальциемии обсуждаются ниже.

Гипокальциемия и заболевания костей иногда встречаются у больных эпилепсией, получающих терапию фенобарбиталом или фенитоином. Оба препарата являются стимуляторами микросомальных гидроксилаз в гепатоцитах и, предположительно, способны изменять метаболизм витамина D в печени. По всей видимости, они также непосредственно ингибируют абсорбцию кальция в кишечнике. При некоторых формах хронического заболевания печени, прежде всего при билиарном циррозе, развиваются гипокальциемия и метаболическая болезнь костной ткани с признаками остеопороза. Патогенетические механизмы включают мальабсорбцию витамина D, снижение 25-гидроксилирования и синтеза связывающего белка плазмы.

Наследственные нарушения метаболизма витамина D обсуждаются на с. 289.

Таблица 12-6. Причины гипопаратиреоза

Врожденные (могут быть связаны с иммунологической недостаточностью)
Приобретенные
Идиопатические
Аутоиммунные (могут быть связаны с другими органоспецифическими эндокринными заболеваниями)
Оперативные вмешательства (тиреоидэктомия)
Гемохроматоз
Инfiltrативные состояния

Заболевания почек

Гипокальциемия характерна для больных с терминальной стадией заболевания почек (см. "История болезни 4.3"), хотя редко проявляется клинически. Часто она связана именно с комплексным метаболическим заболеванием костной системы, известным как почечная остеодистрофия. Подробно отклонения в метаболизме кальция и костной ткани при хронической почечной недостаточности разбираются в гл. 4.

Гипопаратиреоз

Данное заболевание может быть врожденным или приобретенным. Причины приобретенной формы приводятся в табл. 12-6. Врожденная форма может быть связана с аплазией вилочковой железы и иммунологической недостаточностью, синдромом Ди Георга.

История болезни 12.3

Женщина, 56 лет, была направлена в больницу для удаления катаракты; жалоб на самочувствие, кроме ухудшающегося зрения, не было. 20 лет назад она перенесла тиреоидэктомию по поводу мультинодулярного зоба. Проведено обычное предоперационное обследование.

Лабораторные данные

Сыворотка:	кальций	1,60 ммоль/л
	фосфат	2,53 ммоль/л
	альбумин	44 г/л
	щелочная фосфатаза	76 МЕ/л

Комментарии

Сочетание гипокальциемии, гиперфосфатемии и нормальной активности щелочной фосфатазы типично для гипопаратиреоза, вызванного, вероятно, небреж-

ным удалением желез. Отсутствие симптомов при хронической гипокальциемии является достаточно распространенным явлением. У пациентки признаки Хвостека и Труссо были положительными (см. табл. 12-5). Частым осложнением гипопаратиреоза является катаракта, вызванная, предположительно, отложением в хрусталике кальция фосфата, содержание которого в организме повышено.

Псевдогипопаратиреоз несколько напоминает гипопаратиреоз, однако концентрация ПТГ в плазме увеличена. Известны два типа псевдогипопаратиреоза, оба являются наследственными нарушениями. Действия ПТГ опосредуются образованием циклического 3,5-АМФ. При первом типе процесс активации аденилатциклазы нарушен, поэтому в ответ на связывание ПТГ с рецептором не происходит образования циклического АМФ. При втором типе циклический АМФ образуется, но реакции на него оказываются заблокированными. Два типа псевдогипопаратиреоза можно разграничить, измерив содержание циклического АМФ в моче после введения ПТГ. У здоровых и пациентов с псевдогипопаратиреозом второго типа содержание циклического АМФ возрастает, а у больных с первым типом заболевания — нет. При псевдогипопаратиреозе первого типа имеются характерные изменения скелета, включающие округлое лицо, низкий рост, укорочение IV и V пястной и плюсневой костей, а также тенденцию к экзостозам. В некоторых случаях отмечается задержка умственного развития. При псевдо-псевдогипопаратиреозе могут наблюдаться сходные отклонения в строении скелета, но концентрация кальция в плазме остается нормальной. Все эти заболевания встречаются редко.

Недостаточность магния

Поскольку магний необходим как для секреции ПТГ, так и для его действия на ткани-мишени, то дефицит этого элемента может стать причиной гипокальциемии или развития невосприимчивости организма к лечению гипокальциемии витамином D и препаратами кальция.

История болезни 12.4

У пожилой женщины, у которой отмечались снижение массы тела и нарушения всасывания, связанные с амиллоидозом тонкого кишечника, были выявлены остеомалация и гипокальциемия. При парентеральном питании, содержащем необходимые количества

кальция и витамина D, состояние гипокальциемии сохранялось.

Лабораторные данные

Магний сыворотки 0,35 ммоль/л

Комментарии

У пациентов с нарушениями всасывания часто развивается недостаточность магния. Возможно, количество магния, поступающее при парентеральном питании, оказалось недостаточным, чтобы восполнить его дефицит. При увеличении дозы магния содержание кальция в сыворотке у данной больной быстро вернулось к норме.

Панкреатит

Причины гипокальциемии при остром панкреатите обсуждаются в гл. 6.

Лечение

Пациентов с клинически выраженной гипокальциемией обычно лечат внутривенным введением глюконата кальция, которое осуществляют до исчезновения симптомов. Необходимо также устранять сопутствующий дефицит магния. Устойчивую гипокальциемию лечат с помощью солей кальция, витамина D (или его гидроксилированных производных), в ряде случаев используя в зависимости от причины обе группы препаратов.

Гиперфосфатемия

Наиболее распространенной причиной гиперфосфатемии является почечная недостаточность; другие причины представлены в табл. 12-7. Опасность возникновения гиперфосфатемии существует при

Таблица 12-7. Причины гиперфосфатемии

Почечная недостаточность
Гипопаратиреоз
Псевдогипопаратиреоз
Акромегалия
Избыточное поступление (введение) фосфата
Интоксикация витамином D
Катаболические состояния, например синдром опухлевого лизиса

Примечание. Гиперфосфатемия может развиваться *in vitro* при задержке отделения сыворотки от форменных элементов крови перед проведением анализа.

кормлении маленьких детей неразбавленным коровьим молоком. У взрослых избыточное поступление фосфата вызывает гиперфосфатемию только при его внутривенном введении, например при парентеральном питании. К гиперфосфатемии может приводить усиление катаболических процессов в тканях, например при лечении злокачественных заболеваний (особенно гематологических). Тканевой катаболизм является одной из причин гиперфосфатемии при диабетическом кетоацидозе, но эти пациенты часто страдают и почечной недостаточностью.

Гиперфосфатемия является важным клиническим проявлением, так как подавляет 1-гидроксилирование 25-гидроксикальциферола в почках: фосфат может соединиться с кальцием, приводя к метастатическим отложениям кальция в тканях и гипокальциемии.

Лечение

Лечение должно быть направлено на устранение основной причины, вызвавшей гиперфосфатемию, однако на практике наиболее эффективной терапией является назначение перорально солей алюминия, кальция или магния, связывающих фосфат в кишечнике, и предотвращение, таким образом, его всасывания.

Гипофосфатемия

Гипофосфатемия часто выявляется при биохимическом обследовании. Умеренная гипофосфатемия не влечет за собой существенных последствий, тяжелая ее форма ($< 0,3$ ммоль/л) может иметь серьезные последствия для функции всех клеток, особенно мышечных (вызывая мышечную слабость), эритроцитов и лейкоцитов, поскольку тормозит образование основных фосфатсодержащих соединений, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) и 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Хроническая гипофосфатемия приводит к рахиту и остеомаляции.

Гипофосфатемия может развиваться вследствие сниженного всасывания фосфатов в кишечнике, повышенной экскреции почками или перераспределения. Специфические причины развития гипофосфатемии перечислены в табл. 12-8. Гиперфосфатемия, сопровождающая диабетический кетоацидоз, в период выздоровления обычно сменяется гипофосфатемией, связанной с увеличенным поглощением фосфата истощенными тканями. Таким же является механизм гипофосфатемии, развивающейся у больных с нарушением питания, когда

Таблица 12-8. Причины гипофосфатемии

Недостаточность витамина D
Первичный гиперпаратиреоз
Энтеральное/парентеральное питание с неадекватным содержанием фосфата (особенно у истощенных пациентов); внутривенное введение глюкозы
Диабетический кетоацидоз (период выздоровления)
Алкогольная абстиненция (редко)
Нарушения функции почечных канальцев
Вещества, связывающие фосфаты, такие как соли алюминия и магния (редко)
Респираторный алкалоз

в организм парентерально или энтерально поступают высококалорийные нутриенты. Часто гипофосфатемия, являясь многофакторной по происхождению, отмечается в период алкогольной абстиненции. Среди причин — сниженное поступление фосфата, недостаточность магния, алкалоз и рвота.

Респираторный алкалоз может вызывать гипофосфатемию, стимулируя активность фосфофруктокиназы и образование фосфорилированных промежуточных продуктов гликолиза.

Лечение

В тех ситуациях, когда может развиваться гипофосфатемия, усилия должны быть направлены на ее предупреждение. Целесообразно энтеральное или парентеральное введение фосфата, однако следует помнить, что внутривенное введение фосфата не должно проводиться пациенту с гиперкальциемией или олигурией.

Магний

Магний является четвертым по распространенности катионом в организме. У взрослого человека его содержание составляет примерно 1000 ммоль, приблизительно половина находится в костях, а остальное распределено поровну между мышечной и другими мягкими тканями. Внеклеточная жидкость содержит только 15–29 ммоль, концентрация в плазме составляет 0,8–1,2 ммоль/л. Ежедневное потребление магния (10–12 ммоль) превышает количество, необходимое для поддержания его баланса (примерно 8 ммоль/день), а избыток выводится через почки.

Выделение магния с мочой усиливается при гиперкальциемии, гипермагниемии, увеличении объема внеклеточной жидкости и уменьшается при противоположных состояниях. На обмен магния в поч-

ках влияют различные гормоны, в том числе ПТГ и альдостерон. Влияние альдостерона, вероятно, опосредовано изменениями объема внеклеточной жидкости, в отличие от ПТГ, который непосредственно усиливает реабсорбцию магния в почечных канальцах.

Магний является кофактором 300 ферментов среди которых ферменты белкового синтеза, гликолиза, трансмембранного транспорта ионов. Комплекс магния и АТФ служит субстратом для многих АТФ-зависимых ферментов. Магний также необходим для поддержания структуры рибосом, нуклеиновых кислот и некоторых белков. Кроме того, взаимодействуя с кальцием, магний влияет на проницаемость возбудимых мембран и их электрические свойства, а снижение содержания магния во внеклеточной среде вызывает состояние гипертонической гипертонии.

Гипермагниемия

Выраженная гипермагниемия встречается редко. Магний в концентрации 2,5–5,0 ммоль/л воздействует на проводимость сердечной мышцы; очень высокие концентрации (> 7,5 ммоль/л) вызывают паралич дыхания и остановку сердца. Такая экстремальная гипермагниемия может быть вызвана только почечной недостаточностью.

Внутривенное введение кальция может дать краткосрочный защитный эффект от пагубного воздействия гипермагниемии, но при почечной недостаточности может возникнуть необходимость в проведении диализа.

Гипомагниемия

Гипомагниемия практически всегда свидетельствует о недостаточности содержания магния в организме. Результаты многочисленных обследований показали, что данное нарушение возникает значительно чаще, чем гипермагниемия, и встречается приблизительно у 10 % госпитальных больных. Причины и клинические проявления гипомагниемии представлены в табл. 12-9. Гипокальциемия, вызванная сниженной секрецией ПТГ, развивается вслед за гипомагниемией (см. "История болезни 12.4"). Могут также присутствовать гипофосфатемия и гипокалиемия, но при добавлении магния все эти отклонения, как правило, нормализуются. Измерять концентрацию магния в плазме обязательно у пациентов с выраженной или предполагаемой гипокальциемией, если нарушения не исчезают при назначении препаратов кальция, а также у больных

Таблица 12-9. Причины и клинические проявления недостаточности магния

Причины
Нарушения питания, всасывания и наличие фистул
Алкоголизм (хронический алкоголизм и синдром абстиненции)
Цирроз
Прием диуретиков (особенно петлевых)
Нарушение функции почечных канальцев (при прогрессировании болезни почек гипермагниемия встречается достаточно часто)
Хронический избыток минералокортикоидов
Клинические проявления
Тетания (содержание кальция в норме или уменьшено)
Возбуждение, делирий
Атаксия, тремор, хорееподобные движения и судороги
Мышечная слабость, сердечные аритмии

со стойкой гипокалиемией. Другими показаниями для проведения данного анализа служат парентеральное питание, хроническая диарея и состояния, приведенные в табл. 12-9.

При умеренной гипомагниемии препараты магния назначают перорально, при тяжелой недостаточности и мальабсорбции проводят медленные инфузии магния.

История болезни 12.5

У молодого человека в течение непродолжительного времени отмечались сильная диарея, абдоминальные боли, снижение массы тела и кровотечение из прямой кишки. Ранее у него уже наблюдались случаи диареи и болей в брюшной полости, но они были менее выражены, и больной не обращался за помощью к врачу. Пациент жаловался также на судороги рук и икроножных мышц, а при обследовании выявилась скрытая тетания.

Лабораторные данные

Сыворотка:	натрий	142 ммоль/л
	калий	3,1 ммоль/л
	мочевина	5,4 ммоль/л
	креатинин	96 мкмоль/л
	кальций	2,42 ммоль/л
	фосфат	0,9 ммоль/л
	альбумин	44 г/л

Комментарии

Низкая концентрация калия в сыворотке, видимо, отражает его потерю с фекальными массами. Поскольку концентрация кальция оказалась в норме, определили содержание магния в сыворотке (0,38 ммоль/л). Провели парентеральную заместительную терапию препаратами магния (не пероральную из-за диареи), после чего судороги прекратились. По результатам ректальной биопсии был установлен диагноз болезни Крона.

Если у пациента с нормальным содержанием кальция в сыворотке появляются симптомы гипокальциемии, причиной может оказаться гипомагниемия. Низкие концентрации магния часто обнаруживаются в сочетании с низкими концентрациями кальция, фосфата и калия, но гипомагниемия может развиваться и независимо. Проявлениями гипомагниемии являются сердечные аритмии и делирий.

Заключение

Кальций, помимо очевидного участия в построении костей и зубов, выполняет в организме много функций. Его присутствие имеет большое значение для мышечного сокращения, а от концентрации кальция зависит возбудимость нервов; он является вторичным мессенджером при действии различных гормонов и необходим для свертывания крови. Почти половина кальция в плазме связана с белками, но физиологически активным является свободный кальций, и концентрация именно этой фракции жестко регулируется.

В поддержании гомеостаза кальция центральная роль принадлежит двум гормонам. Основная функция кальцитриола, образующегося из витамина D при последовательном гидроксилировании в печени и почках, заключается в стимулировании всасывания в кишечнике кальция (и фосфата). Паратиреоидный гормон (ПТГ), секретируемый в ответ на падение в плазме концентрации ионов кальция, стимулирует образование кальцитриола, резорбцию кальция из костей и его реабсорбцию в почечных канальцах, а также оказывает выраженное фосфатурическое действие. Эти два гормона регулируют внеклеточную концентрацию фосфата. Роль кальцитонина в гомеостазе кальция весьма незначительна.

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз, вызванный аденомой или гиперплазией околощитовидных желез.

видных желез, и злокачественные новообразования с метастазами в кости и без них, включая миелому. Менее распространенными причинами гиперкальциемии могут стать саркоидоз и передозировка витамина D или его производных. Умеренная форма гиперкальциемии часто протекает бессимптомно, более тяжелая сопровождается болями в костях и брюшной полости, формированием почечных конкрементов, полиурией, жаждой и отклонениями в поведении.

Гипокальциемия вызывает гипервозбудимость мышечных волокон и нервов, что приводит к спазму мышц (тетании), а в тяжелых случаях — к судорогам. Причинами гипокальциемии являются недостаточность витамина D и гипопаратиреоз. Дефицит витамина D может быть вызван нарушением всасывания, но может иметь и алиментарную причину, часто усиленную недостатком солнечного освещения, что снижает эндогенный синтез витамина.

Недостаток витамина D приводит к остеопорозу у взрослых и рахиту у детей — заболеваниям, характеризующимся нарушением минерализации костной ткани. При остеопорозе, особенно часто развивающемся у женщин в постменопаузальном периоде, происходит генерализованная потеря как костного матрикса, так и минерального компонента. Болезнь Педжета характерна для пожилых людей обоего пола. При этом отмечается значительное усиление резорбции кости остеокластами, что, в свою очередь, стимулирует образование

новой костной ткани. Однако вновь формируемая костная ткань имеет аномальную структуру, что у пациентов проявляется деформациями и болями в костях. Поздние стадии почечной недостаточности также способны вызывать метаболические заболевания костной системы. Эти нарушения являются многофакторными по происхождению и часто сопровождаются остеопорозом и гиперпаратиреозом.

Гиперфосфатемия особенно часто возникает при почечной недостаточности, при которой тормозится метаболизм витамина D и может развиваться гипокальциемия. Тяжелая гипофосфатемия, встречающаяся, например, при неадекватном обеспечении фосфатами при проведении парентерального питания, потенциально опасна для многих тканей организма, особенно для клеток крови и скелетной мускулатуры.

Магний является кофактором многих ферментов. Его концентрация во внеклеточной жидкости регулируется преимущественно за счет экскреции с мочой. Гипомагниемия может вызывать сходные с гипокальциемией клинические проявления и стать причиной развития гипокальциемии, поскольку секреция ПТГ является магниезависимой. При недостаточности магния в организме могут развиваться длительная диарея и нарушение всасывания. Гипермагниемия сопровождается обычно почечную недостаточность, но, по-видимому, хорошо переносится организмом и лишь изредка приводит к появлению выраженных клинических расстройств.

Введение

Белки входят в состав всех биологических жидкостей, но именно белки плазмы крови исследуют наиболее часто для постановки диагноза. Более 100 белков выполняют в плазме определенные физиологические функции (табл. 13-1). В количественном отношении наиболее важным белком является альбумин. Другая группа белков известна под общим названием глобулинов. Поскольку при многих заболеваниях наблюдаются изменения в содержании отдельных белков, определение их концентрации может дать полезную диагностическую информацию.

Некоторые белки являются ферментами (например, ренин, факторы свертывания крови). В дополнение к этому отметим, что многие первично внутриклеточные ферменты могут быть определены в плазме крови, куда они попадают в процессе

нормального клеточного оборота. Определение активности этих ферментов считается чувствительным, хотя часто относительно неспецифическим, показателем повреждения тканей. Большинство внутриклеточных ферментов описано в главах, посвященных конкретным патологическим состояниям, но общие принципы использования измерения активности ферментов для лабораторной диагностики рассматриваются в данной главе.

Определение белков плазмы

Общий белок плазмы

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

На содержание белков в плазме оказывает влияние положение тела: в течение 30 мин после перехода из лежачего положения в вертикальное концентрация белков возрастает на 10–20%. Концентрация белков может увеличиться в течение нескольких минут после наложения жгута для венопункции. В обоих случаях изменения концентраций белков вызваны усилением диффузии жидкости из сосудов в интерстициальное пространство. Все это следует учитывать при взятии крови для анализа на определение содержания белка.

Значимые изменения концентрации общего белка связаны, в первую очередь, с колебаниями в содержании альбумина и иммуноглобулинов, превалирующих по количеству среди других белков плазмы.

За исключением случаев внутривенного введения крови или белковой фракции, быстрое увеличение концентрации общего белка плазмы всегда связано с уменьшением объема распределения (эффект

Таблица 13-1. Функции белков плазмы

Функция	Пример
Транспортная	Тироксинсвязывающий глобулин (тиреоидные гормоны) Аполипопротеины (холестерин, триглицерид) Трансферрин (железо)
Гуморальный иммунитет	Иммуноглобулины
Поддержание онкотического давления	Все белки, особенно альбумин
Ферменты	Ренин, факторы свертывания крови, белки комплемента
Ингибиторы протеаз	α_1 -Антитрипсин (действует на протеазы)
Буферность	Все белки

Таблица 13-2. Причины изменения концентрации общего белка в плазме

Повышение		Снижение	
Гипергаммаглобулинемия	↑ Синтез белка	Нарушение питания и всасывания Заболевание печени	↓ Синтез белка
Парапротеинемия	Гемоконцентрация, вызванная стазом	Гуморальный иммунодефицит	
Искусственные причины	вызванная стазом крови во время венопункции	Повышенная гидратация, обус- ловленная увеличением прони- цаемости стенок капилляров	↑ Объем рас- пределения
Дегидратация	↓ Объем распределения	Состояния, связанные с потерей белков	↑ Экскреция/ катаболизм
		Катаболические состояния	

дегидратации). В свою очередь, быстрое снижение концентрации белков чаще всего является следствием увеличения объема плазмы. Таким образом, по изменениям концентрации белков в плазме можно судить о степени гидратации организма больного.

Концентрация общего белка в плазме может быстро снижаться при увеличении проницаемости капилляров, что приводит к выходу белков в интерстициальное пространство. Именно такие условия возникают у пациентов с септициемией или генерализованным воспалением. Причины снижения или повышения концентрации общего белка в плазме представлены в табл. 13-2.

Электрофорез белков

Метод электрофореза ранее широко применялся для полуколичественного определения белков сыворотки крови, однако в настоящее время, когда стали доступны специфические методы определения всех наиболее важных белков, его используют практически только для определения парапротеинов (моноклональных протеинов, вырабатываемых В-клеточными опухолями, в частности миеломой). Обычно электрофорез проводят в сыворотке, поскольку содержащийся в плазме фибриноген дает полосу в β_2 -области, которая может внести ошибку в определение парапротеина.

Методом электрофореза на ацетате целлюлозы или геле агарозы белки разделяются на хорошо различимые полосы: альбумин, α_1 - и α_2 -глобулины, β -глобулины и γ -глобулины. Белки плазмы до сих пор нередко классифицируют по степени их электрофоретической подвижности (табл. 13-3), хотя такое разделение не имеет никакого отношения к их функции, за исключением того что нормальные иммуноглобулины перемещаются (и до сих пор нередко к ним относятся), как γ -глобулины.

На рис. 13.1 представлены электрофоретические паттерны нормальной сыворотки крови (а) и содержащей парапротеин (b) после электрофореза в агарозном геле и прокрашивании белочувствительной краской. Обратите внимание, что в b снижено содержание нормальных иммуноглобулинов, что отмечают у пациентов с парапротеинемией, обусловленной миеломой (с. 242). Обычно парапротеины мигрируют в γ -зоне, но (особенно IgA-класса) могут перемещаться ближе к аноду.

Таблица 13-3. Основные белки плазмы

Класс	Белок	Приблизительная средняя концентрация в сыворотке, г/л
	Преальбумин	0,25
	Альбумин	40
α_1 -Глобулин	α_1 -Антитрипсин	2,9
	α_1 -Гликопротеин кислый	1,0
α_2 -Глобулин	Гаптоглобины	2,0
	α_2 -Макроглобулин	2,6
	Церулоплазмин	0,35
β -Глобулин	Трансферрин	3,0
	Липопротеин низкой плотности	1,0
	Компоненты комплемента (C3)	1,0
γ -Глобулины	IgG	14,0
	IgA	3,5
	IgM	1,5
	IgD	0,03
	IgE	Следы

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



Рис. 13.1. Некоторые типичные отклонения при электрофоретическом исследовании сыворотки

На паттерне с представлено поликлональное увеличение иммуноглобулинов, что встречается при некоторых аутоиммунных заболеваниях и хронических инфекциях.

Специфические белки плазмы

Альбумин

Альбумин вносит основной вклад (примерно 80 %) в формирование онкотического давления плазмы. Онкотическим давлением называют осмотическое давление, обусловленное присутствием белков. Оно играет важную роль в распределении внеклеточной жидкости между сосудами и интерстициальным пространством.

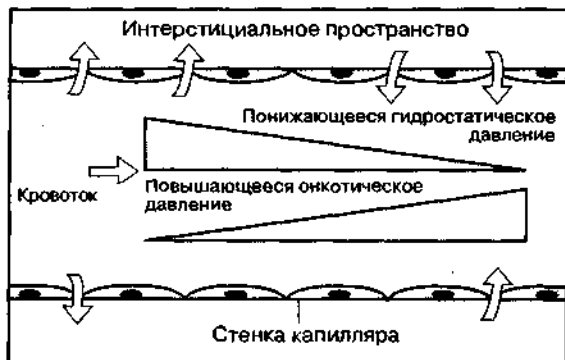


Рис. 13.2. Патогенез отека при гипоальбуминемии. Нормальный баланс гидростатического и онкотического давления обеспечивает движение жидкости из капилляра на его артериальном конце и обратное движение внутрь капилляра на конце, примыкающем к венуле (стрелки). Таким образом, отек может быть результатом повышения гидростатического давления в капиллярах, снижения онкотического давления плазмы или увеличения проницаемости капилляров

точной жидкости между сосудами и интерстициальным пространством.

При гипоальбуминемии сниженное онкотическое давление плазмы нарушает равновесие между плазмой и интерстициальной жидкостью, результатом чего становится снижение обратного поступления интерстициальной жидкости в кровь на венолярном конце капилляра (рис. 13.2). Клинически накопление интерстициальной жидкости проявляется в виде отека. Относительное уменьшение объема плазмы приводит к снижению почечного кровотока, что стимулирует секрецию ренина, а следовательно, и альдостерона через образование ангиотензина (вторичный альдостеронизм, с. 157). В результате происходит задержка натрия, увеличивается объем внеклеточной жидкости и развивается отек.

Известно много возможных причин гипоальбуминемии (табл. 13-4), комбинация которых в каждом конкретном случае может оказаться решающей. Например, у пациента с болезнью Крона, сопровождающейся мальабсорбцией, низкая концентрация альбумина может быть обусловлена как сниженным синтезом (недостаточное поступление аминокислот из-за нарушения всасывания), так и увеличенными потерями (непосредственно в желудочно-кишечном тракте с изъязвленной слизистой оболочкой).

Гиперальбуминемия может быть вызвана либо искусственной причиной (например, венозным стазом при заборе крови), либо избыточным вливани-

Таблица 13-4. Причины гипоальбуминемии

Снижение синтеза

- Недостаточность питания
- Мальабсорбция
- Заболевание печени

Увеличение объема распределения

- Избыточная гидратация
- Повышенная проницаемость капилляров:
 - септицемия
 - гипоксемия

Увеличение экскреции (деградации)

- Нефротический синдром
- Энтеропатии, приводящие к потере белков
- Ожоги
- Геморрагии
- Кatabolicкие состояния:
 - тяжелый сепсис
 - лихорадка
 - травма
 - злокачественные новообразования

ем раствора альбумина, либо дегидратацией. Синтез альбумина возрастает при некоторых патологических состояниях, однако это никогда не приводит к гиперальбуминемии.

Измерение концентрации альбумина в плазме часто используют для оценки реакции организма больного на лечебное питание (см. гл. 20). Для краткосрочных целей этот показатель не является информативным, поскольку период полусуществования альбумина в плазме достаточно большой (примерно 20 дней). Концентрация альбумина — это малоинформативный показатель, если питательная поддержка проводится меньше 10 дней.

Концентрацию альбумина в плазме используют также в качестве теста функции печени. Поскольку период полусуществования альбумина в плазме достаточно большой, его концентрация при острых гепатитах обычно близка к норме. Для хронических заболеваний печени характерны низкие концентрации, обусловленные как снижением синтеза, так и увеличением объема распределения в результате задержки жидкости и образования асцитов.

Альбумин, как транспортный белок, обладает большой емкостью и низкой аффинностью для многих веществ, в частности для тиреоидных гормонов, кальция и жирных кислот. Влияние низкой концентрации альбумина в плазме на измерение содержания тиреоидных гормонов и кальция рассматривается на с. 169 и 215 соответственно. Альбумин связывает неконъюгированный билирубин, и гипоальбуминемия увеличивает риск развития ядерной желтухи у новорожденных с неконъюгированной гипербилирубинемией. Сходный эффект дают салицилаты, способные вытеснять билирубин из комплекса с альбумином.

Многие лекарственные препараты в кровеносном русле связываются с альбумином, и поэтому снижение его концентрации может вызывать серьезные фармакокинетические последствия, например увеличение фракции свободного лекарственного препарата и связанного с этим риска проявления токсичности.

Существует несколько молекулярных форм альбумина. При бисальбуминемии разновидность белка имеет несколько отличную от нормального альбумина электрофоретическую подвижность, что приводит к появлению двух альбуминовых полос при электрофорезе. Клинически данное состояние не проявляется. Анальбуминемия — редкое наследственное заболевание, при котором концентрация альбумина в плазме составляет 250 мг/л или меньше. Лица с данным

нарушением подвержены эпизодическому появлению умеренных отеков без каких-либо иных клинических симптомов.

α_1 -Антитрипсин

Данный α_1 -глобулин является природным ингибитором протеаз. Его значение связано с клиническими последствиями наследуемого нарушения синтеза α_1 -антитрипсина. Это повреждение может стать причиной развития эмфиземы у людей в возрасте 20–40 лет и неонатального гепатита, способного приводить к циррозу.

Гомозиготы по гену нормального белка обозначаются Pi (протеазный ингибитор) MM, описаны более тридцати аллелей этого гена. Недостаточность α_1 -антитрипсина обычно связана с гомозиготностью по Z-аллели (PiZZ), и данный генотип встречается у одного из каждых трех тысяч, живущих в Великобритании. У лиц с дефектом данного гена концентрация α_1 -антитрипсина в плазме снижена до 10–15 % от ее нормального значения. Нарушение связано с заменой одной аминокислоты, что приводит к образованию белковых агрегатов, которые не могут быть секретированы гепатоцитами и вызывают повреждение печени. Степень гликозилирования аномального белка снижена, однако это, вероятно, следствие, а не причина задержки его в гепатоцитах.

Считается, что развитие эмфиземы вызвано отсутствием природного ингибитора фермента эластазы, принимающего участие в деструктивных процессах в легких. Не у всех лиц, гомозиготных по PiZZ, развиваются заболевания легких или печени. Риск развития эмфиземы значительно увеличивается у курящих, поскольку сигаретный дым окисляет тиоловую группу активного участка в молекуле α_1 -антитрипсина, что снижает активность присутствующего в небольшом количестве фермента.

У лиц, гетерозиготных по PiMZ, уровень α_1 -антитрипсина составляет примерно 60 % от нормы и имеется незначительная предрасположенность к развитию заболеваний легких по сравнению с людьми, гомозиготными по PiMM. По-видимому, ни гомозиготы с другими часто встречающимися аллелями F и S (PiFF и PiSS), ни гетерозиготы (PiMF, PiMS) не подвержены повышенному риску развития заболеваний легких и печени, хотя гетерозиготные лица PiSZ некоторую склонность к ним проявляют.

Для скрининга родственников и постановки пренатального диагноза требуется тщательное феноти-

пирование, включающее применение специальных методов, таких как изоэлектрическое фокусирование для идентификации отдельных белков. В настоящее время возможен пренатальный генотипический скрининг с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР), увеличивающей фетальную ДНК, выделенную из образца ворсин хориона.

α_1 -Антитрипсин относится к белкам острой фазы. Концентрация его повышается при остром воспалении, что может нормализовать генетически детерминированный низкий уровень белка у гетерозигот PiMZ. Однако даже в острой фазе реакции концентрация α_1 -антитрипсина у гомозигот PiZZ никогда не поднимается выше 50 % нижней границы нормы.

Гаптоглобин

Гаптоглобин относится к α_2 -глобулинам. Его функцией является связывание свободного гемоглобина, освобождающегося при внутрисосудистом гемолизе в плазме. Образующийся комплекс гемоглобин-гаптоглобин удаляется клетками ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к снижению концентрации гаптоглобина. Следовательно, низкую концентрацию гаптоглобина в плазме можно использовать в качестве показателя внутрисосудистого гемолиза. Однако низкое содержание гаптоглобина, вызванное уменьшением синтеза, отмечается при хронических заболеваниях печени, тяжелом сепсисе и метастатической болезни.

Гаптоглобин относится к белкам острой фазы, его концентрация также увеличивается при состояниях гипоальбуминемии, таких как нефротический синдром. Гаптоглобин имеет выраженный генетический полиморфизм; молекула состоит из двух типов субъединиц — α и β . Строение β -цепи постоянно, тогда как для α -цепи существуют три аллели. Разные белки функционально сходны, а их присутствие не приводит к клинически значимым проявлениям.

β_2 -Макроглобулин

Одна треть α_2 -глобулинов представлена α_2 -макроглобулином, белком с высокой молекулярной массой (820 кД). Его концентрация в плазме увеличивается при нефротическом синдроме. Так же как и α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин является ингибитором протеаз, но с более широким спектром активности.

Церулоплазмин

Этот медьсодержащий белок функционирует как ферроксидаза и скавенджер супероксидного аниона. Его синтез и концентрация в плазме крови значительно уменьшаются при болезни Вильсона, но при беременности концентрация повышается (эстрогензависимый эффект). Церулоплазмин также относится к белкам острой фазы.

Трансферрин

Данный β -глобулин является основным белком в плазме, переносящим ионы железа. В норме примерно 30 % белка связаны с железом, а при гемохроматозе содержание насыщенного трансферрина возрастает до 100 %. Содержание трансферрина измеряют обычно для оценки реакции пациента на поступление в организм дополнительных питательных веществ (см. гл. 20).

Более подробно роль трансферрина и ферритина обсуждается в гл. 17. Ферритин также является железосодержащим белком, и поэтому измерение его концентрации в плазме рассматривается как наиболее удобный тест для определения запасов железа в организме.

Белки острой фазы и острофазовая реакция

Термином «острофазовая реакция» обозначается комплекс физиологических изменений в организме, происходящих в результате травмы, ожогов, воспаления и других сходных по природе воздействий. Им объединяют изменения гемодинамики, повышение активности коагуляционной и фибринолитической систем, лейкоцитоз, изменение концентрации многих белков плазмы и системные эффекты, в частности пирексию. Медиаторами острофазовой реакции являются цитокины, фактор некроза опухоли и вазоактивные вещества.

В плазме крови повышается концентрация С-реактивного белка (см. ниже), ингибиторов протеаз, церулоплазмينا, α_1 -кислого гликопротеина, фибриногена и гаптоглобинов. Это происходит в результате усиления их синтеза, стимулируемого преимущественно интерлейкином-6 (ИЛ-6) и другими цитокинами. Одновременно снижается концентрация альбумина, преальбумина и трансферрина вследствие повышения сосудистой проницаемости под действием простагландинов, гистамина и других соединений.

C-реактивный белок получил такое название из-за своей способности связываться с полисахаридом (фракция С), входящим в состав клеточной мембраны пневмококков. Вероятно, его основная функция — защита организма от бактерий и чужеродных веществ. При острофазовой реакции его концентрация может возрастать в 30 раз по сравнению с нормальной — 5 мг/л, его считают достоверным маркером реакции и используют для контроля состояния пациентов при таких воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит или болезнь Крона. Измерение концентрации C-реактивного белка — более чувствительный и специфический способ выявления и мониторинга острой фазы воспалительного процесса, чем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или вязкости плазмы. Концентрация этого белка начинает возрастать приблизительно через 8 ч после возникновения острофазовой реакции и достигает максимума через 48 ч после чего постепенно уменьшается. Концентрации α_2 -гликопротеина и фибриногена увеличиваются и уменьшаются медленнее: они максимальны через 70 и 90 ч, соответственно.

Прочие белки плазмы крови

Измерение концентрации других белков плазмы может оказаться полезным при определенных обстоятельствах. Определение факторов свертывания крови (фибриногена, фактора VIII и других) обычно проводится в гематологических лабораториях и является важным элементом обследования больных с кровотечениями. Измерение содержания белков системы комплемента представляет большую ценность у больных с нарушениями им-

мунного статуса. Аполипопротеины подробно рассматриваются в гл. 14. Значение гормонсвязывающих белков, таких как кортизолсвязывающий глобулин и связывающий половые гормоны глобулин, обсуждаются, соответственно, в гл. 8 и 10. В качестве показателей при оценке алиментарного статуса также используют определение белков плазмы (см. гл. 20). Определение концентрации в плазме β_2 -микроглобулина может быть использовано для оценки динамики состояния пациентов с миеломой (с. 244). Методы определения белков, происходящих из опухолевых клеток (опухолевые маркеры), рассмотрены в гл. 18.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины представляют собой группу белков плазмы крови, которые функционируют как антитела, распознавая и связывая чужеродные антигены. Это облегчает деструкцию антигенов элементами клеточной иммунной системы.

Поскольку каждая молекула иммуноглобулина является специфичной по отношению к одной антигенной детерминанте (или эпитопу), существует огромное множество различных иммуноглобулинов. В основе всех иммуноглобулинов лежит сходная структура (рис. 13.3), включающая две идентичные "тяжелые" полипептидные цепи и две идентичные "легкие" цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Тяжелые цепи могут быть пяти типов (γ , α , μ , δ , ϵ), легкие — двух типов (κ , λ). Именно тип тяжелой цепи, входящий в состав молекулы, определяет класс иммуноглобулина (табл. 13-5).

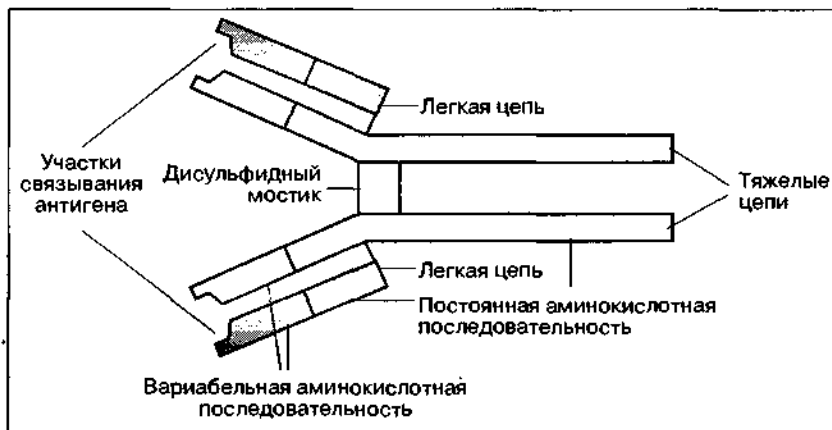


Рис. 13.3. Структура иммуноглобулинов. В своей основе структура всех иммуноглобулинов сходна. IgM представлен пентамером основной структуры, а IgA секретируется как димер

Таблица 13-5. Характеристики иммуноглобулинов

Класс	Тяжелая цепь	Средняя концентрация в плазме, г/л	Молекулярная масса, кДа	Функция
IgG	γ	14,0	146	Основные антитела вторичного иммунного ответа Секретируются в виде димера (385 000 Д) Основные антитела в серозно-слизистых секретах (например, слюна, бронхиальная слизь)
IgA ¹	α	3,5	160	
IgM	μ	1,5	970	Пентамеры, находятся в сосудистом пространстве
IgD	δ	0,03	184	Основные антитела первичного иммунного ответа
IgE	ϵ	Следы	188	Представлены на поверхности В-лимфоцитов, принимают участие в узнавании антигена
				Представлены на поверхности тучных клеток и базофилов
				Возможная роль в иммунной защите от гельминтов и в реакциях гиперчувствительности немедленного типа

Примечание. Иммуноглобулины каждого класса содержат либо κ -, либо λ -легкую цепь. В IgA и IgG незначительные вариации в структуре постоянных фрагментов тяжелых цепей дают начало разным подклассам.

N-терминальная аминокислотная последовательность тяжелых и легких цепей в молекулах иммуноглобулинов специфична и ответственна за узнавание антигена (участок связывания антигена). Аминокислотная последовательность остальной части цепи варьируется незначительно у иммуноглобулинов одного класса. Этот постоянный фрагмент молекулы участвует в активации компонента и взаимодействии с клеточными элементами иммунной системы. Основные характеристики и функции иммуноглобулинов представлены в табл. 13-5.

При электрофорезе иммуноглобулины ведут себя в большей степени как γ -глобулины, хотя IgA и IgM могут двигаться с β - или α_2 -глобулинами. Поскольку концентрация IgG в нормальной плазме существенно превышает содержание других иммуноглобулинов, полоса γ -глобулинов, получаемая при электрофорезе нормальной сыворотки, в значительной степени представлена IgG.

Уменьшение и увеличение концентрации иммуноглобулинов в плазме могут иметь как физиологический, так и патологический характер.

Гипогамаглобулинемия

Физиологические причины

При рождении концентрации IgA и IgM оказываются низкими, затем постоянно возрастают (рис. 13.4), хотя содержание IgA может не достигать уровня, соответствующего нормальной концентра-

ции у взрослых, до конца первого десятилетия жизни. IgG переносится через плаценту в течение последнего триместра беременности, и их концентрация у новорожденных достаточно высока (за исключением недоношенных детей). Затем концентрация IgG снижается, так как материнские иммуноглобулины выводятся из организма, после чего вновь возрастает, медленно замещаясь собственными IgG новорожденного.

Одной из причин восприимчивости новорожденных (особенно недоношенных) к инфекции является физиологическая гипогамаглобулинемия.

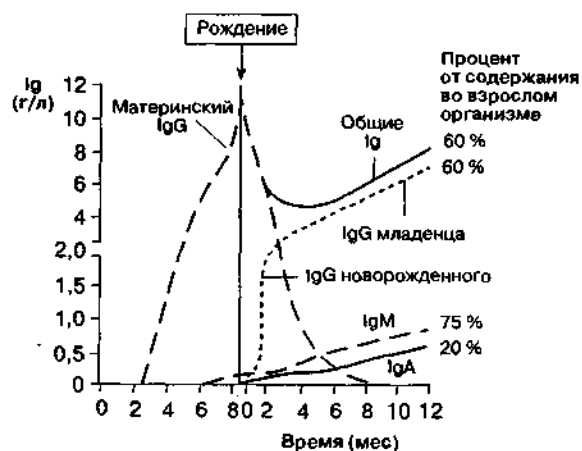


Рис. 13.4. Возрастные изменения концентрации иммуноглобулинов в плазме

Патологические причины

Известны различные наследственные нарушения синтеза иммуноглобулинов, начиная от тяжелой, сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии (болезнь Брутона), при которой полное отсутствие иммуноглобулинов вызывает развитие у детей рецидивирующих бактериальных инфекций, до более легкой дисгаммаглобулинемии, при которой полные или частичные нарушения затрагивают только один или два класса иммуноглобулинов. Наибольшее распространение имеет недостаточность IgA, встречающаяся у одного из 400 детей.

Гипогаммаглобулинемия может быть приобретенной. Часто она возникает при злокачественных заболеваниях крови, таких как хронический лимфатический лейкоз, множественная миелома и болезнь Ходжкина. Гипогаммаглобулинемия может проявиться как осложнение при употреблении цитостатических препаратов или при состояниях, сопровождающихся значительными потерями белка, например при нефротическом синдроме.

При постановке диагноза гипогаммаглобулинемии важно определение концентраций иммуноглобулинов специфического класса. Как было отмечено ранее, электрофорез не подходит для данной цели, поскольку нормальные концентрации иммуноглобулинов, кроме IgG, достаточно низки и любое снижение пика γ -глобулинов оказывается слишком малым, чтобы быть измеренным. При наличии бледной полосы γ -глобулинов может быть сделан вывод о недостаточности IgG, но при этом возможные сопутствующие дефициты других иммуноглобулинов будут упущены.

Гипергаммаглобулинемия

Физиологические причины

Повышенные концентрации иммуноглобулинов выявляются как при острых, так и при хронических инфекционных заболеваниях. Весомую помощь в постановке диагноза многих инфекционных заболеваний оказывают выявление и измерение иммуноглобулинов к специфическим антигенам (например, к поверхностному антигену гепатита В).

Патологические причины

Увеличение концентраций иммуноглобулинов в плазме обычно отмечается при аутоиммунных заболеваниях, например при ревматоидной болезни, системной красной волчанке и хронических болез-

нях печени, некоторые из которых имеют аутоиммунную природу.

Определение специфических антител имеет большое значение для диагностики аутоиммунных заболеваний, примеры этого неоднократно представлены в книге. Много различных иммуноглобулинов продуцируется при этих состояниях, что приводит к диффузному (поликлональному) увеличению электрофоретической полосы γ -глобулинов (см. паттерн с на рис. 13.1). Иногда можно обнаружить дискретные (олигоклональные) полосы.

Парапротеины

Парапротеин — иммуноглобулин, продуцируемый одним клоном В-лимфоцитов, чаще всего плазматическими клетками. Поскольку все молекулы идентичны, при электрофорезе сыворотки парапротеин дает дискретную полосу обычно в зоне γ -глобулинов (см. паттерн b на рис. 13.1). Полоса может смещаться, особенно если белок является IgA или IgM или образует комплекс с другим белком плазмы. В отдельных случаях может присутствовать более одной электрофоретической полосы, что связано либо с димеризацией, свойственной, в частности, IgA-парапротеинам, либо с присутствием комплексов или фрагментов парапротеинов.

Если электрофорезу подвергается плазма, то образование полосы, соответствующей фибриногену, может замаскировать парапротеин. Даже при электрофорезе сыворотки парапротеин может быть упущен, если (как иногда случается) он точно совпадает с нормальной полосой, например α_2 -глобулина.

Парапротеины (обычно IgG или IgA) наиболее часто появляются при множественной миеломе (диссеминированной пролиферации малигнизированных плазматических клеток), солитарной плазмоцитоме или макроглобулинемии Вальденстрема (IgM). Секреция парапротеина (обычно IgM) отмечается значительно реже и в меньшей степени при хроническом лимфатическом лейкозе и В-клеточных лимфомах.

Для выявления парапротеинов важное значение имеет электрофорез сывороточных белков, но необходимо также подвергнуть исследованию мочу. Приблизительно в 20 % случаев миеломы опухолевые клетки синтезируют только легкие цепи иммуноглобулинов. Из-за низкой молекулярной массы они быстро удаляются из кровотока и не могут быть обнаружены в сыворотке. Однако их можно определить в моче; легкие цепи иммуноглобулина, обнаруживаемые в моче, известны как белок Бенс-Джонса и встречаются в 75 % всех случаев миеломы.

Таблица 13-6. Диагностические критерии доброкачественной парапротеинемии

Отсутствие клинических симптомов миеломы или связанных с ней нарушений
Отсутствие угнетения нормальных иммуноглобулинов
Отсутствие литических поражений костей на рентгенограммах
Состояние костного мозга в норме
Концентрация парапротеинов < 10 г/л
Отсутствие протеинурии Бенс-Джонса
Отсутствие увеличения концентрации парапротеина с возрастом
Отсутствие признаков злокачественного роста при динамическом обследовании (по меньшей мере, в течение трех лет)

Известны также доброкачественные парапротеины, не связанные со злокачественными новообразованиями. Вероятность доброкачественной парапротеинемии повышается с возрастом и, как сообщается, достигает 3 % у людей старше 70 лет.

Несмотря на то что доброкачественные парапротеины появляются довольно часто, особенно у пожилых людей, диагноз злокачественного заболевания следует исключать только на основании тщательного обследования (табл. 13-6). Наиболее определенным диагностическим критерием служит отсутствие увеличения концентрации парапротеина со временем, что предполагает дальнейшее регулярное обследование пациента. Поскольку абсолютно-ного критерия доброкачественной парапротеинемии нет, то диагноз ставится методом исключения.

История болезни 13.1

Мужчина, 70 лет, обратился к врачу с жалобами на боль в спине и снижение массы тела. Пациент не курил, но недавно перенес несколько инфекционных заболеваний органов грудной клетки и испытывал нарастаю-

щую одышку при физической нагрузке. Кроме анемии обследование никаких явных отклонений не выявило.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	130 ммоль/л
мочевина	15,3 ммоль/л
креатинин	212 мкмоль/л
кальций	2,75 ммоль/л
общий белок	85 г/л
альбумин	30 г/л
урат	0,51 ммоль/л
СОЭ (в первый час)	> 100 мм
гемоглобин	85 г/л

Анализ мазка крови выявил нормохромную и нормоцитозную анемию, формирование "монетных" столбиков и более интенсивную фоновую окраску.

Электрофорез сыворотки определил парапротеин в зоне γ -глобулинов (рис. 13.1, паттерн **b**), который был типирован методом иммунофиксации как IgG- κ . Полоса нормальных γ -глобулинов оказалась ослабленной. В моче присутствовал белок Бенс-Джонса, также идентифицированный как κ -тип.

Рентгенологическое обследование выявило типичные для миеломы перфорационные литические поражения в поясничных позвонках, костях таза и ребрах.

Комментарии

Результаты обследования отражают типичную картину множественной миеломы. В 55 % случаев выявляемый парапротеин является IgG (табл. 13-7). Замещение нормальных клеток костного мозга малигнизированными плазматическими клетками часто приводит к анемии и снижению синтеза нормальных иммуноглобулинов.

Диагноз ставится при наличии любых двух из перечисленных ниже признаков: 1) присутствие парапротеина; 2) типичная рентгенологическая картина; 3) увеличенное количество измененных плазматических клеток в костном мозге. Однако даже если диагноз очевиден, его следует подтвердить исследованием мазка костного мозга. В отдельных случаях при ограниченном поражении костного мозга пунктат может не содержать измененных клеток.

Присутствие парапротеина вызывает повышенную адгезию эритроцитов друг к другу (образование "монетных" столбиков), что может стать причиной более интенсивной окраски мазка крови. Гипонатриемия может наблюдаться у пациентов с парапротеинемией вследствие замещения воды плазмы белком ("псевдогипонатриемия", с. 36).

Таблица 13-7. Парапротеины при миеломе

Белок	Частота, %
IgG	55
IgA	22
IgD	1,5
Белок Бенс-Джонса	75
Только белок Бенс-Джонса	20

Примечание. Миеломы, связанные с продукцией IgE и IgM, встречаются очень редко. Примерно в 1 % случаев парапротеин не может быть определен.

У больных с миеломой причиной смерти в одной трети случаев становится почечная недостаточность, многофакторная по происхождению. Она может развиваться вследствие обструкции нефронов белками, гиперкальциемии, пиелонефрита и амилоидоза. Миелома часто сопровождается гиперкальциемией; ее причины обсуждаются на с. 223 и 315.

Несмотря на обширные литические повреждения костной ткани, усиления активности остеобластов не отмечается, и активность щелочной фосфатазы в плазме, как правило, близка к норме. Результаты лабораторного обследования пациентов с миеломой представлены в табл. 13-8. Следует подчеркнуть, что биохимические отклонения могут отсутствовать на момент постановки диагноза заболевания и развиваться впоследствии, в связи с чем возникает необходимость периодического контроля за возможными осложнениями. Хорошим прогностическим показателем при миеломе является концентрация β_2 -микроглобулина в сыворотке, которая, предположительно, отражает функциональную активность как почек, так и опухоли. Высокая концентрация (> 6 мкг/мл) предполагает неблагоприятный прогноз, так же как и анемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипоальбуминемия и объем опухоли, определяемый по количеству парапротеина (например, IgG > 70 г/л, IgA > 50 г/л, белок Бенс-Джонса > 12 г/24 ч). Количество парапротеина используется также в качестве маркера опухоли (с. 332).

Миелому лечат цитостатическими препаратами, прогноз в целом неблагоприятный, но и болезнь становится рефрактерной к лечению. Локальная лучевая терапия может быть назначена при нали-

Таблица 13-8. Результаты лабораторного обследования при множественной миеломе

Биохимические

Сыворотка: парапротеин

- ↓ нормальные иммуноглобулины
- ↑ мочевины
- ↑ креатинин
- ↑ β_2 -микроглобулин
- ↑ кальций
- ↑ урат

Щелочная фосфатаза в норме

Моча: белок Бенс-Джонса

Гематологические

- ↑ скорость оседания эритроцитов (СОЭ)
- Анемия (обычно нормохромная и нормоцитарная)
- Формирование "монетных" столбиков

чий изолированных повреждений (плазмоцитом) или локализованной боли в кости.

Макроглобулинемия Вальденстрема также является В-клеточной опухолью. Парапротеином является IgM, а характерным признаком — синдром повышенной вязкости, вызывающий "сладж" эритроцитов в капиллярах и способствующий образованию тромбов. Данное заболевание по сравнению с миеломой встречается гораздо реже.

Еще более редкой является болезнь Франклина, при которой парапротеин представлен только тяжелыми цепями иммуноглобулина, обычно α -цепями, реже γ - и μ -цепями. Для пациентов с болезнью α -цепей характерна мальабсорбция, что связано с инфильтрацией кишечника опухолевыми клетками.

Некоторые парапротеины осаждаются из раствора при охлаждении до 4°C и вновь растворяются при нагревании. Эти белки называются криоглобулинами и связаны с синдромом Рейно, хотя у большинства пациентов с этим заболеванием криоглобулинемия не обнаруживается. Последняя может возникать при других заболеваниях, когда имеет место нарушение продукции иммуноглобулинов, например при системной красной волчанке.

Цитокины

Цитокины — это низкомолекулярные пептиды (< 80 кДа), секретируемые клетками воспаления и иммунного ответа и контролирующие активность и рост этих клеток. Большинство функций цитокинов локальные — действие или на соседние клетки (паракринный эффект), или на клетку, которая секретирует пептиды (аутокринный эффект), но некоторые цитокины дают дистанционный (эндокринный) эффект. Цитокины проявляют некоторое функциональное сходство с пептидными факторами роста, которые влияют на рост неиммунных клеток. Две группы факторов объединены под общим названием пептидных факторов регуляции.

Выделяют четыре класса цитокинов:

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

Цитокины обладают множеством свойств. Некоторые опосредованные цитокинами реакции могут быть вызваны не одним цитокином. Цитокины взаимодействуют друг с другом, и эффект конкретного цитокина зависит от присутствия других. Они также способны индуцировать и ингибировать секрецию других факторов.

Безусловно, цитокинам принадлежит важнейшая роль в координировании иммунного ответа и контроле миелопоэза. Некоторые цитокины секретируются опухолями и участвуют в их эффекте. Их можно измерить в сыворотке с помощью специфических чувствительных методов, но пока нет четких клинических критериев для этого. Возможным применением методов определения цитокинов является ранняя диагностика сепсиса и реакции трансплантата, для которой наиболее перспективной может быть определение ФНО и ИЛ-6.

Среди факторов роста (ФР) в настоящее время известны эпидермальный, тромбоцитарный, трансформирующий и инсулиноподобные. Секреция последних мезенхимальными опухолями является причиной гипогликемии, связанной со злокачественным ростом.

Транссудаты и экссудаты

Концентрацию белка в плевральной жидкости или в абдоминальной при асците иногда измеряют для определения того, является ли скопление жидкости транссудатом (жидкость с низким содержанием белка, поступившая путем фильтрации через капиллярный эндотелий) или экссудатом (жидкость с высоким содержанием белка, активно секретируемая в ответ на воспаление). Значение концентрации в 30 г/л часто используют как пограничное для разделения двух типов жидкости, однако оно не является надежным критерием, что обусловлено значительными колебаниями в содержании белка в обоих типах жидкостей.

Для дифференциальной диагностики очень важно, инфицированы ли плевральная жидкость или асцит и связаны ли с присутствием опухоли. На этот вопрос может ответить только после проведения микробиологического и цитологического исследования; определение концентрации белка имеет небольшое значение.

Ферменты плазмы крови

Измерение активности ферментов играет важную роль в диагностике и лечении целого ряда заболеваний. Большинство ферментов, определяемых в плазме, являются внутриклеточными и освобождаются в кровь при повреждении клеточных мембран, но многие ферменты, например ренин, факторы свертывания и комплемента, активно секретируются в кровь, где и выполняют свою физиологическую функцию. Определение активности ферментов в тканях при диагностике наследственных метаболических болезней рассмотрено в гл. 16.

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

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

О механизмах удаления ферментов из кровообращения известно немного. Мелкие молекулы, такие как амилаза, фильтруются в почечных клубочках, но большинство ферментов, вероятно, удаляются клетками ретикулоэндотелиальной системы. Активность амилазы плазмы растет при острой почечной недостаточности, но в целом изменения скорости клиренса не рассматриваются как важная причина изменения концентрации ферментов в плазме.

Активность ферментов

Ферментный анализ обычно основан на измерении каталитической активности фермента, а не концентрации самого ферментного белка. Поскольку каждая молекула фермента может катализировать реакцию многих молекул субстрата, измерение активности обладает очень высокой чувствительностью. Важное значение для воспроизводимости и точности результатов имеют стандартизация и оптимизация условий тестирования.

Относительный диапазон нормальных значений активности ферментов плазмы зависит от ус-

ловий анализа, например температуры, и на него могут оказывать влияние физиологические факторы. Поэтому при оценке результатов важно знать как относительный диапазон значений, принятый в данной лаборатории, так и физиологические условия, при которых они получены. Диапазоны варьирования данных, приводимые в этой книге (см. с. 362), получены в лаборатории, где работает автор, и могут не совпадать с нормативами, принятыми в других лабораториях.

Недостатки ферментного анализа

Основным недостатком использования ферментов в диагностике повреждения тканей является отсутствие специфичности по отношению к конкретной ткани или типу клеток. Многие ферменты присутствуют в разных тканях, и повышение ферментной активности в плазме может быть следствием повреждения любой из этих тканей. Эту проблему можно частично разрешить двумя путями. Во-первых, различные ткани могут содержать (и поэтому освобождать при повреждении) два или большее число ферментов в разных соотношениях; аланин- и аспартаттрансаминазы присутствуют в кардиомиоцитах и гепатоцитах, но относительное содержание аланинтрансаминазы выше в печени. Во-вторых, некоторые ферменты существуют в различных формах (изоформы), обычно называемых изоферментами (хотя, строго говоря, термин "изофермент" относится только к генетически детерминированной изоформе). Индивидуальные изоформы часто являются характеристикой определенной ткани и, хотя могут иметь сходную каталитическую активность, часто отличаются по какому-то свойству, которое можно измерить, например по термостабильности или чувствительности к ингибиторам.

После единичного повреждения ткани активность внутриклеточных ферментов в плазме возрастает по мере их освобождения из поврежденных клеток, а затем снижается в результате их клиренса. Поэтому важно учесть время взятия пробы относительно повреждения: если кровь берется слишком рано, то для попадания фермента в кровоток времени может оказаться недостаточно; при слишком позднем заборе крови фермент может быть уже полностью выведен (см. "История болезни 21.1"). Как и в случае любых других методов диагностики, данные, полученные при измерении активности ферментов в плазме, следует всегда оценивать в свете клинической и другой доступной информации и помнить об их ограничениях.

В представленных ниже таблицах даются типичные диапазоны концентраций ферментов в плазме при различных состояниях. Более высокие (или низкие) концентрации могут, конечно, отмечаться в более (или менее) тяжелых случаях.

Ферменты, имеющие диагностическое значение

Щелочная фосфатаза (ЩФ)

Щелочная фосфатаза присутствует в высоких концентрациях в печени, костях (остеобласты), плаценте и кишечном эпителии. Каждая из этих тканей содержит специфические изоферменты ЩФ. Патологическое повышение активности ЩФ наблюдается чаще всего при холестатической болезни печени и заболеваниях костей, при которых повышается активность остеобластов, например болезнь Педжета и остеомаляция.

Причины повышения активности ЩФ в плазме представлены в табл. 13-9. Физиологическое увеличение активности наблюдается при беременности (за счет плацентарной изоформы фермента), в детском возрасте, когда происходит рост костей (за счет костного изофермента). Концентрация фермента в плазме высока при рождении, но затем быстро падает. Тем не менее она остается в 2–3 раза выше нор-

Таблица 13-9. Причины повышения активности щелочной фосфатазы плазмы

Физиологические

Беременность (последний триместр)
Детский возраст

Патологические

Часто превышение более чем в 5 раз верхней

границы нормы:
Болезнь Педжета
Остеомаляция и рахит
Холестаз (внутри- и внепеченочный)
Цирроз

Обычно превышение менее чем в 5 раз верхней границы нормы:

Опухоли кости (первичные и вторичные)
Почечная остеоидистрофия
Первичный гиперпаратиреоз с вовлечением кости
Заживающие переломы
Остеомиелит
Объемные поражения печени (опухоль, абсцесс)
Инфильтративное заболевание печени
Гепатит
Воспалительное заболевание желудка

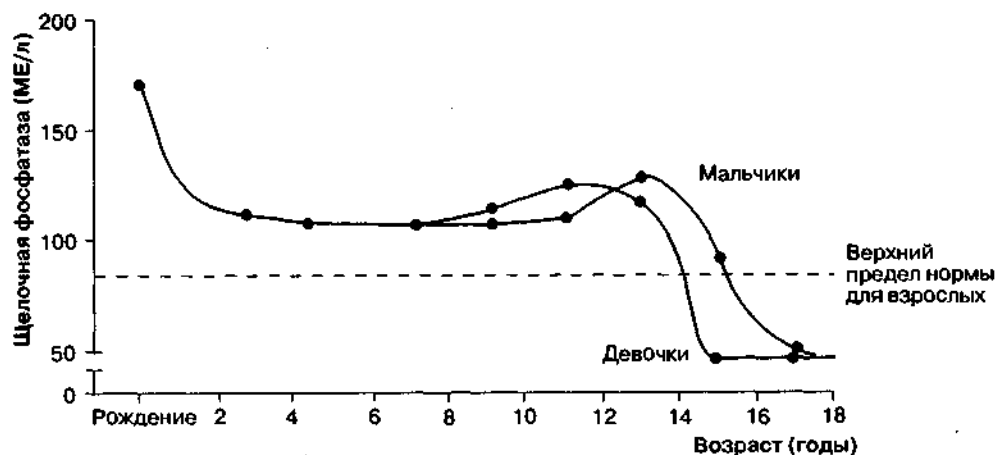


Рис. 13.5. Зависимость активности щелочной фосфатазы в сыворотке от возраста ребенка. Указаны средние значения; пики между 10 и 16 годами соответствуют ускоренному росту в период созревания и могут более чем в 3 раза превышать верхний предел нормы для взрослых

мального уровня у взрослых. Концентрация поднимается снова во время подросткового ускорения роста перед снижением до взрослого уровня по мере прекращения роста костей (рис. 13.5).

Активность ЩФ плазмы практически здоровых пожилых людей слегка выше нормы. Это может объясняться высокой частотой развития легкой субклинической формы болезни Педжета у пожилых. Концентрации ЩФ, превышающие верхний предел нормы в 10 раз, могут наблюдаться при тяжелой болезни Педжета, рахите и остеомалации и иногда при холестатической болезни печени. Однако для этих состояний более характерен меньший подъем активности (см. табл. 13-9). Активность ЩФ не возрастает при неосложненном остеопорозе, если только это состояние не осложняется коллапсом или переломом кости.

Концентрация ЩФ в плазме обычно повышается при злокачественном заболевании, которое может иметь костное или печеночное происхождение и быть связано с присутствием как первичных, так и вторичных опухолей в этих тканях. Описан также ряд опухолеспецифичных форм ЩФ, которые секретируются самими опухолевыми клетками. Наиболее известен из них изофермент Регана, который сходен по термостабильности с плацентарной ЩФ и обнаруживается у некоторых пациентов с бронхиальной карциномой.

Активность ЩФ часто измеряют как элемент "биохимического профиля", при этом нередко обнаруживается ее повышение при отсутствии клинических проявлений заболевания кости или печени и других биохимических отклонений. Для установления

причины такого повышения следует попытаться выявить ткань, повреждение которой привело к выделению в кровь фермента. Это можно сделать, измеряя тканеспецифические изоферменты ЩФ, например с помощью электрофореза и дифференциальной тепловой инактивации. Более простая, но менее надежная альтернатива состоит в определении активности γ -глутамилтрансферазы в плазме — фермента, содержащегося в печени, но не в кости. Повышенная его активность в плазме часто (но не всегда) совпадает с избытком печеночной ЩФ в плазме.

Кислая фосфатаза

Этот фермент присутствует в высоких концентрациях в предстательной железе, и его повышенная концентрация в плазме наблюдается у некоторых пациентов с раком предстательной железы. Его значение в диагностике данного заболевания невелико, так как активность фермента в плазме возрастает только примерно у 20 % больных, у которых опухоль ограничивается собственно железой. Ранее кислую фосфатазу рассматривали как маркер при раке предстательной железы, в настоящее время с целью диагностики рака определяют простатспецифичный антиген (с. 323).

Трансферазы

Два вида трансфераз находят применение в диагностической энзимологии. Это аспартаттрансминаза (АсАТ, известная также как глутамат-оксало-

Таблица 13-10. Причины повышения активности аспартаттрансаминазы плазмы

<p>Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Острый гепатит и некроз печени Тяжелый синдром сдавления Тяжелая гипоксия тканей <p>(значения активности иногда могут превышать верхний предел нормы более чем в 100 раз)</p>
<p>Превышение верхнего предела нормы в 5–10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Инфаркт миокарда После хирургического вмешательства или травмы Заболевание скелетных мышц Холестаз Хронический гепатит
<p>Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Физиологическое (у новорожденных) Другие болезни печени Панкреатит Гемолиз (<i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>)

Примечание. Аланинтрансфераза плазмы повышается примерно в той же степени при заболеваниях печени, но в меньшей степени (или остается в пределах нормы) при других патологических состояниях.

ацетаттрансаминаза) и аланинтрансаминаза (АЛАТ¹, или глутамат-пируваттрансаминаза). Оба фермента широко распространены в различных тканях, причем концентрация АсАТ ниже во всех тканях за исключением печени, где оба фермента присутствуют примерно в равных количествах.

Причины повышения активности АсАТ в плазме представлены в табл. 13-10. Очень высокая активность фермента, иногда превышающая верхнюю границу нормы в 100 раз, наблюдается при тяжелых поражениях тканей, таких как острый гепатит, синдром сдавления и тканевая гипоксия. Чаще при гепатитах максимальный уровень превышает верхний предел нормы в 10–20 раз. Этот пик может приходиться на продромальную стадию перед тем, как у пациента развивается желтуха, или на момент ее появления. При инфаркте миокарда активность АсАТ плазмы начинает повышаться примерно через 12 ч после инфаркта, достигая пика с 10-кратным превышением верхней границы нормы через 24–36 ч и затем падая в течение двух-трех дней, что свидетельствует об

отсутствии дальнейшего повреждения сердечной мышцы (с. 269).

При большинстве заболеваний, связанных с повышением концентрации АсАТ, наблюдается одновременный, хотя и менее высокий, подъем концентрации АЛАТ. Однако при гепатите активность АЛАТ в плазме может превышать активность АсАТ. Если есть возможность измерять активность только одной трансаминазы, что имеет место во многих лабораториях, то следует определять активность АсАТ. Основное применение измерение активности данного фермента находит при лечении заболеваний печени, когда повышение активности свидетельствует о повреждении гепатоцитов, а результаты последовательной серии измерений указывают на персистенцию такого повреждения или на восстановление ткани. Концентрация АсАТ часто измеряется как элемент “биохимического профиля” на многоканальном анализаторе. Только изредка встречаются концентрации, более чем в 20 раз превышающие верхний предел нормы, и наиболее вероятно обнаружить такое повышение в продромальной фазе вирусного гепатита. Концентрации, превышающие норму в 2 раза, иногда наблюдаются у пациентов без клинических симптомов повреждения тканей. Как причину повышения активности АсАТ в таких случаях следует подозревать злоупотребление алкоголем. У данного фермента отсутствуют тканеспецифические изоформы, и если не обнаружено других биохимических отклонений и никаких очевидных причин такого повышения, самым разумным будет повторить анализ через одну или две недели.

Повышение активности АсАТ в плазме является чувствительным индикатором отторжения трансплантата при пересадке печени.

γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ)

Данный фермент присутствует в высоких концентрациях в печени, почках и поджелудочной железе. Его активность в плазме является чувствительным индикатором заболеваний гепатобилиарной системы, хотя он и не дает возможности разграничить холестатический и гепатоцеллюлярный типы патологии. При обструкции желчных путей увеличение активности ГГТ в плазме может предшествовать подъему активности щелочной фосфатазы.

Активность ГГТ в плазме возрастает при отсутствии заболеваний печени у пациентов, принимающих антиконвульсанты, фенитоин и фенобарбитон. Сходное действие может оказывать рифампицин при лечении туберкулеза, что является приме-

¹ “Т” в аббревиатуре означает “трансаминаза”. В настоящее время этот термин заменен на “аминотрансфераза”, хотя аббревиатура не изменилась.

Таблица 13-11. Некоторые причины повышения активности γ -глутамилтрансферазы плазмы

<p>Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Холестаз Алкогольное поражение печени
<p>Превышение верхнего предела нормы в 5–10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гепатит (острый и хронический) Цирроз (без холестаза) Другие заболевания печени Панкреатит
<p>Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Злоупотребление алкоголем Лекарства, вызывающие индукцию фермента Застойная сердечная недостаточность

Примечание. Увеличение, менее чем в 5 раз превышающее верхний предел нормы, наблюдается при многих состояниях и, вероятно, отражает вторичные воздействия на печень. Обычно не наблюдается увеличения активности фермента при объемных поражениях печени, при условии что функция печени остается в пределах нормы.

ром индукции фермента. Повышение активности ГГТ в плазме происходит не вследствие повреждения клеток, а в результате усиления внутриклеточного синтеза фермента и освобождения его повышенного количества в циркуляцию в процессе нормального метаболизма клеток.

Активность ГГТ в плазме, как правило, очень высока у пациентов с алкогольным поражением печени, но эта активность может увеличиваться у сильно пьющих (что приводит к индукции фермента) и при отсутствии других явных признаков поражения печени. До 70 % таких людей могут иметь повышенную концентрацию фермента, но следует учитывать, что, во-первых, аналогичное повышение может наблюдаться и при других видах патологии (табл. 13-11) и, во-вторых, что значительная часть злоупотребляющих алкоголем имеют нормальную активность фермента в плазме. Активность ГГТ может оставаться повышенной в плазме в течение 3–4 нед воздержания от алкоголя даже при отсутствии поражения печени.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

Этот фермент существует в тканях организма в форме тетрамера: два мономера, Н и М, могут соединяться в различных соотношениях, образуя пять известных изоферментов ЛДГ.

Лишь в немногих лабораториях Великобритании сейчас измеряют общую активность ЛДГ из-за отсутствия ее тканеспецифичности. Повышение ее активности наблюдается при широком спектре патологических состояний, таких как острое поражение печени, скелетных мышц и почек, а также при мегалобластных и гемолитических анемиях. У пациентов с лимфомой высокая активность ЛДГ в плазме является указанием на плохой прогноз. Существует корреляция между активностью фермента и объемом опухоли, и последовательные измерения могут быть полезны для контроля эффективности лечения.

Определение активности изоферментов ЛДГ может быть результативным при подозрении на инфаркт миокарда и в диагностике гемолитического криза при серповидно-клеточной анемии. Как в сердечной мышце, так и в эритроцитах ЛДГ представлена главным образом изоферментом ЛДГ₁ (Н₄). Последний проявляет гораздо более высокую каталитическую активность в отношении α -гидроксипирувата (чем лактата) по сравнению с другими изоферментами. Вследствие этого ЛДГ₁ обычно измеряют с использованием именно этого субстрата. Данный изофермент ЛДГ имеет второе название — α -гидроксипируватдегидрогеназа (ГБД).

Активность α -гидроксипируватдегидрогеназы повышается после инфаркта миокарда (см. рис. 14-8). Поскольку данный изофермент присутствует в эритроцитах, его активность повышается при серповидно-клеточной анемии, и при подозрении на наличие этого заболевания определяют ГБД.

Креатинкиназа (КК)

Активная молекула КК представляет собой димер; два мономера, М и В, образуют три изофермента — ВВ, ММ и МВ. Изофермент ВВ локализован преимущественно в головном мозге. В норме КК присутствует в плазме в виде ММ-изофермента. Даже при тяжелом поражении головного мозга вклад ВВ-изофермента в общую активность в плазме минимален. Повышение активности КК в плазме обычно отмечается при повреждении сердечной мышцы или скелетной мускулатуры (см. табл. 13-12). Скелетные мышцы содержат практически только ММ, а сердечная — до 30 % МВ-изофермент. Если при повышении активности КК плазмы более чем 5 % активности приходится на МВ-изофермент, то вероятность поражения миокарда очень высока. Диагностическое значение определения активности КК рассматривается в гл. 14 и 15.

Таблица 13-12. Причины повышения активности креатинкиназы плазмы

<p>Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Полимиозит Рабдомиолиз (при травме, злокачественной гиперпироксии) Мышечная дистрофия Дюшена Инфаркт миокарда
<p>Превышение верхнего предела нормы в 5–10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Последствия хирургического вмешательства Травма скелетных мышц Тяжелая физическая нагрузка Эпилепсия Миозит Мышечная дистрофия Дюшена
<p>Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> Физиологическое (у новорожденных) Гипотиреоз

Примечание. Концентрации, превышающие верхний предел нормы до 100 раз, могут наблюдаться при рабдомиолизе.

Изофермент МВ можно определить, измеряя активность фермента в присутствии антител, ингибирующих субъединицу М, или измеряя массу фермента с использованием иммуноферментного анализа. В плазме терминальный остаток лизина КК-М полипептида удаляется карбоксипептидазой. Это не влияет на активность фермента, но изменяет заряд полипептида и, как следствие, электрофоретическую подвижность фермента. Три возможные формы КК-ММ названы изоформами: КК-ММ3 содержит два интактных полипептида КК-М; в форме КК-ММ1 оба полипептида лишены концевых остатков лизина; форма КК-ММ2 содержит по одному полипептиду каждого типа. Увеличение отношения КК-ММ3 к КК-ММ1 является самым ранним ферментативным признаком инфаркта миокарда (через 2–5 ч после появления болей в груди). Однако определение изоферментного спектра КК в качестве стандартного исследования под силу лишь немногим лабораториям.

Амилаза

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

Активность амилазы плазмы обычно повышается в 5 и даже 10 раз при остром панкреатите. Определение активности этого фермента при диагностике других острых заболеваний живота и прочие причины его повышения обсуждаются в гл. 6.

Холинэстераза

Данный фермент секретируется печенью в кровоток, и его низкая активность в плазме свидетельствует о хронической дисфункции печени. Однако его концентрацию редко измеряют по этой причине.

Интерес к холинэстеразе проявляется ввиду того, что она гидролизует мышечный релаксант, широко используемый в анестезии, — сукцинилхолин (сколин). Изредка встречаются пациенты, у которых эффект данного препарата, который парализует дыхание, сохраняется в течение нескольких часов после его введения (сколиновое апноэ). Многие из таких больных имеют пониженную активность холинэстеразы.

Методом селективного ингибирования обнаружено четыре варианта фермента: нормальный, устойчивый к дибукаину, устойчивый к фториду и неактивный. Нормальные гомозиготы (генотип E^1, E^1) составляют 95 % населения, а гетерозиготы по устойчивости к дибукаину (E^1, E^2) — 4 %. Они обычно не проявляют аномальной реакции на сукцинилхолин, но гомозиготы по устойчивости к дибукаину (E^2, E^2), составляющие 0,05 % популяции, так же как и индивиды, синтезирующие неактивный фермент (E^3, E^3), имеют высокий риск развития сколинового апноэ. Пациенты, имеющие неблагоприятную реакцию на сколин, и их родственники должны обследоваться для выявления носителей аномальной холинэстеразы, с тем чтобы избежать введения сколина, если они будут нуждаться в анестезии.

Заключение

Наиболее распространенным белком в плазме является альбумин, синтез которого происходит в печени. Участвуя в создании коллоидно-осмотического давления, альбумин играет важную роль в распределении внеклеточной жидкости между сосудами и интерстициальным пространством. Он выступает как транспортный белок для нескольких гормонов, лекарственных препаратов, свободных жирных кислот, неконъюгированного били-

рубина и различных ионов. Однако на его концентрацию в плазме влияет множество патологических процессов (к уменьшению приводят хронические заболевания печени; состояния, сопровождающиеся потерями белка; нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте; повышение проницаемости капилляров), поэтому результаты измерений должны интерпретироваться с осторожностью.

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

Миеломы, злокачественные опухоли плазматических клеток, вырабатывают большие количества идентичных моноклональных иммуноглобулиновых молекул или их фрагментов, называемых парапротеинами. В обнаружении парапротеинов большую роль играет электрофорез белков сыворотки и мочи, однако другие аномалии белков плазмы лучше исследовать с помощью специфических методов обнаружения исследуемого белка или белков. Метаболические проявления миеломы включают недостаточность почек, гиперкальциемию и гиперурикемию. У пациентов часто развиваются анемия и иммунная недостаточность. Причиной смерти являются инфекции и почечная болезнь.

Другие белки плазмы включают факторы свертывания, компоненты комплемента и различные транспортные белки, например тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны, трансферрин и церулоплазмин. Концентрации определенных белков повышаются при острой воспалительной реакции. Эти "острофазовые" белки включают α_1 -антитрипсин, С-реактивный белок и гаптоглобины. Изме-

ние концентрации С-реактивного белка информативно в осуществлении контроля за течением заболеваний, характеризующихся эпизодами острого воспаления, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. α_1 -Антитрипсин является ингибитором протеаз; наследственная недостаточность белка может вызвать гепатит у новорожденных, который может прогрессировать и приводить к циррозу, и эмфизему у взрослых, особенно если они курят. Данная патология может быть выявлена в пренатальном периоде путем исследования образца крови или клеток плода.

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

В плазме присутствуют ферменты, выполняющие в крови свою физиологическую функцию, например ренин и факторы свертывания крови, а также те, которые освобождаются из клеток в результате их повреждения или нормального клеточного обновления. Диагностическая энзимология, в основном, имеет дело с последней группой ферментов, и измерения их активности в плазме могут быть полезным диагностическим показателем места и степени повреждения тканей. Примерами таких ферментов могут служить креатинкиназа, освобождающаяся из сердечной мышцы в результате инфаркта миокарда или при повреждении скелетной мускулатуры, а также широко распространенные трансаминазы, которые освобождаются в кровь при ряде патологических состояний, включая гепатит, инфаркт миокарда и повреждение скелетных мышц.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) присутствует в остеобластах, и ее активность в плазме повышается при заболеваниях, связанных с увеличением активности остеобластов, таких как остеомаляция и костная болезнь Педжета. Активность ЩФ плазмы также повышена у пациентов с холестатической желтухой.

Немногие ферменты, определяемые с диагностическими целями в плазме, являются тканеспецифическими, но когда источник повышенной ферментативной активности в плазме неочевиден (по клиническим или другим данным), информацию о ее тканевом происхождении может дать определение изоферментов (молекулярных вариан-

тов фермента, которые имеют сходную каталитическую активность, но различную химическую структуру, что делает возможным их разделение иммунохимически или методом электрофореза). Так, определение изоферментов ЩФ способно выявить источник повышения активности этого фермента в плазме (печень, кости или другой орган), а определение изоферментов креатинкиназы способно распознать ее происхождение из сердечной или скелетных мышц. Другим методом, увеличивающим специфичность ферментного анализа плазмы, является определение концентрации не-

скольких ферментов, поскольку концентрации различных ферментов, а следовательно, количество, освобождаемое при повреждении клеток, отличны у разных тканей.

Хотя ферментативные методики недостаточно специфичны, определение активности ферментов в плазме может служить чувствительным методом определения повреждения тканей и, таким образом, оказать неоценимую услугу в слежении за ходом заболевания, например гепатита или болезни Педжета, даже если диагноз и был установлен другими методами.

Липиды, липопротеины и сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Липиды в плазме представлены, в основном, жирными кислотами, триглицеридами, холестерином и фосфолипидами. Другие жирорастворимые вещества присутствуют в значительно меньших количествах, но играют важную физиологическую роль — это стероидные гормоны и жирорастворимые витамины, которые рассматриваются, соответственно, в гл. 9 и 20.

Увеличение концентрации в плазме крови липидов, особенно холестерина, обычно связывают с развитием атеросклероза — процесса, ответственного за возникновение большинства сердечно-сосудистых заболеваний (поражения коронарных и мозговых сосудов, периферического сосудистого русла). В Великобритании они являются главной причиной смерти, приблизительно четвертая часть всех умерших (женщины больше, чем мужчины) погибают от ишемической болезни сердца (ИБС). Многие из этих людей были моложе 60 лет. Доказано, что эффективное лечение гиперхолестеринемии и устранение других факторов риска снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Триглицериды, холестерин и фосфолипиды

Триглицериды (правильнее — триацилглицеролы, однако этот термин не столь распространен в клинической медицине, поэтому в книге используется термин “триглицериды”) состоят из глицерина, этерифицированного тремя жирными кислотами с длинной цепью, такими как стеариновая (18 атомов углерода) или пальмитиновая (16 атомов углерода). Триглицериды присутствуют в пищевых жирах и могут синтезироваться в печени и жировой ткани, обеспечивая организм запасной энерги-

ей, которая может быть мобилизована в случае необходимости, например при голодании. Хотя большая часть жирных кислот человеческого организма являются насыщенными, некоторые ненасыщенные жирные кислоты играют важную роль как предшественники простагландинов и при этерификации холестерина. Триглицериды, входящие в состав клеточных мембран, содержат как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты.

Холестерин также является важным элементом мембранной структуры, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот. Холестерин присутствует в пищевых жирах и может синтезироваться многими тканями, включая печень, причем механизм его синтеза находится под строгим метаболическим контролем. Холестерин экскретируется с желчью либо в неизмененном виде, либо в виде продуктов его метаболизма — желчных кислот.

Фосфолипиды представляют собой соединения, сходные с триглицеридами, с тем различием, что

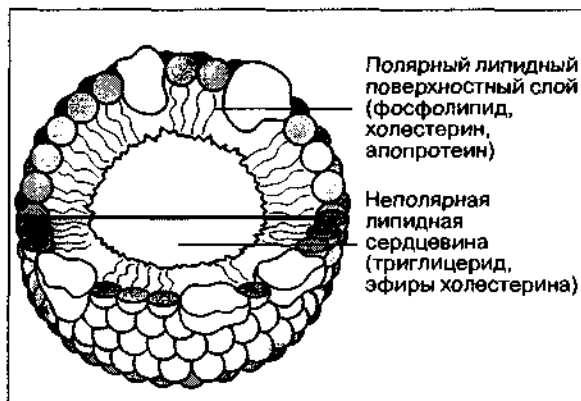


Рис. 14.1. Состав липопротеиновой частицы. Один сегмент удален, чтобы показать неполярную сердцевину, состоящую из эфира холестерина и триглицерида, окруженную фосфолипидами и апопротеинами

Таблица 14-1. Функции основных аполипопротеинов

Аполипопротеин	Функция
A-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы Структурная (в ЛПВП)
A-II	Активатор липазы печени Структурная (в ЛПВП)
B-100	Структурная (в ЛПНП и ЛПОНП) Связывание с рецепторами
B-48	Структурная (в хиломикронах)
C-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы(?)
C-II	Активатор липопротеинлипазы
C-III	Ингибитор клиренса хиломикронов и остаточных частиц
E	Связывание с рецепторами

один из остатков жирных кислот замещен фосфатом и азотистым основанием.

Поскольку липиды нерастворимы в воде, они транспортируются в плазме в комплексе с белками. Основным переносчиком свободных жирных кислот (СЖК) является альбумин, в то время как другие липиды циркулируют в виде комплексов, известных под названием липопротеины. Они содержат неполярный стержень из триглицерида и эфиров холестерина, окруженный поверхностным слоем фосфолипидов, холестерина и белков, известных как аполипопротеины (рис. 14.1). Последние имеют важное значение как в структуре, так и в метаболизме липопротеинов (табл. 14-1).

Классификация липопротеинов

Липопротеины классифицируют на основе их плотности, выявляемой при ультрацентрифугировании. Плотность увеличивается от хиломикро-

нов (ХМ, самая низкая плотность), далее идут липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), низкой плотности (ЛПНП) и, наконец, высокой плотности (ЛПВП). ЛПВП можно разделить по плотности на два метаболически различных подтипа: ЛПВП2 (плотность 1,064–1,125) и ЛПВП3 (плотность 1,126–1,210). Различают также несколько подтипов ЛПНП. ЛПНП присутствуют в крови лишь в незначительной концентрации, но могут накапливаться при нарушениях метаболизма липопротеинов. Классификация липопротеинов представлена в табл. 14-2, а приблизительное содержание липидов и аполипопротеинов – на рис. 14.2. Однако важно подчеркнуть, что состав циркулирующих липопротеинов нестатичен. Они находятся в динамическом состоянии с постоянным обменом компонентами между различными типами. Основные функции липопротеинов представлены в табл. 14-2 и детально рассматриваются в следующем разделе.

Липопротеин(а), или Лп(а), является атипичным липопротеином с неизвестной функцией. Он крупнее ЛПНП и имеет более высокую плотность, но сходный с ЛПНП состав, правда, содержит дополнительно одну молекулу апо(а) на каждую молекулу апо В-100. Апо(а) обнаруживает значительную гомологию с плазминогеном. Концентрация Лп(а) в плазме имеет существенные индивидуальные отличия и колеблется в пределах 0–100 мг/дл, являясь генетически детерминированным фактором. Повышенная концентрация Лп(а), по-видимому, является независимым фактором риска коронарной болезни сердца. Обычная медикаментозная терапия, направленная на снижение концентрации ЛПНП, мало влияет на концентрацию Лп(а).

Таблица 14-2. Классификация и характеристики липопротеинов

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

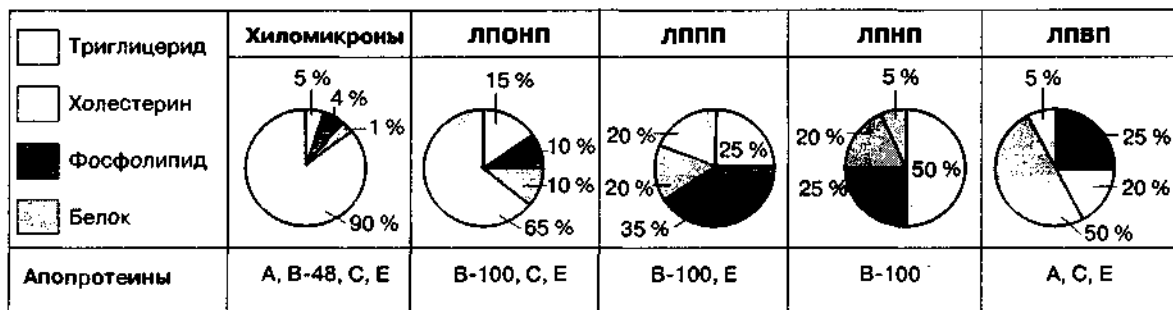


Рис. 14.2. Состав липопротеинов; хотя состав в пределах класса сходен, отмечается гетерогенность частиц, так что указанный процентный состав является усредненным. Цифры, указанные для ЛПВП, относятся к ЛПВП3; ЛПВП2 содержат меньше белка и больше липидов. Указаны только основные апопротеины

Метаболизм липопротеинов

Хиломикроны (ХМ)

Хиломикроны (рис. 14.3) образуются из пищевых жиров (в основном из триглицеридов, но также и из холестерина) в энтероцитах. Они попадают в лимфатическую систему и достигают системной циркуляции через грудной проток. ХМ являются основной транспортной формой экзогенных (пищевых) жиров. Триглицериды составляют примерно 90 % липидов. Они освобождаются из ХМ под действием фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ), расположенной на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, скелетных и сердечной мышц и лактирующей молочной железы, результатом чего является поступление в эти ткани свободных жирных кислот, которые используются в качестве энергетических субстратов или, после их повторной этерификации в триглицериды, депонируются как энергетические запасы. Липопротеинлипаза активируется апо С-II.

Апо А и апо В-48 синтезируются в кишечнике и присутствуют во вновь сформированных хиломикронах; апо С-II и апо Е переносятся в хиломикроны из ЛПВП. По мере удаления триглицеридов из хиломикронов они становятся меньше; холестерин, фосфолипиды, апо А и апо С-II освобождаются с поверхности частиц и поглощаются ЛПВП. Белок-переносчик эфиров холестерина перемещает этерифицированный холестерин из ЛПВП на остатки ХМ в обмен на триглицериды. Сердцевина остатков хиломикронов, обедненных триглицеридами и обогащенных эфирами холестерина, удаляется из циркуляции паренхиматозными клетками печени. Поглощение печенью зависит от распозна-

вания апо Е в остатках ХМ специфическими рецепторами гепатоцитов.

Хотя основная функция ХМ состоит в транспорте пищевых триглицеридов, они также доставляют в печень пищевую холестерин и жирорастворимые витамины. В норме хиломикроны не удается обнаружить в плазме при голодании (более 12 ч после приема пищи).

Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)

Липопротеины очень низкой плотности (рис. 14.4) образуются из триглицеридов, синтезированных в печени *de novo* или путем повторной этерификации свободных жирных кислот. ЛПОНП содержат также некоторое количество холестерина, апо В, апо С и апо Е; апо Е и определенная часть апо С поступают из циркулирующих ЛПВП.

ЛПОНП являются основной транспортной формой эндогенных триглицеридов и на начальном этапе разделяют судьбу хиломикронов: триглицериды отщепляются от них под действием липопротеинлипазы. По мере того как ЛПОНП уменьшаются в размерах, от их поверхности отщепляются фосфолипиды, свободный холестерин и аполипопротеины, которые поглощаются ЛПВП. При этом ЛПОНП превращаются в более плотные частицы — ЛППП. Холестерин, перенесенный в ЛПВП, этерифицируется, и эфиры холестерина транспортируются обратно в ЛППП в обмен на триглицериды с помощью белка-переносчика эфиров холестерина. Дальнейшее удаление триглицеридов происходит с помощью триглицеридлипазы, расположенной на эндотелиальных клетках печени, при этом ЛППП превращаются в ЛПНП, состоящие

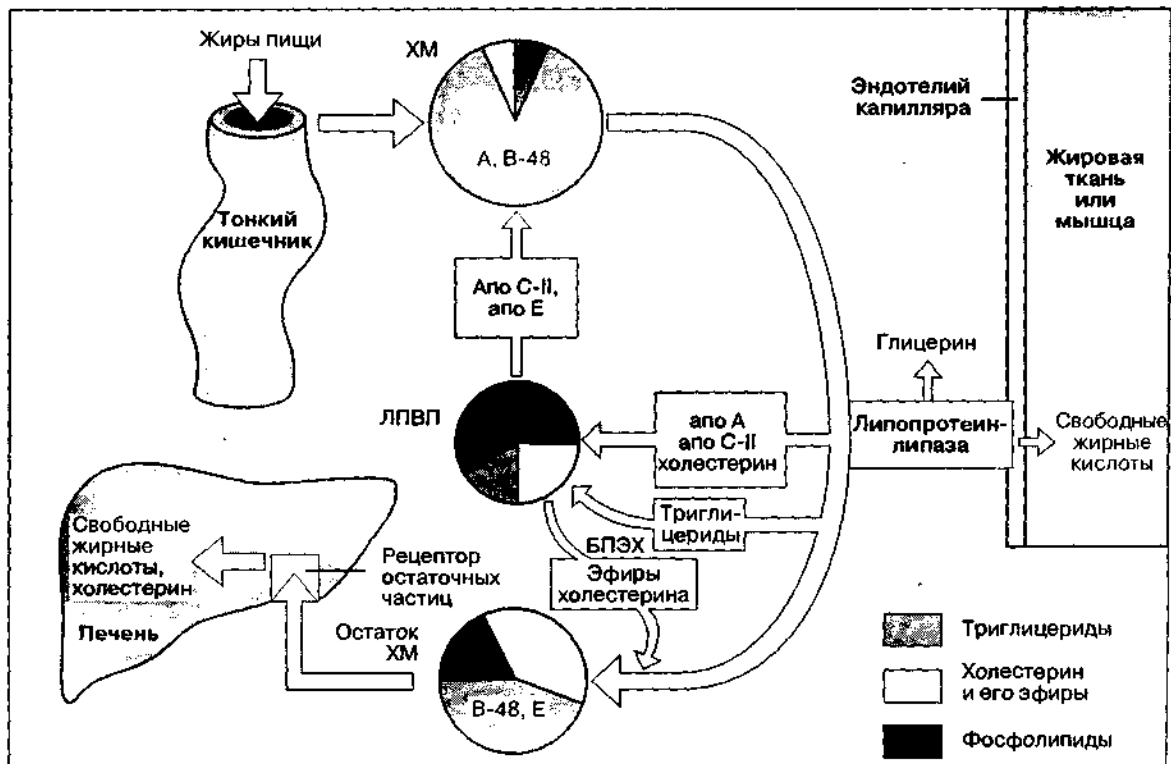


Рис. 14.3. Хиломикроны переносят пищевые триглицериды в ткани, где они извлекаются под действием липопротеин-липазы. Остаточные частицы удаляются печенью. Они связываются рецепторами (которые распознают апо Е) на поверхности гепатоцитов, поглощаются и катаболизируются. Аполипопротеины А и В-48 синтезируются в клетках кишечника апо С и апо Е поступают вместе с эфирами холестерина (ЭХ) из ЛПВП. Аполипопротеин С-II активирует липопротеинлипазу. По мере удаления из ХМ триглицеридов от их поверхности отщепляются апо А, апо С, холестерин и фосфолипиды, которые переносятся в ЛПВП, где холестерин этерифицируется. Эфиры холестерина переносятся обратно в остаточные частицы в обмен на триглицериды с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ)

преимущественно из эфиров холестерина, фосфолипидов и апо В-100. Некоторое количество ЛППП захватывается клетками печени при участии рецепторов к ЛПНП. Эти рецепторы, известные как рецепторы апо В и апо Е, способны связывать апо В и апо Е. В норме в циркуляции находится очень мало ЛППП, поскольку они быстро удаляются или превращаются в ЛПНП.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)

ЛПНП являются главными переносчиками холестерина в форме его эфиров. Они образуются из ЛПОНП через ЛППП (рис. 14.5). ЛПНП могут проходить через соединения между клетками эндотелия капилляров и связываться с рецепторами к ЛПНП на клеточных мембранах, которые распо-

знают апо В-100. За этим следует их интернализация, разрушение в лизосомах и освобождение свободного холестерина. Холестерин может также синтезироваться в тканях, но лимитирующей скоростью процесса фермент — ГМГ-КоА-редуктаза (гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза) — ингибируется холестерином, и, по-видимому, у взрослых людей синтез холестерина в периферических клетках не происходит. Свободный холестерин также стимулирует собственную этерификацию, усиливая активность фермента ацил-КоА:холестеринацилтрансферазы (АХАТ).

Рецепторы ЛПНП насыщаемы и являются объектом нисходящей регуляции на увеличенном внутриклеточном содержании холестерина. ЛПНП могут поглощаться макрофагами, происходящими из моноцитов крови, посредством рецепторов-локшешек. Этот процесс протекает при нормальной к

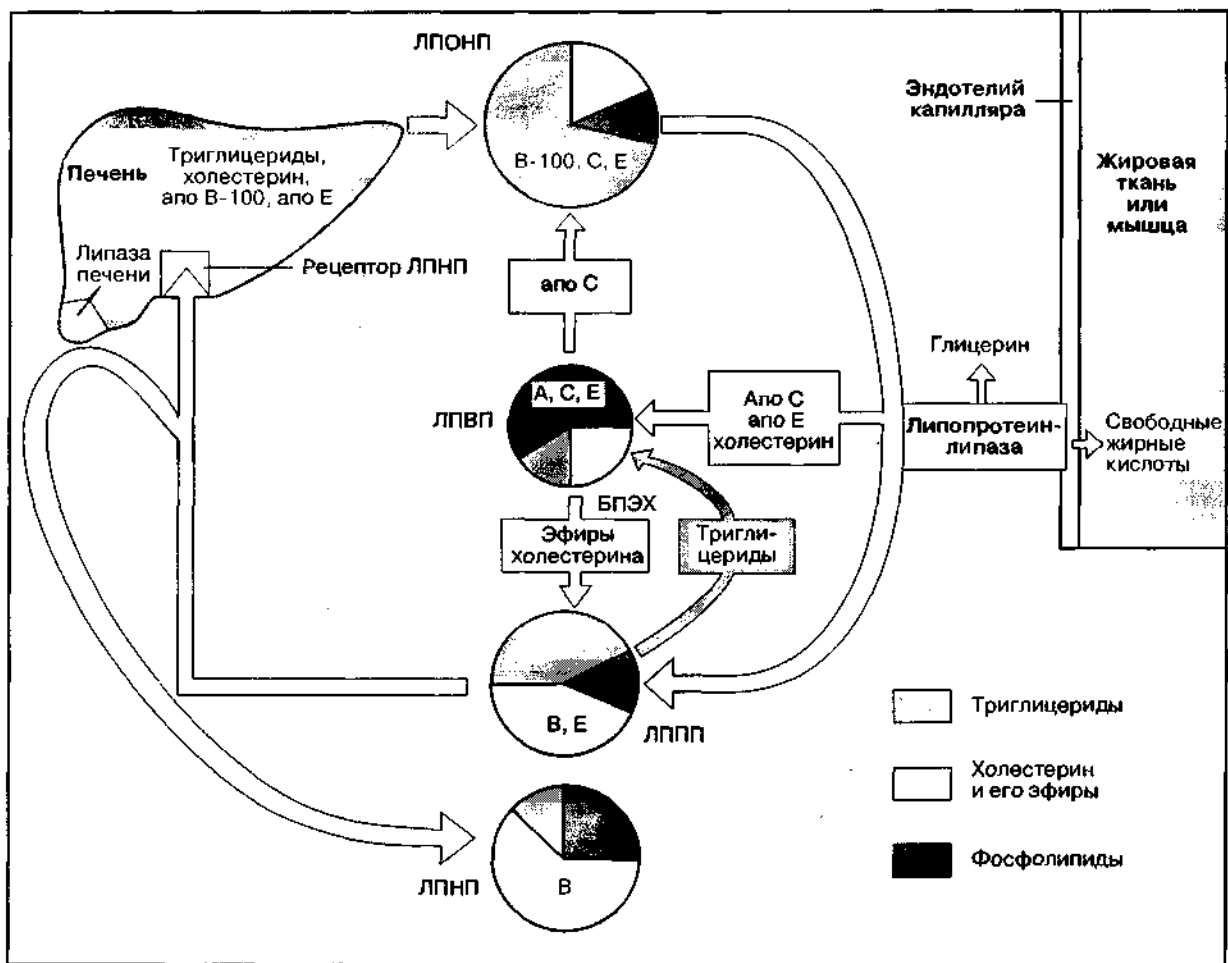


Рис. 14.4. ЛПОНП синтезируются в печени и переносят эндогенные триглицериды из печени в другие ткани, где они освобождаются под действием липопротеинлипазы. Одновременно освобождаются холестерин, фосфолипиды, apo C и apo B, которые постулают в ЛПВП. При этом ЛПОНП превращаются в ЛППП. Холестерин этерифицируется в ЛПВП, и эфиры холестерина переносятся в ЛППП с помощью белка-переносчика эфиров холестерина. Некоторое количество ЛППП удаляется печенью, но от большей части происходит дальнейшее отщепление триглицеридов триглицеридлипазой печени, в результате чего частицы превращаются в ЛПНП. Таким образом, богатые триглицеридами ЛПОНП являются предшественниками ЛПНП, в состав которых входят преимущественно эфиры холестерина и apo B-100

центрации ЛПНП, но усиливается при увеличении концентрации ЛПНП или при их модификации, например окислении. Поглощение ЛПНП макрофагами в стенке артерий является важным звеном патогенеза атеросклероза. Когда макрофаги перегружены эфирами холестерина, они превращаются в "пенистые клетки" — классический компонент атероматозных бляшек. У новорожденных концентрация ЛПНП в плазме существенно ниже, чем у взрослых, поэтому поглощение холестерина клетками, вероятно, полностью протекает по опосредованному рецепторами механизму и находится

под контролем. Концентрация ЛПНП увеличивается в детском возрасте и достигает уровня, соответствующего таковому у взрослых, после полового созревания.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)

Липопротеины высокой плотности (рис. 14.6) синтезируются в печени и, в меньшей степени, в клетках тонкого кишечника в форме предшественника ("начального ЛПВП"), включающего фосфоли-

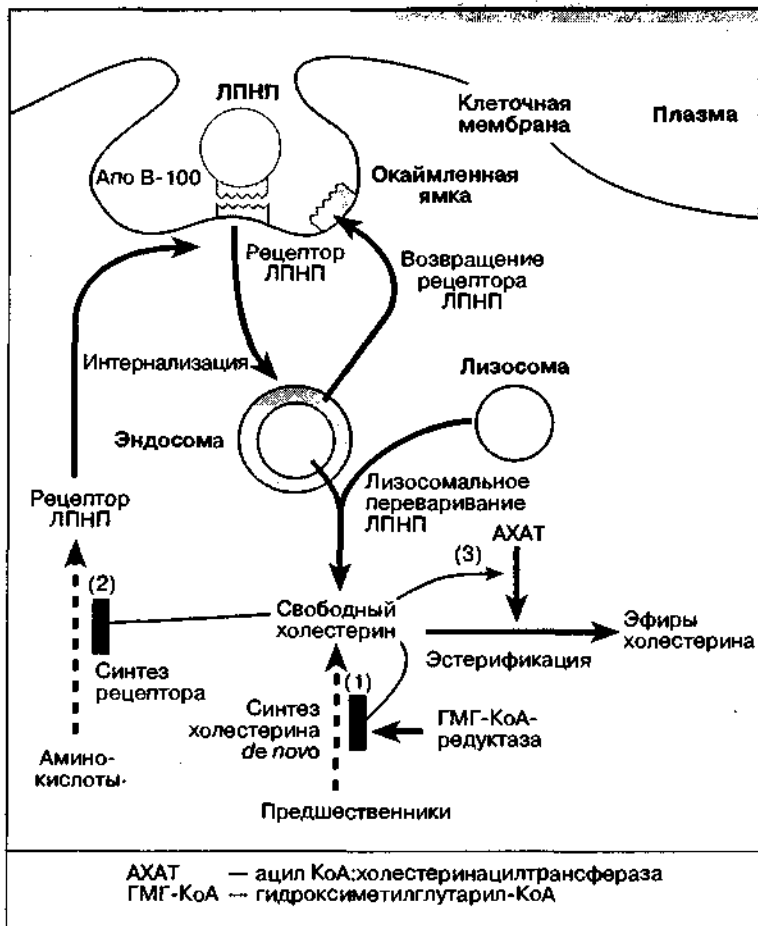


Рис. 14.5. Метаболизм ЛПНП. ЛПНП происходят из ЛПОНП через промежуточную форму ЛППП. Они удаляются печенью и другими тканями по рецепторзависимому механизму, включающему узнавание апо В-100 рецепторами ЛПНП. Частицы ЛПНП гидролизуются лизосомальными ферментами, освобождающими свободный холестерин, который: 1) ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, осуществляющую лимитирующий скорость этап синтеза холестерина; 2) ингибирует синтез рецепторов к ЛПНП; 3) стимулирует этерификацию холестерина, увеличивая активность фермента ацил-КоА: холестеринацилтрансферазы (АХАТ)

пид, холестерин, апо Е и апо А. Начальный ЛПВП имеет форму диска. Попадая в циркуляцию, он забирает апо С и апо А от других липопротеинов и тканей, кроме печени, и приобретает при этом сферическую форму. Свободный холестерин эстерифицируется ферментом лецитин-холестеринацилтрансферазой (ЛХАТ), которая присутствует в начальном ЛПВП и активируется своим кофактором — апо А-I. Это увеличивает плотность частиц ЛПВП, превращая их из формы ЛПВП3 в ЛПВП2.

Эфиры холестерина переносятся из ЛПВП2 в остаточные частицы в обмен на триглицериды, причем этот процесс опосредуется белком-пере-

носителем эфиров холестерина. Эфиры холестерина поглощаются печенью в составе остатков хиломикрон и ЛППП и экскретируются с желчью, частично после их метаболизма до желчных кислот.

Обогащенные триглицеридами ЛПВП2 снова превращаются в ЛПВП3 путем отщепления триглицеридов ферментом печени триглицеридлипазой, расположенной на эндотелии капилляров печени. Часть ЛПВП2, вероятно, удаляется из циркуляции в печени при участии рецепторов, распознающих апо А-I.

Таким образом, ЛПВП выполняют две важные функции: являются источником апопротеинов для

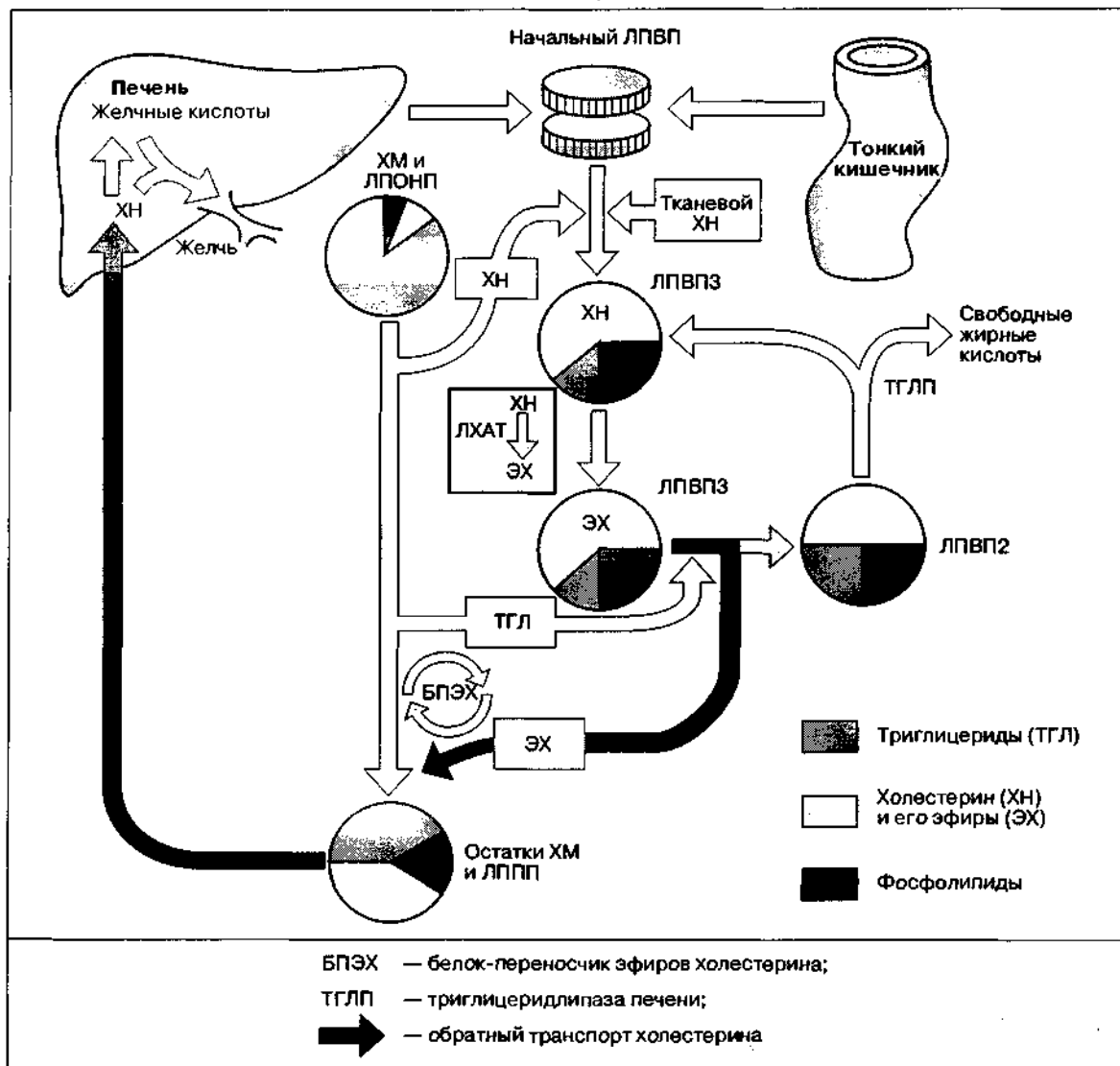


Рис. 14.6. Метаболизм ЛПВП и обратный транспорт холестерина. Начальные ЛПВП захватывают свободный холестерин из клеток иных тканей, чем печень, из ХМ и ЛПОНП, превращаясь при этом в ЛПВП3. Холестерин этерифицируется ферментом ЛХАТ, и эфиры холестерина переносятся на остаточные липопротеины с помощью БПЭХ в обмен на триглицериды. Остаточные частицы удаляются печенью из циркуляции, откуда холестерин экскретируется с желчью как в свободном виде, так и в виде желчных кислот. Большая часть холестерина используется повторно, хотя некоторое количество, вероятно, поглощается печенью и катаболизируется. Переносчики в виде алопротеинов опущены для краткости

ХМ и ЛПОНП и опосредуют обратный транспорт холестерина, захватывая холестерин из стареющих клеток и других липопротеинов и перенося их в остаточные частицы, которые поглощаются печенью. Холестерин экскретируется печенью в составе желчи как в форме свободного холестерина, так и после его метаболизма до желчных кислот.

Основные особенности метаболизма липопротеинов следующие:

- поступающие с пищей триглицериды переносятся в составе хиломикроннов в ткани, где они могут служить источником энергии или запасаться;
- эндогенные триглицериды, синтезируемые в печени, транспортируются в ткани в виде ЛПОНП

и также используются в качестве источника энергии или депонируются;

- холестерин, синтезированный в печени, переносится в ткани в составе ЛПНП, которые происходят из ЛПОНП; холестерин пищи поступает в печень в составе остатков ХМ;
- ЛПВП получают холестерин из периферических клеток и других липопротеинов. Холестерин затем этерифицируется с помощью фермента ЛХАТ. Эфир холестерина переносится в остаточные частицы, которые поглощаются печенью, откуда холестерин экскретируется.

Нормативы и лабораторные исследования

При рождении концентрация холестерина в плазме очень низка (общий холестерин — менее 2,6 ммоль/л, а холестерин ЛПНП — не выше 1,0 ммоль/л). В первый год жизни наблюдается быстрое увеличение концентрации, однако общая концентрация в детстве не превышает обычно 4,1 ммоль/л. В развитых странах концентрация холестерина у подростков растет в ранний период полового созревания. Повышенная концентрация холестерина в плазме — это главный фактор риска возникновения ИБС. Кривые зависимости смертности от ИБС и концентрации холестерина в плазме представлены на рис. 14.7. Кривая резко



Рис. 14.7. Зависимость смертности от ИБС от концентрации холестерина в плазме крови. Смертность выражена величиной относительного риска по сравнению с таковой при концентрации холестерина в плазме 5,2 ммоль/л. При наличии дополнительных неблагоприятных факторов (курение) кривая становится круче

поднимается при возрастании концентрации холестерина. Смертность от ИБС удваивается при увеличении концентрации с 5,2 до 6,5 ммоль/л и становится выше в 4 раза при концентрации холестерина в крови, равной 7,8 ммоль/л. Приблизительно у взрослого населения Великобритании концентрация холестерина в плазме > 5,2 ммоль/л, а у четверти — выше 6,5 ммоль/л. При концентрации холестерина < 5,2 ммоль/л кривая становится более пологой. Для групп людей, имеющих другие факторы риска, например у курильщиков, она еще более крутая.

В ходе эпидемиологических исследований установлено, что риск возникновения ИБС у людей неодинаковый даже при близких концентрациях холестерина в плазме крови. Поэтому предпочтительнее оценивать значение измеренной концентрации холестерина относительно желаемой или идеальной для данного индивидуума, зависящей от многих моментов, в том числе и от наличия других факторов риска.

Существует несомненная связь между высокой концентрацией холестерина в плазме (особенно связанного с ЛПНП) и повышенным риском возникновения коронарной болезни сердца, но в то же время наблюдается обратная корреляция между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС. Многие физиологические факторы влияют на концентрации холестерина ЛПНП и ЛПВП, некоторые из которых приведены в табл. 14-3.

Гипертриглицеридемия также является фактором риска развития коронарной болезни сердца (возможно, в большей степени для женщин, чем для мужчин), хотя значение ее в целом ниже. Гипертриглицеридемия, связанная с мелкими, плотными, богатыми триглицеридами ЛПНП-частицами (ЛПНП-III), которые, в частности, связаны с инсулиннезависимым диабетом, играет особо важную роль, поскольку эти частицы, по-видимому, более атерогенны, чем другие подтипы ЛПНП. Концентрации триглицеридов в плазме, превышающие 10 ммоль/л, сопряжены с риском возникновения панкреатита.

Концентрации общих триглицеридов и холестерина легко определяются в лаборатории; холестерин ЛПВП можно измерить после однократной простой процедуры осаждения, отделяющей ЛПВП от ЛПНП. Холестерин ЛПНП вычисляется по формуле:

$$\text{ХН ЛПНП} = \text{Общий ХН} - (\text{ХН ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2),$$

где ХН — холестерин; ТГ — триглицериды; все концентрации выражены в ммоль/л. Эту формулу

Таблица 14-3. Некоторые физиологические и внешние влияния на липопротеины плазмы

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

Примечание. П : Н — отношение полиненасыщенных жиров к насыщенным жирам в рационе.

льзя использовать, если концентрация триглицеридов превышает 4,5 ммоль/л.

Разделение липопротеинов с помощью ультрацентрифугирования не пригодно для широкого практического использования и применяется в научных исследованиях. Раньше для разделения липопротеинов широко использовали электрофорез, но с его помощью удавалось получить только качественные характеристики, поэтому в настоящее время от этой методики отказались. Для диагностики остаточной гиперлипидемии необходима фенотипирование apo E (с. 262). Для выявления причин хиломикронемии голодания требуется определение активности липазы и apo C-II. Доступны методы определения и других апопротеинов, но степень необходимости их использования в клинической практике еще не установлена.

Внешний вид плазмы крови, которую доставили в лабораторию, уже может свидетельствовать о наличии у пациента гиперлипидемии. Плазма крови, взятая натощак у здорового человека, прозрачная. При взятии после приема пищи она опалесцирует из-за наличия светорассеивающих свойств у хиломикрон и ЛПОНП. Если концентрация триглицеридов в крови выше 4 ммоль/л, плазма становится мутной, а при тяжелой гипертриглицеридемии внешне напоминает молоко (липемическая плазма). При отстаивании пробы хиломикроны всплывают, формируя жирный супернатантный слой, ЛПОНП остаются в суспензии. ЛПНП не обладают светорассеивающими свойствами, и даже при высоких концентрациях холестерина плазма остается прозрачной.

Кровь для исследования липидов

Кровь для исследования липидов следует брать утром, после 14-часового воздержания от пищи, когда хиломикроны, образованные из пищевых жиров,

в норме уже выводятся. Если они присутствуют, то уже можно подозревать какое-то расстройство. Перед взятием крови пациент должен в течение 2 нед. придерживаться своей обычной диеты. Вечером накануне взятия крови должен быть исключен прием алкоголя: это является распространенной причиной гипертриглицеридемии даже у голодавших пациентов. Если исследования липидов проводятся у больного, перенесшего инфаркт миокарда, то кровь следует брать либо в течение 24 ч после инфаркта, либо по истечении 3 мес, поскольку в период выздоровления метаболизм липидов нарушается и результаты анализов могут интерпретироваться неправильно.

Отбор пациентов для обследования

Клиническими исследованиями установлено, что снижение концентрации холестерина в плазме крови уменьшает смертность от ИБС и общую смертность. Это подтверждено как результатами проведения вторичной профилактики (лечение пациентов, состояние которых может быть оценено как "предболезнь"), так и первичной (назначение соответствующих гиполипидемических препаратов лицам, не страдающим нарушениями липидного обмена). Снижение уровня холестерина также уменьшает вероятность развития инсульта. Уменьшение концентрации холестерина в крови не связано с повышением смертности от других заболеваний, например рака, хотя есть данные, что увеличивается риск развития геморрагического инсульта, но положительные последствия гиполипидемии значительно перекрывают этот риск.

Очевидно, что исследование липидов должно проводиться всем пациентам, уже имеющим заболевания сосудов, а также тем, которых относят в группу повышенного риска (см. с. 267). Рекомен-

дуются определять липиды плазмы крови у пациентов:

- с ИБС (а также с поражением мозговых и периферических сосудов);
- при наличии семейной предрасположенности к раннему развитию ИБС (возникновение у лиц моложе 60 лет);
- имеющих другие факторы риска (сахарный диабет, артериальную гипертензию);
- с характерными клиническими признаками гиперлипидемии (см. ниже);
- имеющих липемическую плазму.

Определение липидов плазмы проводится в основном при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако в настоящее время прослеживается четкая тенденция проведения скрининговых обследований всем взрослым (особенно мужчинам) старше 20 лет.

Нарушения метаболизма липидов

Существует несколько редких наследственных метаболических болезней, связанных с накоплением липидов в тканях или со снижением концентраций липопротеинов в плазме. Однако самыми распространенными расстройствами являются гиперлипидемии как первичные (генетические), так и вторичные.

Классификация

Гиперлипидемии классифицируются как первичные, образующие группу генетически обусловленных нарушений, или вторичные, возникшие в результате приобретенных заболеваний (состояний).

Гиперлипидемии принято классифицировать по системе ВОЗ, основанной на работах Фредрикасона. Это фенотипическая классификация, построенная на выявляемом паттерне нарушения липопротеина. Хотя классификация ВОЗ широко используется в течение многих лет, ее противоречивость становится все более очевидной. Так, при некоторых наследственных гиперлипидемиях один и тот же генотип может экспрессироваться более чем одним фенотипом у разных людей, как и фенотипы, связанные с определенными вторичными гиперлипидемиями, могут различаться. И при наследственных, и при вторичных гиперлипидемиях лекарственная терапия способна изменить фенотип. Наконец, классификация ВОЗ не учитывает уровень холестерина ЛПВП.

Вторичные гиперлипидемии

Вторичные гиперлипидемии являются распространенным состоянием (табл. 14-4), и поскольку они устраняются в результате успешной терапии основного заболевания, лечение должно быть направлено на вызвавшую их причину. При обследовании пациентов с гиперлипидемиями всегда важно исключить вторичные причины, хотя наличие первичного заболевания может предполагаться на основании семейного анамнеза. Иногда вторичная причина может сосуществовать с первичной гиперлипидемией и усиливать ее проявления.

Вызывать или усиливать гиперлипидемию могут и некоторые лекарственные вещества, включая тиазиды, β -блокаторы, не обладающие симпатомиметической активностью, и кортикостероиды. В идеале для лечения гипертензии у больных

Таблица 14-4. Распространенные причины вторичной гиперлипидемии

Состояние	Отклонения концентрации липидов		
	Холестерин	Триглицериды	ЛПВП
Ожирение	N или нз ↑	↑	↓
Чрезмерное потребление алкоголя	N	↑	↑
Сахарный диабет	N или нз ↑	↑↑	↓
Гипотиреоз	↑	N или ↑	N
Нефротический синдром	↑↑	↑↑	↓
Хроническая почечная недостаточность	N или ↑	↑	↓
Холестаз	↑	N	N

Примечание. При холестазах гиперхолестеринемия возникает в результате накопления липопротеина X — агрегата свободного холестерина, лецитина, альбумина и апо С. Изменения при диабете указаны для случаев нелеченого заболевания. Отклонения могут сохраняться при лечении и обсуждаются в гл. 11 (N — норма; нз — незначительно).

с гиперлипидемией следует использовать антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, β -блокаторы с симпатомиметической активностью или α -блокаторы. Эстрогены, особенно у женщин постменопаузального возраста, часто снижают концентрацию холестерина в плазме, но могут вызвать или усилить гипертриглицеридемию. Некоторые прогестагены, используемые в оральных контрацептивах, также оказывают побочное действие на липиды плазмы.

История болезни 14.1

Мужчина, 55 лет, в анамнезе — летаргия, утрата способности концентрировать внимание, запоры. В течение двух лет страдал стенокардией, но в последнее время главной проблемой стало значительное снижение активности. При обследовании у него обнаружили микседему.

Лабораторные данные

Сыворотка:	ТТГ	более 100 мЕ/л
	холестерин	12,2 ммоль/л
	триглицериды	1,5 ммоль/л

Пациент получал трийодтиронин; стенокардия эффективно контролировалась нитратами и антагонистами кальция. После лечения концентрация холестерина в сыворотке упала до 8,2 ммоль/л, причем концентрация холестерина ЛПНП — до 6,4 ммоль/л.

Комментарий

Гипотиреоз обычно связан с гиперхолестеринемией, что является следствием сниженного удаления из циркуляции ЛПНП. Персистенция высокой концентрации холестерина, несмотря на адекватное лечение гипотиреоза, предполагает, что в этом случае присутствует дополнительная, генетически детерминированная предрасположенность к гиперхолестеринемии.

Поскольку данный пациент страдает ИБС, концентрация холестерина плазмы крови у него должна быть меньше 5,0 ммоль/л (с. 268).

Важно помнить, что лечение гипотиреоза должно проводиться под строгим контролем ИБС. Повышение уровня метаболизма увеличивает потребность организма в кислороде и способно привести к обострению стенокардии или спровоцировать развитие инфаркта миокарда.

История болезни 14.2

Бармену, 45 лет, тучному, с жалобами на повторяющиеся боли в эпигастральной области, была проведена гастроскопия. Поскольку он подтвердил факт неумеренного употребления алкоголя, перед процедурой у него была взята кровь для исследования функции печени. Гастроскопия выявила дуоденальную язву.

При исследовании крови лаборант, заметив, что сыворотка опалесцирует, определил в ней содержание липидов.

Лабораторные данные

Сыворотка:	холестерин	7,5 ммоль/л
	триглицериды	8,4 ммоль/л
Электрофорез липидов:		
	избыток пре- β -липопротеина	
	небольшой избыток α -липопротеина	
	нормальное содержание β -липопротеина	

Комментарий

Алкоголь вызывает гипертриглицеридемию, усиливая синтез триглицеридов; нечувствительность к инсулину, наблюдаемая при ожирении, дает сходный эффект. Тяжелая гипертриглицеридемия (более 20 ммоль/л) может возникать у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при наличии дополнительной наследственной тенденции к гипертриглицеридемии. Умеренное потребление алкоголя повышает концентрацию холестерина ЛПВП и обладает кардиопротективным эффектом, который исчезает при приеме в избыточном количестве, не говоря о других неблагоприятных последствиях.

История болезни 14.3

У женщины, 44 лет, тучной, с инсулинзависимым диабетом при обследовании в поликлинике была зарегистрирована концентрация глюкозы в крови 32 ммоль/л, после чего она была госпитализирована. Взята кровь для последующего биохимического анализа, сыворотка выглядела чрезмерно липемической.

Лабораторные данные

Сыворотка:	холестерин	53 ммоль/л
	триглицериды	150 ммоль/л

Проба крови была проверена после отстаивания в течение ночи, на поверхности обнаружился жирный

супернатантный слой, хотя остальная часть осталась липемической.

Комментарии

Внешний вид сыворотки характерен для фенотипа V типа по классификации ВОЗ. Гиперлипидемия может осложнять неконтролируемый инсулинзависимый диабет и обусловлена уменьшением активности липопротеинлипазы в сочетании с усилением синтеза триглицеридов в печени. Это состояние может усугубляться сосуществующей семейной гиперлипидемией. Больная получала внутривенные инъекции инсулина. Концентрация глюкозы в крови быстро снизилась, и она была переведена на соответствующий режим подкожного введения инсулина. Спустя неделю концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке составили 8,0 и 11 ммоль/л, соответственно. В последующем диабет хорошо контролировался, а анализ липидов выявил концентрацию холестерина 6,0 ммоль/л и триглицеридов 5,3 ммоль/л. У ближайших родственников пациентки не обнаружено отклонений в концентрации липидов сыворотки, из чего было сделано заключение о том, что сохранение у нее повышенного содержания триглицеридов отчасти связано с ожирением.

Первичные гиперлипидемии

Семейная гиперхолестеринемия

Это состояние характеризуется очень высокими концентрациями холестерина в плазме, которые наблюдаются с раннего детства и не зависят от факторов окружающей среды (см. ниже "полигенная гиперхолестеринемия"). Оно наследуется как аутосомно-доминантный признак с частотой в популяции приблизительно 1 : 500. Различные мутации затрагивают синтез ЛПНП, транспорт, связывание лигандов и кластеризацию в окаймленных ямках, но все вызывают сходный фенотип. Описан также мутантный апо В-100, который в норме не связывается с ЛПНП-рецептором и приводит к фенотипу, сходному с семейной гиперхолестеринемией. Во всех случаях обнаруживается нарушение поглощения и катаболизма ЛПНП, концентрация которых в плазме возрастает. У гетерозигот концентрация общего холестерина обычно находится в пределах 7,8–12 ммоль/л.

У очень редких гомозигот (1 : 1 000 000) вообще отсутствуют рецепторы к ЛПНП и концентрация холестерина в плазме может повышаться до

20 ммоль/л. У таких людей развивается ишемическая болезнь сердца еще в детстве, и без надлежащего лечения они редко доживают до взрослого возраста. У гетерозигот имеется тенденция к развитию ИБС примерно на 20 лет раньше, чем у населения в целом; более половины из них при отсутствии лечения умирают до 60 лет.

История болезни 14.4

Мужчина, 36 лет, консультировался у окулиста в связи с необходимостью приобретения очков для чтения. Окулист заметил у пациента билатеральную старческую дугу и порекомендовал обратиться к терапевту. Терапевт обнаружил у него также сухожильную ксантому, поднимающуюся от ахиллова сухожилия. Кровяное давление было нормальным, пациент не курил и не страдал избыточной массой. Его отец умер от инфаркта в возрасте 40 лет. ЭКГ, снятая в покое, была нормальной, но при физической нагрузке развивались ишемические изменения. Выполнено исследование крови на липиды (натощак).

Лабораторные данные

Сыворотка: холестерин	13,2 ммоль/л
триглицериды	1,3 ммоль/л
холестерин ЛПНП	11,4 ммоль/л
холестерин ЛПВП	1,2 ммоль/л

Комментарии

Данный случай представляется типичной картиной семейной гиперхолестеринемии. Ксантомы сухожилий, хотя обнаруживаются не всегда, являются патогномоничным признаком семейной гиперхолестеринемии. Их развитие зависит от возраста. Ксантомы представляют собой скопления холестерина, и расположены они глубоко, так что лежащая над ними кожа имеет нормальный цвет. Часто присутствуют старческая дуга и ксантелазмы, но, в отличие от ксантом сухожилий, они могут появляться и при отсутствии явного нарушения метаболизма липидов, хотя обычно только у пожилых людей (старше 60 лет). Несмотря на нормальное кровяное давление, сама по себе гиперхолестеринемия существенно увеличивает риск гибели пациента от ишемической болезни сердца, и действительно, на фоне нагрузки обнаруживаются отклонения ЭКГ. Семейная гиперхолестеринемия встречается в 10 раз чаще среди больных с инфарктом миокарда, чем среди остального населения. Пациенты с семейной гиперхо-

лестеринемией нуждаются в энергичном лечении, обычно с применением препаратов, снижающих содержание липидов, так же как и в диете (см. ниже). Если присутствуют и другие факторы риска, с ними тоже необходимо бороться. Дети и большинство взрослых с семейной гиперхолестеринемией принадлежат к фенотипу IIa по классификации ВОЗ, хотя некоторые взрослые имеют фенотип IIb.

"Общая" (полигенная) гиперхолестеринемия

При семейной гиперхолестеринемии распределение концентраций холестерина в плазме у родственников пробанда является бимодальным с четкой разницей между гетерозиготами и нормальными индивидами. Чаще при обследовании семьи пациента с гиперхолестеринемией обнаруживается непрерывное распределение, что соответствует предположению о влиянии на холестерин плазмы нескольких генов. Эта нозологическая форма получила название "общей", или полигенной, гиперхолестеринемии. При этом нарушении концентрация холестерина в плазме не так высока, как при семейной гиперхолестеринемии, и на нее в большей степени влияют факторы окружающей среды, такие как диета.

Данная патология имеет значение опять же в связи с риском развития ишемической болезни сердца, и принципы ее лечения сходны с таковыми для семейной гиперхолестеринемии. Однако при полигенной гиперхолестеринемии часто приводит к успеху лечение лишь с помощью диеты, понижающей концентрацию холестерина до приемлемого уровня.

Семейная дисбеталипопротеинемия (болезнь "широкой β -полосы")

Это состояние клинически характеризуется отложениями жира в складках ладоней и бугристыми ксантомами; последние чаще появляются над выпуклостями костей и, в отличие от сухожильных ксантом, имеют красноватый цвет. Однако присутствие этих кожных симптомов наблюдается не всегда. У некоторых пациентов отмечаются высылающие ксантомы. На биохимическом уровне состояние характеризуется присутствием на электрофореграмме сыворотки широкой β -полосы, возникающей из-за избытка ЛППП и остатков хиломикрон. Сами хиломикроны также иногда присутствуют. Данная патология имеет альтернативное название — остаточная гиперлипопротеинемия. Кон-

центрации общего холестерина и триглицеридов повышены, а молярное отношение холестерин ЛПОНП: общие триглицериды превышает 0,68 (хотя его нельзя определить в обычных лабораториях, так как для отделения ЛПОНП требуется ультрацентрифуга). У пациентов с остаточной гиперлипопротеинемией повышен риск возникновения не только коронарной болезни сердца, но и заболеваний периферических и мозговых сосудов.

Апо Е проявляет полиморфизм. Самый распространенный фенотип назван E3/3. Семейная дисбеталипопротеинемия связана с фенотипом E2/2, который может приводить к ухудшению поглощения печенью ЛППП. Однако тот факт, что этот фенотип встречается в нормальной популяции с частотой 1 : 100, в то время как дисбеталипопротеинемия является достаточно редким заболеванием (частота случаев приблизительно 1 : 10 000), наводит на предположение об участии в ее проявлении каких-то других факторов. В связи с этим следует отметить, что, хотя патологический вариант апопротеина присутствует от рождения, клинические проявления возникают лишь во взрослом состоянии. Факторами, способствующими проявлению заболевания, являются ожирение, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз и диабет. Хотя диагноз можно предполагать исходя из клинических и биохимических данных, для его подтверждения требуется фенотипирование апо Е.

Значение полиморфизма апо Е не ограничивается метаболизмом липидов. Повышенная частота аллеля e4 была обнаружена при семейной болезни Альцгеймера.

История болезни 14.5

Мужчина средних лет был направлен семейным врачом к дерматологу по поводу множественных желтоватых папул с эритематозными основаниями на ягодицах и локтях. Дерматолог идентифицировал их как высылающие ксантомы и обратил внимание на желтые жировые полоски в углублениях ладоней пациента. Была взята кровь натощак для исследования липидов и обнаружено, что сыворотка выглядит слегка мутной.

Лабораторные данные

Сыворотка: холестерин	8,5 ммоль/л
триглицериды	6,4 ммоль/л

Электрофорез сывороточных липидов выявил широкую β -полосу и следы хиломикрон.

Комментарии

Пациенту была назначена диета с низким содержанием жиров и безафибрат. Через 3 мес содержание липидов в сыворотке пришло в норму, как и их электрофоретическая картина. Также существенно уменьшились ксантомы. При отмене безафибрата патологическая картина проявилась вновь, но снова исчезла при возобновлении приема препарата. Характерной чертой семейной дисбеталипопротеинемии является то, что она очень хорошо реагирует на лечение.

ление синтеза в печени ЛПОНП. Наследование аутосомно-доминантное. В тяжелых случаях, осложненных ожирением или употреблением алкоголя, присутствует хиломикронемия (тип V по классификации ВОЗ), и только тогда появляются физические признаки, например высыпающие ксантомы и ретиальная липемия.

Неясно, возрастает ли риск ишемической болезни сердца при семейной гипертриглицеридемии, хотя концентрация ЛПВП обычно снижена. В тяжелых случаях возникает риск развития панкреатита.

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Это состояние является следствием перепроизводства апо В в печени, что ведет к усилению секреции ЛПОНП и увеличению образования ЛПНП из ЛПОНП. Могут повышаться концентрации холестерина и (или) триглицеридов в плазме. Обычно среди подверженных этой патологии родственников у одной трети повышены ЛПНП, у одной трети — ЛПОНП, и еще одна треть имеет избыток обоих типов липопротеинов; фенотипически они могут относиться к типам IIa, IIb или IV. Могут присутствовать кожные проявления гиперлипидемии, и во всех случаях повышен риск развития ишемической болезни сердца.

Частота заболевания составляет около 1 : 300; наследование, по-видимому, аутосомно-доминантное. Поскольку при этом состоянии отсутствуют отличительные клинические черты, диагноз часто бывает предположительным, основанным на обнаружении фенотипа IIb при отсутствии ксантом сухожилий или вторичной причины гиперлипидемии.

Семейная гиперальфалипопротеинемия

При этом состоянии отмечается гиперхолестеринемия, связанная с увеличением только фракции ЛПВП, которое может отмечаться и у других членов семьи. Риск развития ишемической болезни сердца снижен, и никакого лечения не требуется. Существование данной формы подчеркивает необходимость измерения концентрации холестерина ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией. В целом, если концентрация общего холестерина превышает 7 ммоль/л, всегда будет повышена и концентрация ЛПНП, но даже в этих случаях измерение содержания ЛПВП поможет в оценке степени риска возникновения ишемической болезни сердца.

Семейная хиломикронемия

Хиломикронемия голодания является признаком двух редких форм гиперлипидемий, наследуемых по аутосомно-рецессивному признаку; при одной из них наблюдается дефицит фермента липопротеинлипазы, а при другой — недостаточность апо С-II, который необходим для активации этого фермента. Результатом в каждом случае является нарушение клиренса хиломикронов из крови. Обычно патология проявляется в детстве высыпаящими ксантомами, повторяющимися болями в животе вследствие панкреатита и, иногда, гепатоспленомегалии.

Хиломикронемия может также наблюдаться у пациентов с генетической предрасположенностью к гипертриглицеридемии, когда она усугубляется ожирением, сахарным диабетом, гиперурикемией или приемом алкоголя. Подобный эффект могут давать и некоторые лекарственные препараты, например тиазиды.

Лечение предполагает переход на диету с низким содержанием жиров, с заменой жиров триглицеридами на основе среднецепочечных жирных кислот; такие жиры всасываются в кровь прямо из кишечника и поэтому не образуют хиломикронов. Основным осложнением синдрома хиломикронемии является рецидивирующий панкреатит. Поскольку при концентрации триглицеридов ниже 10 ммоль/л он возникает редко, то, как правило, необязательно добиваться нормализации содержания триглицеридов в плазме.

Семейная гипертриглицеридемия

Данное состояние, частота которого составляет примерно 1 : 600, обычно связано с фенотипом IV типа, т. е. с избытком ЛПОНП в плазме. Молекулярная основа остается неясной; отмечается уси-

Лечение нарушений метаболизма липидов

Факторы риска возникновения болезней сосудов и показания к лечению

Основное показание к терапии гиперлипидемии — то необходимость снижения риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с тяжелой гиперлипидемией лечение способствует уменьшению вероятности возникновения панкреатита. Нельзя не отметить, что гиперлипидемия считается только одним из многих факторов риска развития патологии сердца и сосудов, всего их идентифицировано более 200. Решение о начале лечения должно, в первую очередь, основываться на правильной оценке степени (величины) риска. За исключением пациентов, у которых концентрация липидов в крови очень высока, терапия по снижению концентрации липидов не должна начинаться на основании результатов измерения только липидов. Некоторые наиболее весомые факторы риска представлены в табл. 14-5.

Существует тенденция взаимоусиления факторов риска. Так, у людей, имеющих минимальные уровни концентрации холестерина, артериальная гипертензия повышает риск возникновения ИБС приблизительно в 2 раза, а курение — в 1,6 раза, при сочетании этих факторов риск возрастает в 3,4 раза.

Курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет — это главные факторы риска, при наличии которых показано лечение гиперлипидемии. Если в семейном анамнезе отмечено раннее возникнове-

ние сердечно-сосудистой патологии, пациент пожилого возраста или мужчина, то может потребоваться проведение более агрессивного вмешательства, чем при отсутствии вышеперечисленных факторов. Необходимо признать, что единственный наиболее важный фактор наличия патологии сердца — это ранее перенесенные инфаркт миокарда или операция по восстановлению проходимости сосудов сердца. Именно они являются главными аргументами в пользу лечения (см. ниже).

В настоящее время большой интерес представляют факторы риска, выявленные относительно недавно. К ним относятся гиперфибриногенемия, высокое содержание Лп(а) и высокая концентрация в плазме крови гомоцистеина. Последний давно известен как фактор, встречающийся при наследственном метаболическом заболевании — гомоцистинурии (возникает при дефиците фермента цистатионин-β-синтаза). При этой патологии отмечается тенденция к гибели пациентов от развившихся в раннем возрасте сердечно-сосудистых заболеваний. Однако многочисленными исследованиями установлено, что к факторам риска развития сердечно-сосудистого заболевания гомоцистеин может быть отнесен при гораздо меньшей его концентрации в крови, чем та, которая наблюдается при гомоцистинурии. Возможный механизм неблагоприятного действия связан с усилением окисления ЛПНП и прямыми токсическими эффектами на эндотелий сосудов. Витамины В₆, В₁₂ и фолат являются кофакторами в метаболизме гомоцистеина. Обнаружена связь между его высокой концентрацией в крови и низкой — фолата, что позволяет предположить возможность предотвращения развития сердечно-сосудистой патологии с помощью дополнительного введения фолата.

Всех пациентов, страдающих ИБС, необходимо убедить в важности изменения их образа жизни и характера питания. Рацион должен обеспечивать достижение и поддержание "идеальной" массы тела, причем на жиры может приходиться не больше 30 % энергетической потребности организма, при условии что только треть из них будут насыщенными. Справедливости ради отметим, что эффективность диетотерапии гораздо выше в клинических исследованиях, чем в реальной жизни.

Желаемые концентрации холестерина, которые необходимо достичь в результате лечения, зависят от определения степени риска в целом. Положительные результаты в результате приема лекарственных препаратов, снижающих уровень холестерина, при вторичной профилактике признаются всеми.

Таблица 14-5. Факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

Поддающиеся коррекции	Некорректируемые
Гиперхолестеринемия*	Сердечно-сосудистое заболевание
Артериальная гипертензия*	в анамнезе*
Курение*	Семейный анамнез раннего возникновения сердечно-сосудистой патологии*
Сахарный диабет*	
Гиперфибриногенемия	
Гипергомоцистеинемия	
Низкий холестерин ЛПВП	Мужской пол*
Избыточный вес и др.	Возраст*

Основные факторы риска.

Таблица 14-6. Пороговые уровни гиперхолестеринемии, при которых показано лечение

Концентрация холестерина в плазме (ммоль/л)	Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Общего ЛПНП	> 5,0 > 3,2	> 6,5 > 4,5	> 7,8 > 5,5

Примечание. Приведены ориентировочные концентрации холестерина в плазме крови у людей, соблюдающих предписанную диету и ведущих здоровый образ жизни. Высокий риск — дополнительно имеется сердечно-сосудистое заболевание или несколько факторов риска; промежуточный риск — дополнительно имеются 1–2 фактора риска; низкий риск — отсутствуют другие факторы риска, кроме гиперлипидемии. Если вместо символа “>” поставить “<”, то получается концентрация холестерина, которой необходимо достигнуть в результате лечения.

Обращаю внимание читателей, что величины концентраций холестерина выведены на основании рекомендаций, изложенных в разных публикациях. В данном случае они представлены только для того, чтобы показать важность определения степени риска при лечении гиперлипидемии. Их нельзя рассматривать как основу для проведения лечения конкретного пациента.

Такое лечение отчетливо снижает смертность, оно эффективно и имеет хорошее соотношение “цена–эффективность”. Естественно, что одновременно должны проводиться и другие мероприятия: оздоровление образа жизни (улучшение питания, повышение уровня физических нагрузок, прекращение курения и др.), прием лекарственных препаратов (например, аспирина, β-блокаторов, ингибиторов АПФ пациентами, которым они показаны). Но в отношении проведения первичной профилактики ситуация не столь очевидная. В этом случае риски возникновения ИБС ниже, преимущества от проведения профилактики (например, соотношение количества получавших лечение людей и количества оставшихся в живых) меньше, а показатель “цена–эффективность” низкий. В рекомендациях по назначению противолипидемических средств для проведения первичной профилактики приняты во внимание вышеперечисленные факторы, и, как правило, рекомендации учитывают определенную степень риска, например, лечение желательнее проводить, если суммарный риск возникновения инфаркта миокарда в течение 10 лет равен или больше 30%. Однако необходимо помнить, что это всего лишь рекомендации, они не являются обязательными и не заменяют проведение клинического обследования конкретного пациента.

В целом считается приемлемой концентрация холестерина в плазме ниже 4,5 ммоль/л (ЛПНП < 2,5 ммоль/л) (при такой величине можно не проводить мероприятия вторичной профилактики). Пациентам, у которых концентрация холестерина постоянно превышает 7,8 ммоль/л (на фоне соблюдения предписанной диеты и исключения вторичных причин гиперлипидемии, см. табл. 14-4), обычно требуется лечение, снижающее содержание липи-

дов. Его проводят даже в тех случаях, когда другие факторы риска отсутствуют. Предполагаемый порог концентрации холестерина в плазме, при котором начинают терапию, представлен в табл. 14-6. При любой концентрации холестерина медикаментозное вмешательство становится все более показано, если имеется гипертриглицеридемия или концентрация холестерина ЛПВП низкая.

Гиперхолестеринемия

Препаратами выбора для лечения гиперхолестеринемии являются статины, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, лимитирующего скорость синтеза холестерина. При их назначении уменьшается внутриклеточная концентрация холестерина, в результате этого возрастает экспрессия рецепторов ЛПНП и снижается концентрация ЛПНП в плазме крови. Статины незначительно уменьшают концентрацию триглицеридов и повышают концентрацию ЛПВП. Эффективными препаратами являются секвестранты желчных кислот, хотя они хуже переносятся пациентами. Секвестранты связывают желчные кислоты и предотвращают их всасывание в кишечнике, как следствие нарушается энтеропеченочная циркуляция желчных кислот. Это уменьшает пул кислот в печени и стимулирует процесс их образования из холестерина. Секвестранты желчных кислот способны незначительно повышать концентрацию триглицеридов в крови. На метаболизм липидов влияют и фибраты, в основном за счет активирования липопротеинлипазы. Они слабее, чем статины, уменьшают содержание в крови холестерина, но более эффективно снижают концентрацию триглицеридов, кроме того, они повышают концентрацию ЛПВП.

Пациенты с гомозиготной гиперхолестеринемией хуже реагируют на лекарственную терапию, поэтому для их лечения используют процедуру ЛПНП-афереза — физическое удаление из кровотока ЛПНП. Применявшееся ранее шунтирование подвздошной кишки — это эффективное мероприятие, но, к сожалению, после операции возникают отдаленные неблагоприятные последствия. Хорошие результаты получены и при проведении трансплантации печени.

Гипертриглицеридемия

Гипертриглицеридемия хорошо лечится нормализацией массы тела и устранением любых усиливающих ее факторов, таких как чрезмерное потребление алкоголя. Основные классы препаратов, используемые для лечения гипертриглицеридемии, — это фибраты, производные никотиновой кислоты и рыбий жир. Производные никотиновой кислоты подавляют синтез ЛПОНП и могут также уменьшить содержание ЛПНП и увеличить ЛПВП. Рыбий жир, богатый ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами, также снижает синтез ЛПОНП.

Недостаточность липопротеинов

Существуют три редких вида наследственной недостаточности липопротеинов.

Абеталипопротеинемия

При абеталипопротеинемии имеется дефект синтеза апо В; в плазме отсутствуют ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. Клинически она проявляется мальабсорбцией жиров, акантоцитозом, пигментным ретинитом и атаксической невропатией.

Гипобеталипопротеинемия

При этом состоянии наблюдается частичная недостаточность апо В; ХМ, ЛПОНП и ЛПНП присутствуют, но в низких концентрациях.

Болезнь Танжье

При болезни Танжье снижена концентрация ЛПВП. Клинически это состояние характеризуется гиперпластическими, оранжевыми миндалинами и аккумуляцией эфиров холестерина в других

ретикулоэндотелиальных тканях. Патология связана с ускоренным катаболизмом апо А-I.

Инфаркт миокарда

У многих пациентов с инфарктом миокарда отмечаются типичные проявления заболевания: острые боли в области грудины, иногда иррадиирующие в левую руку или челюсть, характерные электрокардиографические изменения. Иногда инфаркт миокарда протекает атипично, и даже клинически никак не проявляя себя (“немой” инфаркт), что чаще отмечается у пожилых людей (см. “История болезни 21.1”). ЭКГ-изменения также не всегда очевидны, особенно если инфаркт локализован в зоне предыдущего поражения, при блокаде левой ветви ножки пучка Гиса. Более того, даже характерная боль в груди — это не всегда признак инфаркта миокарда.

Многие годы при диагностике этого заболевания измеряют активность ферментов в плазме крови. Сначала возрастает активность МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), за которой следует увеличение активностей общей КК, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и гидроксibuтиратдегидрогеназы (ГБД, сердечного изофермента лактатдегидрогеназы). (рис. 14.8). определение активно-

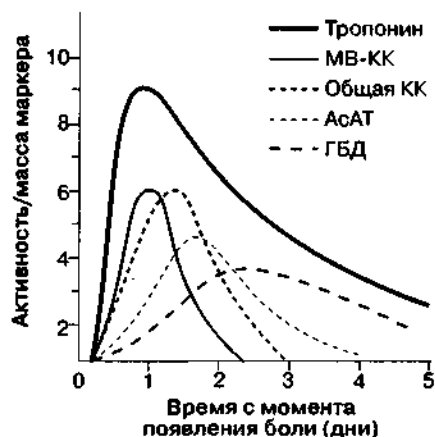


Рис. 14.8. Активность ферментов в плазме и концентрация тропонина после возникновения инфаркта миокарда. Показано, во сколько раз по сравнению с верхней границей нормы происходит увеличение. Увеличение каждого показателя по отношению к другому не является постоянной величиной, однако соответствующие увеличение и затем снижение за определенное время характерны. Измерение массы КК считается более чувствительным методом, чем определение ее активности

сти МВ-КК всегда считалось “золотым стандартом”, поскольку сердечная мышца содержит около 30 % КК в виде МВ-КК, а в здоровой поперечно-полосатой мышце эта фракция составляет только 1 %. Поэтому даже когда повышается активность КК в целом (например, при травме или интенсивных физических нагрузках), но на фракцию МВ-КК приходится более 5 % всей активности, то можно предполагать повреждение сердечной мышцы (см. “История болезни 14.6”). У больных с инфарктом миокарда, протекающим с типичными клинической картиной и ЭКГ-нарушениями, определение активности ферментов не является первоочередной задачей. Обычно сразу же начинают проведение тромболитической терапии, за исключением случаев, при которых она противопоказана. Повышения активности МВ-КК может не отмечаться до 4–8-го часа с момента появления боли в груди. Если диагноз не столь очевиден, то исходно повышенный уровень МВ-КК или возрастание ее активности на 15 % за 4 ч, дают основание подозревать наличие инфаркта миокарда. Как и при проведении других биохимических исследований, несколько определений активности фермента, выполненных последовательно, дают больше информации, чем единичное. Инфаркт миокарда маловероятен, если у пациента, жалующегося на боль в груди, активность КК не повышается. Отсутствие снижения повышенной активности КК дает основание предполагать увеличение размеров инфаркта.

Определение активности АсАТ и ГБД при подозрении на инфаркт миокарда выполняют редко, за исключением случаев позднего поступления больного в клинику, поскольку уровень ГБД в плазме остается повышенным в течение нескольких дней после возникновения инфаркта. Отметим, что уровень тропонина в плазме также сохраняется высоким сроком до одной недели.

Отсутствие чувствительности и низкая специфичность определения МВ-КК в плазме при инфаркте миокарда дали толчок поиску других маркеров повреждения сердечной мышцы, включая миоглобин и тропонины. Тропонин I и тропонин T — это белковые компоненты сократительного аппарата мышечных клеток. Были идентифицированы кардиоспецифические изоформы каждого из них. Не отмечается увеличения содержания в плазме какой-либо из изоформ в ранние сроки после возникновения боли в груди (в противном случае это был бы сигнал к началу тромболитической терапии), хотя они являются высочувствительными и специфически-

ми маркерами повреждения сердечной мышцы. Тропонин I, вероятно, как маркер лучше. Содержание тропонина T в плазме (в меньшей степени тропонина I) может возрасти при стенокардии. Определение этих маркеров особенно важно для исключения инфаркта миокарда у пациентов с болью в груди, вероятность которого очень низкая, если содержание тропонинов в плазме не увеличивается. Миоглобин также считается чувствительным маркером повреждения миокарда (он увеличивается раньше повышения активности КК), однако неспецифичен, поскольку имеется в скелетных мышцах.

При удачном восстановлении с помощью тромболитической терапии перфузии сосудов сердца отмечается быстрое увеличение в плазме крови содержания (активности) маркеров (феномен вымывания). Подъем величин маркеров происходит гораздо медленнее при плохом восстановлении проходности сосудов сердца.

Для больных, перенесших инфаркт миокарда, очень важное значение имеет биохимический мониторинг, особенно определение в плазме крови калия, глюкозы, газов артериальной крови. Липиды плазмы необходимо определять или при поступлении пациента в клинику, или через 3 мес после перенесенного инфаркта (с. 261).

История болезни 14.6

Недавно вышедший на пенсию адвокат был доставлен в больницу с болями в груди, которые начались вечером после дня, проведенного за перекопкой сада.

На ЭКГ отсутствовали характерные признаки инфаркта миокарда. Больной находился в отделении интенсивной терапии, специализированном на острых коронарных состояниях, в течение суток, после чего был переведен в общую палату. Боли быстро прошли, и он был выписан через пять дней.

Лабораторные данные

	При поступлении	48 ч	72 ч
Сыворотка:			
общая КК	300 МЕ/л	80 МЕ/л	40 МЕ/л
КК-МВ	5 МЕ/л	—	—
α-гидроксибутиратдегидрогеназа	—	—	70 МЕ/л

Комментарии

Хотя активность общей КК повышена, активность изофермента КК-МВ находится в пределах нормы.

Сделано заключение об отсутствии инфаркта миокарда. Боли в груди имели скелетно-мышечное происхождение, связанное с необычной физической нагрузкой. Активность общей КК может подниматься после тяжелой физической нагрузки в 20 раз и более по сравнению с верхним пределом относительной нормы, особенно у нетренированных людей. Нормальная концентрация α -гидроксибутиратдегидрогеназы подтверждает этот вывод.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ 14.7

Мужчина, 54 лет, работник социальной службы, через два дня после инфаркта миокарда, подтвержденного изменениями ЭКГ и повышенной активностью общей КК, стал жаловаться на дискомфорт в правой эпигастральной области. При исследовании обнаружено: повышенное венозное давление в яремной вене, печень слегка увеличена и болезненна.

Лабораторные данные

Сыворотка: билирубин	60 мкмоль/л
щелочная фосфатаза	130 МЕ/л
аспартаттрансаминаза	125 МЕ/л
креатинкиназа	80 МЕ/л
	(280 МЕ/л при поступлении)

Комментарии

Активность ЩФ в сыворотке обычно не увеличивается при неосложненном инфаркте миокарда, однако у этого пациента присутствуют клинические доказательства недостаточности правой половины сердца. Вследствие этого возникает печеночный венозный застой, который может вызвать умеренную, обычно проходящую, холестатическую желтуху, выразившуюся в повышении концентрации ЩФ и билирубина. Если в таких случаях измеряется активность АЛАТ, ее уровень обычно увеличивается пропорционально АсАТ, хотя при неосложненном инфаркте миокарда АЛАТ обычно находится в пределах нормы. При легочной эмболии, которая может клинически имитировать инфаркт миокарда, АсАТ (происходящая из пораженной области легкого) и α -гидроксибутиратдегидрогеназа (появляющаяся в результате лизиса эритроцитов в эмболах и зоне инфаркта) могут повышаться, но КК — нет. Отметим, что КК нормализуется через 48 ч (см. рис. 14.8).

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) (гипертоническая болезнь) — это распространенное заболевание, которым страдает, согласно широко принятым критериям, 15 % населения. АГ нередко протекает бессимптомно, но она является важной причиной нетрудоспособности и смертности, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний (инсультов и ИБС). Приблизительно в 95 % случаев не удается установить специфической причины повышения кровяного давления. Такую гипертензию называют “эссенциальной”: патогенез ее неясен, хотя в 70 % случаев один из членов семьи больного также имеет АГ.

Биохимические исследования не играют никакой роли при постановке диагноза эссенциальной гипертензии, хотя они необходимы для выявления побочных эффектов лекарственной терапии (например, при индуцированной диуретиками гипокалиемии) или осложнений гипертензии (особенно нарушений функции почек). Однако они важны для установления причин вторичной гипертензии, в частности при патологии почек и эндокринных заболеваниях (табл. 14-8).

Вследствие большой распространенности АГ обследовать каждого пациента на предмет болезни почек или эндокринных органов нецелесообразно. Однако всем им необходимо выполнить достаточно простое обследование (табл. 14-9) с целью выявления специфической причины или определения риска возникновения болезней сердечно-сосудистой системы. Более сложные методы — диагностика синдрома Кронна, феохромоцитомы, синдрома Кушинга — применяются при лечении пациентов, у которых на основании результатов простых тестов можно предположить первичную причину

Таблица 14-8. Причины вторичной гипертензии

Коарктация аорты
Болезни почек
Эндокринные болезни
Синдром Кронна
Синдром Кушинга
Феохромоцитома
Гиперпаратиреоз*
Гипертензия беременных

* Установлена связь между гиперпаратиреозом и возникновением артериальной гипертензии, последняя часто сохраняется после проведения паратиреоидэктомии.

Таблица 14-9. Биохимические исследования, проводимые пациентам с артериальной гипертензией

Исследование	Предназначение
Анализ мочи	Определение белка (болезни почек) и глюкозы (диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний)
Креатинин плазмы	Болезни почек
Калия плазмы	Избыток минералокортикоидов (первичный или вторичный)
Кальций плазмы	Гиперпаратиреоз
Холестерин и триглицериды плазмы	Определение риска сердечно-сосудистых заболеваний
Ренин и альдостерон плазмы*	Синдром Кронна
Тест с супрессией дексаметазоном*	Синдром Кушинга
Катехоламины или их метаболиты в моче*	Феохромоцитома

* Показаны только при наличии соответствующей клинической симптоматики или когда предыдущие исследования позволяют предположить наличие первичной причины.

АГ (например, гиперкалиемия у больного, не получавшего лекарственных препаратов, дает основание заподозрить избыточную секрецию минералокортикоидов), когда клиническая симптоматика свидетельствует о существовании первичной причины, а также больных с тяжелыми формами гипертезии, не поддающейся лечению обычными методами.

Заключение

Основную часть липидов крови составляют триглицериды, которые являются важным энергетическим субстратом, и холестерин — компонент клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Холестерин и триглицериды нерастворимы в воде и переносятся в крови в составе липопротеинов — комплексов липидов со специфическими белками, известными как аполипипропротеины. Липопротеины насчитывают четыре основных класса: 1) хиломикроны, переносящие экзогенные, т. е. пищевые, жиры (в основном триглицериды) из кишечника в периферические ткани; 2) липопротеины очень низкой плотности

(ЛПОНП), переносящие эндогенные триглицериды из печени к другим тканям; 3) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин из печени в периферические ткани; и 4) липопротеины высокой плотности (ЛПВП), связанные с обратным транспортом холестерина от периферических тканей в печень, откуда он может выводиться. Все эти частицы находятся в динамическом состоянии, и между ними происходит интенсивный обмен липидами и белками.

Гиперхолестеринемия, когда она вызвана повышением концентрации ЛПНП, является важным фактором риска возникновения ишемической болезни сердца. Избыток холестерина в составе ЛПВП обеспечивает некоторую защиту от этой патологии. Гипертриглицеридемия менее важна как фактор риска развития ишемической болезни сердца, но в очень тяжелой форме может вызвать панкреатит. Как гиперхолестеринемия, так и гипертриглицеридемия связаны с различными типами кожных отложений жира или ксантом.

Гиперлипидемии подразделяют на шесть фенотипов (классификация ВОЗ) в соответствии с тем, какие из липопротеиновых частиц находятся в избытке. Они могут быть либо первичными, т. е. генетически детерминированными, либо вторичными, возникающими вследствие ряда других состояний, таких как сахарный диабет, гиперпаратиреоз, ожирение, алкоголизм, болезни почек или действие некоторых лекарств. При исключении этих состояний можно предполагать диагноз первичной гиперлипидемии, особенно при наличии семейного анамнеза. Однако часто генетическая предрасположенность к гиперлипидемии усиливается присутствием одного из перечисленных выше факторов.

Наиболее важной формой первичной гиперлипидемии является семейная гиперхолестеринемия. Молекулярной основой этого состояния является функциональный дефект в рецепторах к ЛПНП или уменьшение их числа, что ведет к снижению клиренса этих липопротеинов из крови и усилению синтеза холестерина. Гетерозиготы по этому состоянию составляют примерно 0,2 % населения и подвержены значительному риску развития ишемической болезни сердца. К счастью, гомозиготы встречаются крайне редко; у них ишемическая болезнь сердца развивается в подростковом возрасте. Другие наследственные гиперлипидемии включают семейную гипертриглицеридемию, семейную комбинированную гиперлипидемию и дисбеталипопротеинемиию, при которой происходит накопле-

ние частиц с промежуточной плотностью между липопротеинами низкой и очень низкой плотности.

В принципе можно осуществлять скрининг всего взрослого населения на гиперхолестеринемию, но это особенно важно у людей с ишемической болезнью сердца или семейной предрасположенностью, у пациентов с ксантомами и тех, чья плазма выглядит липемической.

Целесообразность лечения гиперлипидемий обобщируется их ролью в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение вторичных гиперлипидемий должно включать терапию причинного заболевания. Первичные гиперлипидемии не реагируют адекватно на изменение пациентом характера питания или образа жизни, и при них требуется проведение лекарственной терапии, но (за исключением изолированной гипертриглицеридемии, фактора риска возникновения острого панкреатита) это необходимо делать одновременно с установлением

и устранением других факторов риска, особенно артериальной гипертензии и курения.

Биохимические тесты могут помочь в диагностике инфаркта миокарда, однако на практике они более полезны для исключения этого заболевания, нежели его подтверждения, перед началом проведения тромболитической терапии.

Артериальная гипертензия относится к распространенным заболеваниям и, как правило, является эссенциальной. Биохимические исследования необходимо проводить в первую очередь в тех случаях, когда есть шанс установить ее причину (при эндокринных расстройствах). Простые анализы выполняют всем пациентам с АГ, более сложные — только тем, у кого результаты простых тестов выходят за границы нормальных значений, гипертензия очень тяжелая и плохо поддается лечению или при наличии клинических признаков причинной патологии.

Рассматривать эти системы в одной главе удобно. Заболевания, которые поражают их, могут быть незначительно или совсем несхожими, но между ними существует тесная функциональная взаимосвязь. Данная глава в основном посвящена клинической биохимии метаболических болезней костей, заболеваний суставов и мышц. При многих патологических состояниях, в основе которых лежат биохимические нарушения, повреждаются центральная и периферическая нервная системы. Ряд заболеваний относятся к редким и не рассматриваются в этой книге, но биохимические исследования играют важную, хотя и ограниченную, роль при нескольких распространенных болезнях.

Нарушение метаболизма костной ткани

Кости выполняют три важные функции: обеспечивают структурную поддержку тела, содержат гемопэтический костный мозг, являются метаболически активными, что необходимо для гомеостаза кальция и фосфата (см. гл. 12). Кость состоит из белко-

воподобного матрикса, 90 % которого образованы волокнами коллагена I типа, а остальное приходится на гликопротеины и протеогликаны. В матриксе откладывается минеральный компонент кости, состоящий из кристаллов гидроксиапатита кальция. Кости состоят из двух структурно различающихся компонентов — плотного кортикального слоя (кости) и губчатой трабекулярной кости, в которой находится костный мозг.

В зрелой кости постоянно происходит процесс ремоделирования, в любой момент времени затрагивающий приблизительно 5 % скелета. Он включает резорбцию небольших объемов кости остеокластами и их замещение новой костью, которую продуцируют остеобласты. Остеобласты включаются в новую кость и трансформируются в остециты. Весь процесс ремоделирования координируется гормонами, факторами роста и цитокинами. Метаболические заболевания костной ткани возникают при нарушении нормально протекающего процесса. Соответствующие изменения концентрации кальция и фосфата в плазме и активности щелочной фосфатазы (маркера активности остеобластов) представлены в табл. 15-1.

Таблица 15-1. Биохимические изменения в плазме при метаболических болезнях костной ткани

Заболевание	Концентрация в плазме			
	Кальций	Фосфат	Щелочная фосфатаза	Прочие
Остеопороз	N	N	N	—
Остеомалация	↓ или N	↓	↑ (↑↑) ²	—
Болезнь Педжета	N (↑) ¹	N	↑↑↑	—
Почечная остеодистрофия	↓ или N	↑	↑	↑ Креатинин
Первичный гиперпаратиреоз	↑	N или ↓	N или ↑	—
Вторичные метастазы опухоли	N или ↑	↓ N или ↑	↑	—

¹ При иммобилизации.

² На ранней фазе выздоровления.

Рахит и остеомаляция

Для обоих состояний характерно нарушение процесса минерализации остеоида. Рахит развивается в детском возрасте (в период роста костей), а остеомаляция является сходным заболеванием взрослых. Нарушения минерализации наиболее часто связаны с недостаточным снабжением организма кальцием, обычно из-за недостаточности или нарушения всасывания витамина D. Такой "кальципенический" рахит и остеомаляция могут быть также вызваны нарушениями продукции кальцитриола или невосприимчивостью к его воздействию. Эти симптомы отмечены при наследственных заболеваниях: при витамин D-зависимом рахите I типа — недостаточность почечной 1-гидроксилазы, при II типе — нечувствительность к действию кальцитриола. Наследование в обоих случаях аутосомно-рецессивное. Нарушение выработки кальцитриола также возникает при хронической почечной недостаточности и участвует в патогенезе почечной остеодистрофии с признаками остеомаляции.

Нарушение минерализации костей может быть следствием недостаточного поступления в организм фосфатов. Причиной этого обычно является утечка фосфата в почечных канальцах, например при синдроме Фанкони, почечном канальцевом ацидозе I типа и изолированном феномене семейного X-сцепленного гипофосфатемического рахита.

Клинические проявления рахита и остеомаляции включают боль в костях, болезненность при пальпации и, особенно при рахите, деформацию скелета. Часто выявляется слабость проксимальных мышц; отмечается также гипокальциемия, но почти у 50% пациентов с недостаточностью витамина D концентрация кальция находится в пределах нормальных значений, что обусловлено вторичным гиперпаратиреозом. Остеомаляция может наблюдаться одновременно с остеопорозом.

Как при рахите, так и при остеомаляции отмечаются характерные рентгенологические признаки, хотя при остеомаляции они не столь очевидны, и для подтверждения диагноза иногда требуется проведение биопсии кости. Данные заболевания лечат витамином D или его гидроксилированными производными вместе с заместительной терапией препаратами кальция и фосфатами.

Остеопороз

Остеопороз характеризуется снижением массы кости и нарушением ее нормальной микроархитекто-

ники, что делает кость более хрупкой и чувствительной к возникновению переломов. Наиболее вероятны переломы тел позвонков, костей запястья и проксимального отдела бедренной кости. Переломы этих костей становятся во многих случаях причинами нетрудоспособности и гибели пациентов. Риск возникновения перелома в течение всей жизни вследствие остеопороза составляет 40 % у женщин и 15 % у мужчин.

Остеопороз I типа развивается вследствие ускоренного снижения массы костей из-за недостатка эстрогена. В первую очередь поражаются губчатые кости. Обычно при данном типе остеопороза возникают компрессионные переломы тел позвонков (это приводит к деформации позвоночника и уменьшению роста). Остеопороз II типа встречается у мужчин и женщин. Он формируется в результате естественной убыли костной массы по мере старения человека (около 1 % массы за год) за счет относительного снижения активности остеобластов по сравнению с активностью остеокластов в ходе ремоделирования кости. Поражаются как кортикальные, так и трубчатые части костей, и обычно с остеопорозом связывают переломы шейки бедра.

Указанные типы остеопороза классифицируют как первичные. Остеопороз может быть вторичным как проявление различных заболеваний (табл. 15-2), нередко у молодых людей. Данные заболевания способны утяжелять течение первичного остеопороза.

Диагноз ставят на основании результатов двух-энергетической абсорбционной рентгеноденсимет-

Таблица 15-2. Причины остеопороза

Возрастные
Особенно постменопаузальные
Эндокринные
Ранняя недостаточность яичников
Тиреотоксикоз
Синдром Кушинга
Сахарный диабет
Гипогонадизм
Лекарственные и другие препараты
Длительное применение гепарина
Глюкокортикоиды
Алкоголизм
Прочие
Иммобилизация
Нарушение всасывания кальция
Состояние невесомости

рии (ДАРД). Перспективным считается метод количественной ультразвукографии, хотя он находится в стадии апробации. При неосложненном остеопорозе концентрации кальция и фосфатов в плазме остаются в пределах нормы, как и активность щелочной фосфатазы (до тех пор, пока не произойдет перелом или не разовьется остеомалация).

Существует значительная заинтересованность в идентификации маркеров и разработке методов их определения с целью выявления лиц, имеющих высокий риск возникновения остеопороза, и контроля за эффективностью проводимого лечения. В настоящее время имеются несколько маркеров резорбции и образования кости. К маркерам резорбции кости относятся различные соединения, источником которых является коллаген, например «пиридиновые шивки» коллагена (дезоксипиридинолин и пиридинолин, содержание которых определяют в моче) и телопептиды, образующие перекрестные шивки в коллагене I типа (их содержание определяют в сыворотке крови). К маркерам костеобразования относят остеокальцин плазмы, костноспецифическую щелочную фосфатазу и концевые пептиды проколлагена I типа (N- и C-концевые). Все указанные маркеры можно использовать, однако нет сведений о том, что один из них является наиболее достоверным, и в клинической практике их определение применяется редко.

Считается, что остеопороз является серьезной причиной возникновения нетрудоспособности и высокой смертности. К эффективным профилактическим мероприятиям относятся умеренные физические упражнения с нагрузкой (гантели, эспандеры) и соблюдение адекватной кальцийсодержащей диеты, особенно в период роста, с целью достижения максимальной высокой пиковой массы костей. Кроме того, рекомендуется выполнять эти мероприятия постоянно, уменьшить потребление алкоголя и отказаться от курения. Для женщин наиболее эффективным профилактическим мероприятием является заместительная терапия гормонами. При развившемся остеопорозе ее применяют во всех случаях, если только нет особых противопоказаний. Используются также бифосфонаты — лекарственные препараты, снижающие активность остеокластов. Препараты кальция, витамина D, кальцитонин и кальцитриол также облегчают течение болезни у некоторых пациентов. Тестостерон дает положительный эффект у мужчин с гипогонадизмом, но его нельзя применять при нормальной тестикулярной функции, поскольку он повышает риск возникновения рака предстательной железы.

Болезнь Педжета

Данное заболевание, этиология которого неизвестна, характеризуется усилением активности остеокластов, что, в свою очередь, вызывает активизацию остеобластов и образование новой костной ткани. Вновь формируемая костная ткань имеет дезорганизованную структуру, в результате чего кости истончаются, искривляются и становятся болезненными.

Болезнь Педжета — заболевание пожилых людей, сопровождающееся болевыми ощущениями. Заболевание может проявиться костными деформациями, патологическими переломами, воздействием костных новообразований на окружающие ткани (например, на слуховой нерв, вызывая глухоту), но может быть выявлено случайно при рентгенологическом или биохимическом обследовании. Активность щелочной фосфатазы в плазме повышена и отражает остроту заболевания. Концентрации кальция и фосфата в плазме обычно близки к нормальным, хотя у иммобилизованных пациентов с болезнью Педжета может развиваться гиперкальциемия. Лечение включает назначение анальгетиков, а в более тяжелых случаях бифосфонатов или других препаратов, угнетающих активность остеокластов. Остеосаркома как осложнение болезни Педжета отмечается редко.

История болезни 15.1

У пожилого мужчины, жаловавшегося на сильные боли в области таза и бедер, по данным рентгенологического обследования была диагностирована болезнь Педжета. Активность щелочной фосфатазы составляла 750 МЕ/л. Пероральный прием бифосфонатов привел к хорошим клиническим результатам, однако после окончания лечения болезненность в области бедра возобновилась.

Результаты обследования

Активность щелочной фосфатазы представлена на рис. 15.1.

Комментарии

Первичным нарушением при болезни Педжета является увеличение активности остеокластов, стимулирующее, в свою очередь, функцию остеобластов, о чем свидетельствует высокая активность щелочной фосфатазы в сыворотке. Последовательные измерения данного показателя могут быть использованы для контроля за течением и лечением заболевания. Для



Рис. 15.1. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке пациента с болезнью Педжета. Указаны периоды приема бифосфонатов (перорально). После положительной реакции на первый курс лечения активность щелочной фосфатазы вновь начинает возрастать, указывая на рецидив заболевания. Положительный результат был достигнут вновь при возобновлении лечения

этой цели применяются серийные измерения экскреции гидроксипролина с мочой. Эта аминокислота, компонент коллагена, в организме не реутилизирована и, будучи высвобожденной из костного матрикса в результате активности остеокластов, выводится с мочой. Гидроксипролин присутствует в некоторых продуктах питания, например в желе и соусах, поэтому их необходимо исключить из рациона на период обследования. Следует помнить, что другим значительным депо коллагена, вносящим свой вклад в экскрецию гидроксипролина с мочой, является кожа.

Почечная остеодистрофия

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности возникает комплексное поражение костей, преимущественно вследствие снижения синтеза почками кальцитриола. Это состояние детально рассмотрено в гл. 4.

Первичный гиперпаратиреоз

При данной патологии кости поражаются всегда (см. гл. 12). К характерным проявлениям болезни костей, обусловленной гиперпаратиреозом, относятся боли в костях, субпериостальная резорбция, рентгенологические признаки — ограниченные зоны костной резорбции (череп, напоминающий смесь перца и соли) и костные кисты. Эти признаки возникают вследствие повышенной активности остеокластов, в плаз-

ме крови в результате увеличения активности остеобластов возрастает активность щелочной фосфатазы. В настоящее время гиперпаратиреоз диагностируется в ранней стадии заболевания, до того момента, когда становятся очевидными признаки поражения костей. У таких пациентов отмечается гиперкальциемия на фоне, как правило, нормальной активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Болезни суставов

Суставы могут поражаться при многих заболеваниях как специфических, так и при патологии других органов и систем. Остео- и ревматоидный артриты, а также другие артриты воспалительной этиологии являются основными причинами боли в суставах и нарушения их функции. При большинстве из них биохимические исследования применяются ограниченно, за исключением, пожалуй, определения С-реактивного белка (с. 239) для контроля течения воспалительных процессов. Однако при одной группе артритов биохимические тесты важны как для диагностики, так и для контроля за эффективностью лечения. Это артриты, вызванные отложением кристаллов, в частности при подагре.

Подагра и гиперурикемия

Проявляющаяся клинически подагра возникает в результате отложения кристаллов мочекислого натрия в хряще, синовии и накопления в синовиальной жидкости, как следствие гиперурикемии. У человека мочевая кислота — это конечный продукт метаболизма пуринов. При физиологических значениях рН мочевая кислота на 98 % находится в ионизированной форме и поэтому присутствует в крови в виде иона урата. Во внеклеточной жидкости основным катионом является натрий, поэтому мочевая кислота благополучно «существует» в форме натриевой соли — мочекислого натрия. Эта соль относится к плохорастворимым соединениям, и внеклеточная жидкость легко насыщается ею при даже незначительном превышении нормальной концентрации. У пациентов с гиперурикемией отмечается поэтому тенденция к образованию кристаллов мочекислого натрия. Помимо острой подагры другими проявлениями кристаллообразования считаются камни в почках и тофи (отложения мочекислого натрия в мягких тканях). Резкое возрастание продукции мочевой кислоты, что обычно происходит при лечении гематологических злокачественных заболеваний, может привести к распро-

страненной кристаллизации в почечных канальцах, их обструкции и возникновению острой почечной недостаточности (острой уратной нефропатии).

Метаболизм мочевой кислоты

Пуриновые нуклеотиды являются основными компонентами нуклеиновых кислот; они вовлечены в тонкие процессы превращения энергии и реакции фосфорилирования и действуют как внутриклеточные информационные посредники. У человека существует три источника пуринов: пища, разрушение эндогенных нуклеотидов и синтез *de novo* (рис. 15.2). Поскольку пурины метаболизируются

с образованием мочевой кислоты, содержание урата в организме (а следовательно, и концентрация в плазме) зависит от соотношения скорости образования урата из вышеописанных источников и скорости его экскреции. Мочевая кислота выводится через почки и через желудочно-кишечный тракт, почечная экскреция составляет примерно две трети от общей экскреции. Мочевая кислота, которая выводится в кишечник, под воздействием бактерий метаболизируется с образованием диоксида углерода и аммиака (уриколиз).

Процессы, происходящие в почках с уратом, сложны (рис. 15.3). Он фильтруется в клубочке и практически полностью абсорбируется в проксимальных извитых канальцах; дистально происходит и секреция, и реабсорбция. В норме клиренс урата составляет примерно 10 % от объема его фильтрата. У здоровых людей экскреция урата увеличивается, если увеличивается объем его фильтрации. При хронической почечной недостаточности концентрация урата в плазме повышается только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации падает ниже 20 мл/мин.

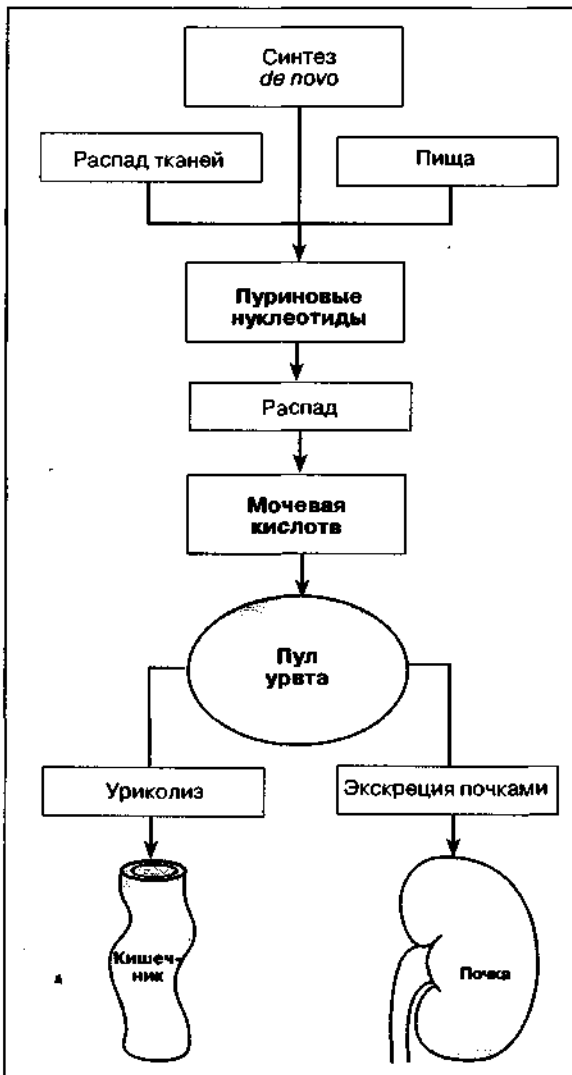


Рис. 15.2. Источники экскреции урата

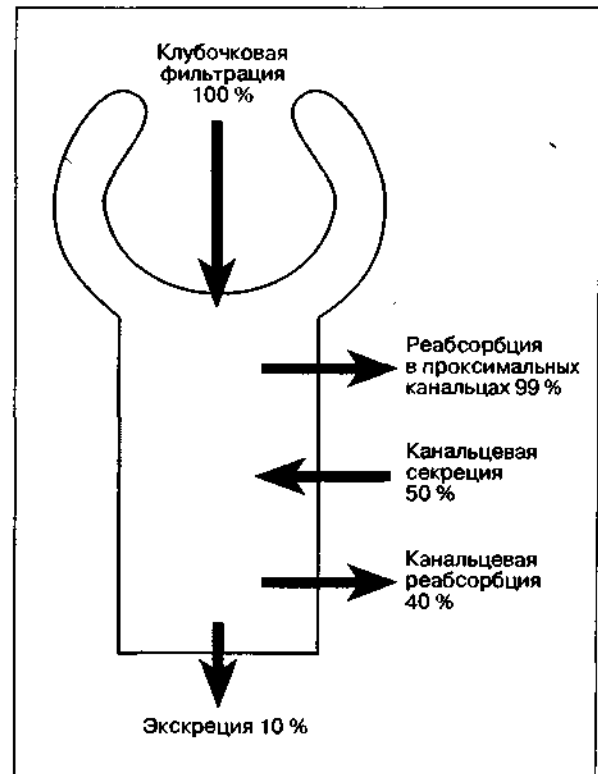


Рис. 15.3. Выведение урата почками

Пурины пищи составляют примерно 30 % выводямого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20 %.

Метаболические пути образования мочевой кислоты кратко представлены на рис. 15.4. Синтез *de novo* ведет к образованию инозинмонофосфата (ИМФ), который может превращаться в аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ). В результате распада нуклеотидов образуются соответствующие нуклеозиды (инозин, аденозин и гуанозин), которые затем превращаются в пурины. Из ИМФ образуется пурин гипоксантин, который при участии фермента ксантиноксидазы превращается сначала в ксантин, а затем в мочевую кислоту. Гуанин может непосредственно метаболизироваться в ксантин (а затем и в мочевую кислоту), а аденин не может. Однако АМФ может превращаться в ИМФ при участии фермента АМФ-дезаминазы, а затем, на уровне нуклеозидов, аденозин может превращаться в инозин. Таким об-

разом, избыток ГМФ и АМФ может превращаться в мочевую кислоту и выводиться из организма.

Однако экскреция мочевой кислоты влечет за собой метаболические потери, поскольку синтез пуринов требует значительных затрат энергии. Существуют пути метаболизма, в которых пурины могут сохраняться и подвергаться обратному превращению в соответствующие нуклеотиды. В случае гуанина и гипоксантина этот процесс происходит с участием фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ), в превращении аденина участвует фермент аденинфосфорибозилтрансфераза (АФРТ).

Концентрация урата в плазме в целом выше у мужчин, чем у женщин. Значительное ее увеличение отмечается в пубертатный период у юношей (в эти же сроки возрастание концентрации урата в плазме у девушек меньше, см. рис. 15.5) и у женщин в предменопаузальном периоде. Концентрация урата в плазме, как правило, выше у людей, имеющих высокий социально-экономический ста-

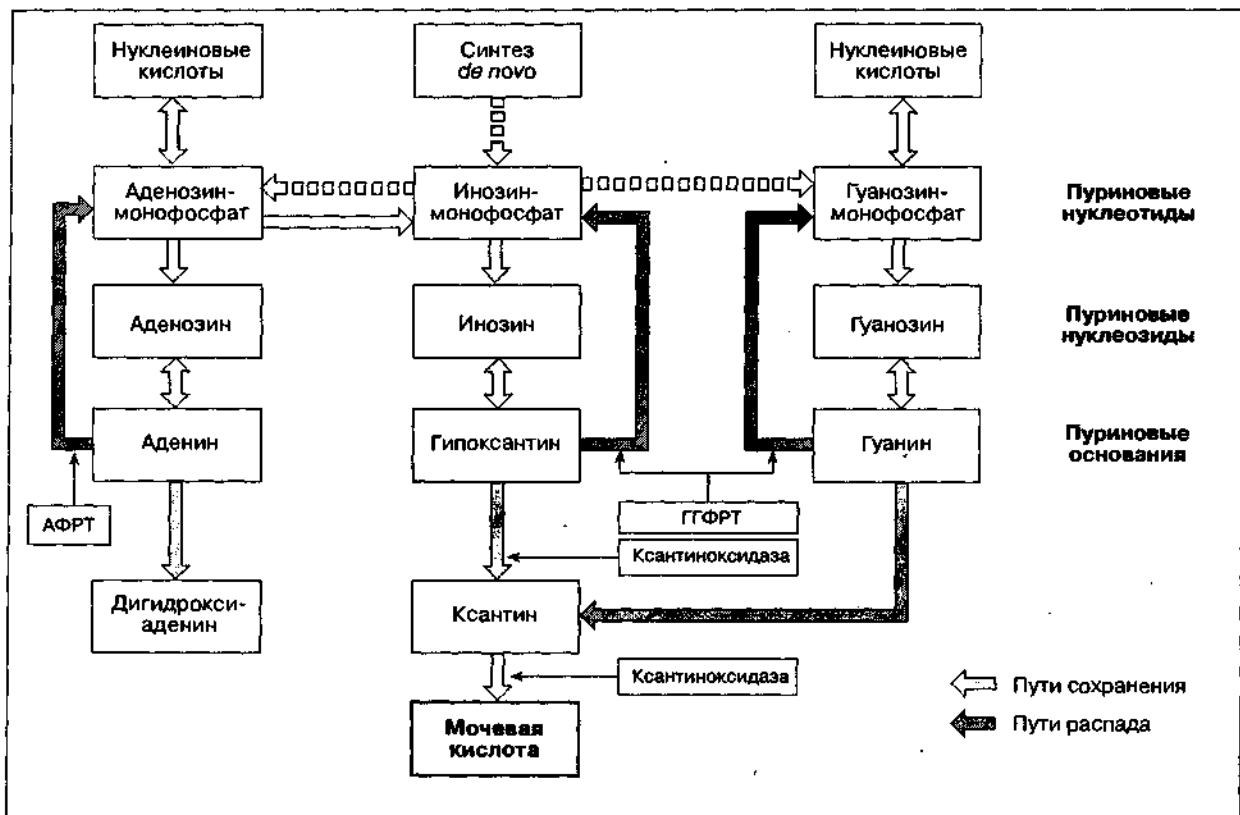


Рис. 15.4. Упрощенная схема путей метаболизма пуриновых нуклеотидов и синтеза мочевой кислоты у человека. АФРТ — аденинфосфорибозилтрансфераза; ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза

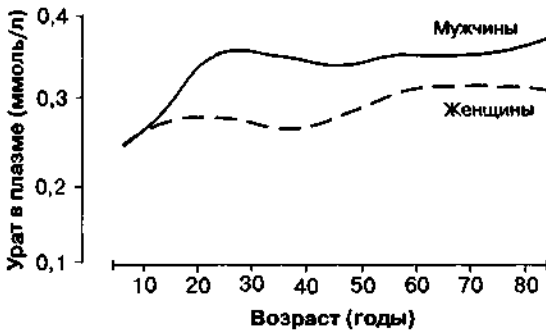


Рис. 15.5. Средние концентрации урата в плазме крови у мужчин и женщин

тус и страдающих ожирением. Известно, что величины концентраций урата в плазме колеблются значительно в разных этнических группах.

У взрослых мужчин в Великобритании верхней границей нормы концентрации урата в плазме считается 0,42 ммоль/л (0,36 ммоль/л у женщин). В водном растворе с рН 7,4 при температуре 37 °С и ионной силе, равной таковой плазмы, растворимость мочекислового натрия составляет 0,57 ммоль/л; в плазме она несколько ниже за счет присутствия белков.

Гиперурикемия

Гиперурикемия может быть вызвана увеличением образования мочевой кислоты, уменьшением ее выведения или сочетанием этих двух факторов. Некоторые причины увеличенного образования мочевой кислоты приведены в табл. 15-3.

Таблица 15-4. Причины гиперурикемии

Увеличение образования урата	Снижение почечной экскреции урата
Первичное	Первичное
Увеличение синтеза пуринов: идиопатическое наследственное нарушение метаболизма	Идиопатическое
Вторичное	Вторичное
Избыточное поступление пуринов с пищей	Хроническая почечная недостаточность
Нарушение метаболизма АТФ: алкоголь гипоксия тканей	Увеличение почечной реабсорбции/уменьшение секреции: тиазидные диуретики салицилаты (низкие дозы) свинец органические кислоты (например, молочная кислота, в т. ч. вследствие приема алкоголя)
Увеличение оборота нуклеиновых кислот: злокачественные новообразования псориаз цитотоксические препараты	

Примечание. Обратите внимание на то, что салицилаты уменьшают экскрецию мочевой кислоты только при приеме их в низких дозах; в высоких дозах (> 4 г/день) аспирин оказывает урикозурическое действие, так как блокирует канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты.

Таблица 15-3. Риск развития подагры в зависимости от концентрации урата в плазме

Концентрация мочевой кислоты (урата) в плазме (ммоль/л)	Риск развития подагры (%)
< 0,41	1
0,42–0,47	1
0,48–0,53	4
> 0,54	50

Примечание. Цифры обозначают число случаев в год на 1000 мужчин. Аналогичная тенденция отмечается и у женщин, однако у них редко концентрация урата в плазме крови превышает 0,48 ммоль/л.

Если гиперурикемия вызвана уменьшением выведения мочевой кислоты, то это обусловлено обычно снижением почечной экскреции. Общее количество урата, выводимого через кишечник в процессе уриколиза, при гиперурикемии повышено. Пояснения на рис. 15.5 показывают, что почечная экскреция урата может быть снижена в результате уменьшения фильтрации или канальцевой секреции. Содержание урата в плазме повышается только на поздних стадиях хронической почечной недостаточности, но многие факторы могут повлиять на функцию канальцев и таким образом вызвать гиперурикемию; наиболее важные из этих факторов представлены в табл. 15-4. Избыточное употребление алкоголя, вероятно, увеличивает синтез пуринов *de novo* (а некоторые алкогольные напитки содержат большие количества пуринов), но любое увеличение образования лактата, вызванное приемом алкоголя, может нарушить выведение урата.

Подагра

Для острой подагры характерна быстро возникающая сильная боль в суставах, их отечность и покраснение. Риск развития подагры увеличивается при росте концентрации мочекислото натрия в плазме (табл. 15-3). Величина риска при любых концентрациях урата одинакова у мужчин и женщин. Хотя гиперурикемия обязательное условие возникновения подагры, но это не означает, что подагра обязательно должна осложнять гиперурикемию. И действительно, до 85 % людей, у которых обнаруживается гиперурикемия, подагрой в течение жизни не заболевают.

Начало подагры может быть спровоцировано резким изменением (снижением или повышением) концентрации урата в плазме крови. Когда концентрация урата понизилась быстро (например, в результате изменения диеты, уменьшения потребления алкоголя или лечения гипоурикемическими лекарственными препаратами), то при обследовании пациента с признаками подагры концентрация урата в плазме может быть невысокой. Растворимость мочекислото натрия уменьшается при снижении температуры, этим отчасти объясняется тот факт, что периферические суставы поражаются при подагре чаще.

Традиционно выделяют два вида подагры: первичную (идиопатическую) и вторичную (если имеется какое-либо заболевание, способное вызывать гиперурикемию). Однако, если гиперурикемия вызывается другими заболеваниями, подагра возникает редко. Поскольку существует семейная предрасположенность к развитию гиперурикемии и подагры, были предприняты исследования с целью выявления причинного наследственного нарушения метаболизма. Хотя существуют некоторые редкие состояния, при которых дефект метаболизма ведет к развитию гиперурикемии, в большинстве случаев первичной подагры никаких нарушений метаболизма обнаружено не было. Примерно у 90 % пациентов выведение мочево кислоты крайне низкое по отношению к концентрации в плазме, а у 10 % наблюдается избыточное образование мочево кислоты. Диетические факторы и потребление алкоголя примерно в половине случаев усиливают гиперурикемию; устранение этих причин может несколько снизить концентрацию урата в крови, но обычно она все же остается повышенной. Подагра редко наблюдается у женщин в предменструальном периоде, у них средние концентрации урата в плазме гораздо ниже, чем у мужчин такого же возраста (см. рис. 15.5); после ме-

нопаузы распространенность подагры значительно возрастает.

У больных подагрой часто наблюдается гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия). Причина такой связи неясна: она может быть генетически обусловленной или вызванной причинными факторами, общими для обоих состояний, например алкоголем или и тем и другим.

История болезни 15.2

Мужчина, 55 лет, страдающий ожирением, проснулся ночью (после того, как он провел вечер за деловым обедом) от непереносимых болей в первом плюснефаланговом суставе левой ноги. Встать на ногу он не мог. Пораженный сустав был горячим, отечным, покрасневшим и резко болезненным. Пациенту провели лечение индометацином, и симптомы были быстро купированы. За год до этого эпизода у пациента был приступ почечной колики, но тогда он заявил, что слишком занят, чтобы тратить время на обследование по этому поводу.

Лабораторные данные

Ураты в сыворотке

0,78 ммоль/л

Комментарии

Это классический случай подагры. Заболевание часто начинается внезапно, ночью, с поражения одного сустава. В 70 % случаев в первую очередь поражается плюснефаланговый сустав большого пальца ноги. В данном случае присутствовали все классические признаки воспаления и лабораторно была подтверждена гиперурикемия. Почечная колика у этого пациента вполне могла быть обусловлена почечным уратным камнем. Подагра гораздо чаще встречается у мужчин, чем у женщин, чаще поражает представителей более высокого социального класса, людей, склонных к лидерству (тип личности А) или страдающих ожирением, более распространена при гипертриглицеридемии, гипертензии, переедании и злоупотреблении алкоголем.

Постановка диагноза

Диагноз подагры ставится, прежде всего, на основании клинических признаков, а гиперурикемия поддерживает предполагаемый диагноз. Обнаружение тофусов или кристаллов натрия урата в синовиальной жидкости окончательно подтверждает

диагноз. Кристаллы натрия урата находятся в нейтрофилах, имеют типичную игольчатую форму и составляют в длину 2–10 мкм. Они обладают выраженным отрицательным двойным лучепреломлением в поляризованном свете.

Дифференциальная диагностика проводится с другими кристалловыми артропатиями и септическим артритом.

Патогенез

Кристаллы урата натрия, формирующиеся в суставах, захватываются нейтрофилами, но повреждают мембраны их лизосом, вызывая разрушение клеток. Образование свободных супероксидных радикалов и высвобождение лизосомальных ферментов в полость сустава вызывают острую воспалительную реакцию. Выброс интерлейкина-1 из моноцитов и тканевых макрофагов обеспечивает дополнительный воспалительный стимул.

Лечение

Нестероидные противовоспалительные средства (наиболее эффективным из которых является индометацин) используются для лечения острой подагры. Эффективен также колхицин, иногда требуется применение стероидов.

Однако ни одно из этих средств не влияет на гиперурикемию. Лечение последней заключается в коррекции диеты, избегании алкоголя и, по возможности, назначении соответствующих препаратов (в особенности диуретиков). Препараты,

снижающие концентрацию урата в крови, самый распространенный из которых — аллопуринол, назначаются на длительный срок в тех случаях, когда имели место многократные приступы подагры, имеется поражение почек или почечные камни на фоне гиперурикемии, при тофусной подагре или если концентрация урата в плазме постоянно превышает 0,6 ммоль/л. Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы и, таким образом, угнетает синтез мочевой кислоты из ксантина. Он уменьшает концентрацию урата в плазме и экскрецию урата с мочой; экскреция с мочой ксантина увеличивается, но растворимость ксантина в воде выше, чем растворимость урата.

Начиная лечение с назначения препаратов, снижающих концентрацию урата в крови, можно спровоцировать острый приступ подагры; эти препараты не следует применять во время приступа и в течение нескольких недель после него.

Колхицин является эффективным профилактическим средством при возникновении повторных острых приступов или приступов, вызванных лечением гиперурикемии.

Стадии подагры

В естественном развитии подагры описывают четыре стадии (рис. 15.6). Бессимптомная гиперурикемия (I) может протекать в течение многих лет, пока острый приступ (II) не будет спровоцирован, например, травмой или отклонениями в диете. За-

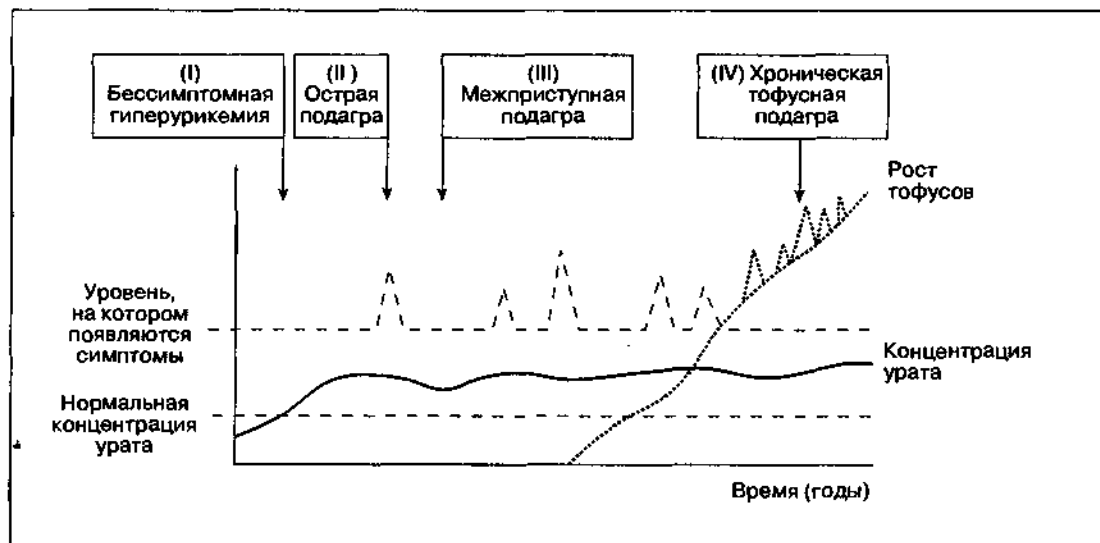


Рис. 15.6. Естественное течение подагры. Модифицированная схема Dieppe и Calvert (1983)

Таблица 15-5. Наследственные болезни обмена веществ, вызывающие гиперурикемию

Аномалия фермента	Последствия
Дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Найхана и менее тяжелые варианты)	Уменьшение активности пути сохранения снижает повторную утилизацию пуринов и, таким образом, увеличивает синтез мочевой кислоты
Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь накопления гликогена I типа)	(i) Усиление метаболизма глюкозо-6-фосфата по пентозофосфатному пути увеличивает образование рибозо-5-фосфата, субстрата для синтеза пуриновых нуклеотидов (ii) Гиперлактатемия уменьшает секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах
Вариантная фосфорибозилпирофосфатсинтетаза (ФРПФ-синтетаза) (с повышенной активностью)	ФРПФ является субстратом для синтеза пуриновых нуклеотидов, а также активирует фермент, ограничивающий скорость реакции

тем наступает стадия ("межприступная подагра", III), характеризующаяся чередованием бессимптомных периодов, которые могут продолжаться месяцы или годы, и острых приступов, которые при отсутствии лечения ведут к развитию хронической тофусной подагры. Благодаря введению в практику аллопуринола тофусная подагра, ранее широко распространенная, в настоящее время наблюдается редко. Она развивается в основном у пожилых женщин, в течение долгих лет получавших терапию диуретиками (в особенности тиазидными, которые подавляют секрецию урата почечными канальцами), а не является следствием повторных приступов острой подагры.

Редкие причины гиперурикемии

Описаны некоторые редкие наследственные болезни обмена веществ, вызывающие гиперурикемию и подагру (табл. 15-5). При всех этих заболеваниях гиперурикемия является результатом повышения синтеза мочевой кислоты.

Гипоурикемия

Это состояние встречается редко и не имеет клинических последствий. Гипоурикемия может быть обусловлена либо уменьшением синтеза урата, либо увеличением его экскреции, что наблюдается при врожденном дефиците ксантинооксидазы (ксантинурия), тяжелых заболеваниях печени и поражении почечных канальцев, например при синдроме Фанкони. Гипоурикемия может также быть результатом избыточного назначения аллопуринола и использования препаратов, увеличивающих выведение мочевой кислоты почками, таких как пробенецид.

Другие кристалловые артропатии

Подагра не единственная кристалловая артропатия. Отложение фосфата кальция в суставах может клинически походить на подагру (это так называемая псевдоподагра). При этом может возникнуть хроническая артропатия, которая сходна с остеоартритом. В синовиальной жидкости удается обнаружить кристаллы фосфата кальция, они имеют ромбовидную или вытянутую форму и обладают слабым положительным двойным лучепреломлением в поляризованном свете. Иногда отмечается хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфата кальция в хрящах). Как правило, кальциевая артропатия — это болезнь людей старшего возраста. Данное состояние может быть наследственным, но большинство случаев связаны с гиперпаратиреозом, гемохроматозом и другими метаболическими заболеваниями.

В суставах откладываются также кристаллы гидроксипатита. Часто никакой симптоматики не наблюдается, но иногда при отложении кристаллов гидроксипатита возникает острый синовит, напоминающий клинически подагру. Очень редко наблюдается отложение в суставах других кристаллов, например оксалата кальция у пациентов с гипероксалурией 1-го типа.

Болезни мышц

Скелетная мускулатура может быть поражена при различных заболеваниях, включая травмы, воспаление, метаболические миопатии (генетически обусловленные и приобретенные), неметаболические генетически обусловленные миопатии. Некоторые наиболее важные причины миопатий представ-

Таблица 15-6. Некоторые причины болезней скелетной мускулатуры

Причины	Нозологические формы
Механическое повреждение	Краш-синдром (синдром длительного сдавления) Ишемия
Воспаление	Полимиозит Дерматомиозит Вирусный миозит
Метаболические	Эндокринные болезни: гипо-, гипертиреоз, гипертрофия надпочечников Наследственные заболевания: дефицит фосфоорилазы, нарушение окисления жирных кислот, нарушение дыхательной цепи
Прием алкоголя	
Генетически обусловленные, неметаболические	Миодистрофии Злокачественная гиперпирексия Семейный периодический паралич

лены в табл. 15-6. Биохимические исследования при травматических и воспалительных болезнях мышц ограничены только выявлением самого повреждения мышц и его последствий, в то время как при обследовании по поводу миопатий применяются высокоспециализированные биохимические, гистологические и гистохимические методики.

Маркеры повреждения мышц

Наиболее широко используемый маркер повреждения мышц — это фермент креатинкиназа (КК). В человеческих тканях содержатся три формы КК, образующие димеры субъединиц фермента в мышцах (М, от англ. muscle) и мозге (В, от англ. brain). В скелетной мышце содержится преимущественно КК-ММ и около 5 % КК-МВ. КК-МВ несколько больше в волокнах I типа (аэробных, медленно сокращающихся) и регенерирующих волокнах. В норме в плазме крови КК представлена, в основном, КК-ММ, источником которой являются мышцы. Сердечная мышца содержит до 40 % КК-МВ; определение активности КК при обследовании пациентов с болью в груди рассмотрено в гл. 14. Считается, что если при высокой активности КК в плазме вклад КК-МВ больше 5 %, то это свидетельствует о повреждении миокарда, однако необходимо помнить, что и при повреждении скелетной

мускулатуры у пациентов с хроническими заболеваниями мышц и у детей причиной повышения может быть мышечная КК.

Активность КК плазмы значительно варьируется у представителей различных рас, особенно она высока у чернокожих, проживающих в зоне Карибских островов. Причины увеличения активности КК в плазме приведены в табл. 13.17. Наибольший подъем активности отмечается при тяжелых некрозах мышц — полимиозите, рабдомиолизе и миодистрофии Дюшенна. При интенсивных физических упражнениях этот показатель может превышать нормальные значения в 10 раз, а у нетренированных людей он может быть еще выше. Подъем активности начинается практически сразу после начала физической нагрузки и достигает пика через 1–2 дня. Повторные определения КК в плазме помогают следить за динамикой развития мышечных нарушений и контролировать эффективность проводимого лечения.

К другим ферментам, используемым в качестве маркеров повреждения мышц, относятся альдолаза и лактатдегидрогеназа, однако более чувствительный маркер — это КК. Миоглобин также высвобождается из поврежденных мышц, но его определение не дает какой-либо дополнительной диагностической информации. При тяжелых повреждениях мышц может развиваться миоглобинурия, о чем свидетельствует коричневый цвет мочи. Миоглобин способен осаждаться в почечных канальцах, приводя к развитию обструктивной нефропатии (почечная недостаточность, возникающая при размождении мышц, отчасти обусловлена этим). Другие метаболические последствия повреждения мышц включают гиперкалиемию (из-за высвобождения внутриклеточного калия) и гипокальциемию, возникающую из-за связывания кальция травмированными тканями.

Миодистрофии

Миодистрофии — это наследственные заболевания, характеризующиеся клинически прогрессирующей мышечной слабостью, обусловленной дегенерацией мышц. Наиболее распространенный тип патологии — миодистрофия Дюшенна, X-связанное заболевание. В Великобритании им страдают преимущественно лица мужского пола, частота составляет 1 на 3000 живых новорожденных мальчиков. Обычно заболевание проявляется в первой декаде жизни, и большинство пациентов умирают в течение 10 лет с момента постановки диагноза.

Миодистрофия Дюшена возникает из-за мутации гена дистрофина, который является внутриклеточным мышечным белком. Приблизительно треть всех случаев возникают из-за новых мутаций, возможно, это связано с тем, что ген дистрофина необычно большой. Клиническая диагностика данного состояния может быть подтверждена результатами биопсии мышц и определения в них содержания дистрофина. Для пренатальной диагностики используют молекулярный генетический анализ. У пациентов, страдающих этим заболеванием, активность КК в плазме иногда превышает нормальный уровень в 50–100 раз. Женщины, носители мутировавшего гена, обычно не имеют клинической симптоматики, хотя у них может быть незначительное повышение активности КК в плазме. Симптомы заболевания наблюдаются только у 2–3 % женщин (“манифестные носители”, преимущественно из-за генетического мозаицизма).

Миодистрофия Беккера является менее тяжелым заболеванием, развивающимся обычно у детей старшего возраста, и встречается приблизительно в 10 раз реже. Оно также обусловлено мутацией гена дистрофина, но, в отличие от миодистрофии Дюшенна, при которой дистрофин в мышцах не определяется, при этой патологии дистрофин содержится в концентрациях ниже нормальных или изменена его структура.

Другие неметаболические миопатии

Гипо- и гиперкалиемический периодические параличи относятся к мембранным мышечным нарушениям. Перераспределение калия приводит к возникновению ненормальной концентрации калия в плазме крови, в результате чего у пациентов развиваются приступы генерализованной или локальной мышечной слабости. Данные состояния обычно семейные, но могут быть и приобретенными. Злокачественная гипертермия — это редкое заболевание, при котором некоторые ингаляционные анестетики или суксаметоний, вызывают резкий подъем температуры тела, лактат-ацидоз и рабдомиолиз с последующим развитием гиперкалиемии и увеличением активности КК в плазме в сотни раз.

Метаболические миопатии

Эту группу болезней мышц входят приобретенные состояния, например вследствие злоупотребления алкоголем или эндокринных болезней, и генетически обусловленные, вызванные наследственным де-

фицитом ферментов, участвующих в метаболических процессах в мышцах. Таких болезней несколько, и все они редкие, но для их диагностики обязательно проводятся биохимические исследования.

История болезни 15.3

18-летний мужчина предъявлял жалобы на боли в мышцах, возникающие при физических нагрузках. Он сообщил, что боли периодически возникали уже в течение 10 лет, но в последнее время они стали сильнее, возможно из-за того, что он начал заниматься на спортивных тренажерах. При физикальном обследовании патологии не выявлено. Активность креатинкиназы в плазме крови в 2 раза превышала нормальный уровень.

Обследование

Ишемический тест с нагрузкой:
содержание лактата в плазме перед нагрузкой 0,9 ммоль/л

У молодого человека появилась боль в руке, поэтому тестирование прекращено через 45 с после начала
содержание лактата в плазме после нагрузки 1,1 ммоль/л

Комментарий

При проведении этого теста манжета сфигмоманометра закрепляется на плече и раздувается до давления выше систолического. Затем испытуемый в течение одной минуты быстро сжимает и отпускает пустую резиновую грушу сфигмоманометра. Пробы крови берутся до выполнения упражнения и примерно через 10 мин после него. Здоровые обследуемые переносят нагрузку без какого-либо дискомфорта, концентрация лактата в пробе крови от ишемизированной конечности возрастает в 3–5 раз. Отсутствие подъема концентрации свидетельствует о нарушениях метаболизма гликогена или гликолиза. Анализ пробы, взятой при биопсии мышцы, выявил низкую активность фосфофорилазы (болезнь Мак-Арделя, гликогеноз V типа).

Заболевания нервной системы

При обследовании по поводу болезней нервной системы биохимические исследования играют незначительную роль, хотя тестирование спинномозговой жидкости дает много полезной информации при некоторых состояниях (см. ниже).

Кома

Причин возникновения комы или нарушения сознания очень много. Нередко для определения причины достаточно хорошо собрать анамнез, провести тщательное физикальное обследование с применением визуализирующих методов. Из полезных биохимических тестов можно указать на определение лекарственных препаратов, включая спирты, и глюкозы (для выявления гипо- и гипергликемии). Возможное потребление алкогольных напитков должно рассматриваться в отношении всех пациентов с травмами головы, передозировкой лекарственных препаратов или наркотиков. Рутинными биохимическими тестами определяют наличие гипонатриемии и уремии. Газы артериальной крови необходимо определять у всех больных, находящихся в бессознательном состоянии, и в зависимости от клинической ситуации может потребоваться выполнение специфических анализов, например при эндокринных нарушениях.

Эпилепсия

Важность контролирования концентрации в плазме некоторых противосудорожных препаратов обсуждается в гл. 19.

Периферические нейропатии

Эти состояния диагностируются на основании клинических проявлений и результатов нейро-физиологических исследований. Если заболевание обусловлено метаболическим или эндокринным расстройством (особенно сахарным диабетом), то его причина, как правило, очевидна, но в ряде случаев периферическая нейропатия возникает вследствие отравления свинцом или при острой перемежающейся порфирии.

Другие неврологические нарушения

Многочисленные очень редкие наследственные нарушения могут стать причиной повреждения центральной нервной системы и сопровождаются замедлением развития и умственной неполноценностью. Большое количество из них некурабельны и приводят к гибели ребенка в раннем возрасте. К ним относятся лизосомопатии, при которых из-за недостаточности лизосомальных ферментов происходит накопление макромолекул в мозге, нарушения обмена аминокислот и др. Фенилкетон-

урия — это заболевание, которое поддается лечению, но его необходимо начинать сразу же после рождения. Неонатальный скрининг по поводу фенилкетонурии обсуждается в гл. 16.

Исследование спинномозговой жидкости

Спинномозговую жидкость (СМЖ) для диагностических целей получают методом поясничной пункции. Нормальной концентрацией белка в СМЖ считается 0,1–0,4 г/л, преобладающим белком является альбумин. Более высокие концентрации белка (до 0,9 г/л) характерны для новорожденных и пожилых людей. Важно, чтобы СМЖ, взятая для анализа, не содержала примеси крови, поскольку присутствие белков плазмы полностью исказит результаты измерения белков СМЖ.

Исследование СМЖ чаще всего проводят при подозрении на менингит. Диагноз заболевания ставится, прежде всего, по результатам микробиологического анализа, но обычно необходимы и биохимические тесты на глюкозу и белок. Более подробно значение концентрации глюкозы в СМЖ обсуждается в гл. 11. При менингите IgG секретируется в СМЖ, но это практически не сказывается на общем содержании белка. Однако менингеальное воспаление может приводить к увеличению капиллярной проницаемости и значительно повышению содержания белка в СМЖ. Следует помнить, что при подозрении на менингит нормальное содержание белка в СМЖ не исключает диагноз.

Концентрация белка в СМЖ увеличена у пациентов с опухолями центральной нервной системы и может превышать 5 г/л при опухолях, препятствующих нормальной циркуляции СМЖ (спинальный блок или синдром Фруэна).

Исследование СМЖ представляет практический интерес при постановке диагноза рассеянного склероза. Концентрация общего белка обычно незначительно повышена, однако из-за увеличенного местного синтеза IgG отношение последнего к альбумину возрастает с 10 до 50 %. Более чувствительный диагностический показатель можно получить при сравнении отношения IgG к альбумину в СМЖ с таковым в плазме. Отношение оказывается измененным приблизительно в 80 % случаев рассеянного склероза, а также при нейросифилисе, опухолях центральной нервной системы и после инсульта.

Еще более чувствительным тестом является электрофорез СМЖ в полиакриламидном геле. При рассеянном склерозе только небольшое число

клонов В-лимфоцитов продуцируют IgG, которые при электрофорезе СМЖ выявляются как дискретные "олигоклональные" полосы. Данный метод технически сложен и требует большого опыта для интерпретации результатов. Олигоклональные полосы выявляются в более 95 % случаев рассеянного склероза, но могут также встречаться при менее распространенных заболеваниях, сопровождающихся демиелинизацией, например при нейросифилисе или подостром склерозирующем панэнцефалите.

Психические заболевания

Многие психические расстройства в своей основе имеют биохимические нарушения, однако определение каких-либо соединений в плазме крови с целью постановки диагноза не играет никакой роли. Исключения составляют острые психозы (делирий), развившиеся при эндокринных или метаболических нарушениях, вследствие гипоксии или действия токсинов. Важность определения концентрации лития в плазме у пациентов, страдающих аффективными расстройствами и получающих лечение этим препаратом, обсуждается в гл. 19.

Заключение

К метаболическим заболеваниям костной системы относятся остеопороз, остеомалация, болезнь Педжета, поражение костей при гиперпаратиреозе и почечная остеодистрофия. Характерные биохимические изменения в плазме крови удастся обнаружить при всех из них, кроме остеопороза. Остеомалация возникает вследствие дефицита или ненормального метаболизма витамина D, аналогом этому заболеванию в детском возрасте является рахит. При остеопорозе уменьшение содержания в кости остеоида и минералов сопровождается снижением ее прочности и является предпосылкой к возникновению переломов. Они считаются одной из важных причин нетрудоспособности и смертности у людей пожилого возраста. Болезнь Педжета также поражает преимущественно пожилых людей: повышен-

ная активность остеокластов и патологическое костеобразование сопровождаются возникновением болей в костях и их деформацией.

Подагра — это артропатия, обусловленная отложением кристаллов мочекислото натрия в синовиальных суставах. Это происходит при повышении концентрации урата в плазме. Вторичными причинами гиперурикемии являются болезни почек, прием тиазидных диуретиков, усиление клеточного оборота и избыточное потребление пищи, богатой пуринами. Как в отношении подагры, так и в отношении гиперурикемии продемонстрирована сильная семейная предрасположенность. Были выявлены редкие наследственные дефекты в метаболизме пуринов, ответственные за возникновение гиперурикемии, но у большинства больных этих дефектов нет, и гиперурикемия обусловлена недостаточным выведением уратов почками. Подагра обычно проявляется острым артритом, но она может также привести к хроническому заболеванию почек, а кристаллы мочекислото натрия способны откладываться в тканях и почечных канальцах, вызывая развитие обструктивной нефропатии.

Определение в плазме крови активности креатинкиназы считается надежным тестом для обнаружения повреждения скелетной мускулатуры. Серийное определение активности КК позволяет контролировать результаты лечения мышечных расстройств. Многие болезни мышц имеют метаболическую основу, включая миодистрофии и наследственные метаболические миодистрофии. Для их диагностики применяются специальные сложные биохимические методы, а также выполняются гистологические и гистохимические исследования.

Биохимические исследования имеют ограниченное значение при диагностике и лечении неврологических и психических расстройств. Они важны при обследовании и оказании помощи пациентам, находящимся в бессознательном состоянии. При некоторых видах патологии необходимо исследовать спинномозговую жидкость (диагностика рассеянного склероза), контролировать концентрацию противосудорожных средств в плазме крови (лечение эпилепсии) или лития (лечение аффективных расстройств).

Введение

Известно, что в основе многих наследственных болезней лежит генетически обусловленное отсутствие определенных белков или их модификация. Например, при серповидно-клеточной анемии таким белком является гемоглобин; при агаммаглобулинемии нарушена выработка антител. При большинстве таких заболеваний дефектный белок выполняет ферментативную функцию, и это становится причиной расстройства обмена веществ. Причиной других наследственных болезней обмена веществ может быть дефект синтеза рецепторного белка (например, семейная гиперхолестеринемия, при которой нарушен синтез рецептора липопротеинов низкой плотности) или дефект синтеза белка-переносчика (например, цистинурия, при которой нарушена реабсорбция цистина в почечных канальцах). Каковы бы ни были причины наследственных болезней обмена веществ, их клинические проявления непосредственно вытекают из тех дефектов метаболизма, которые являются следствием нарушения структуры соответствующих белков. Хотя эти формы патологии встречаются редко (см. табл. 16-1), их значение может быть весьма велико; последствия многих из них — тяжелые, но в ряде случаев их удается избежать, если диагноз поставлен на ранней стадии и назначено соответствующее лечение.

Благодаря применению техники молекулярно-генетического анализа в последние годы улучшилось наше понимание причин возникновения и течения этих заболеваний. Ранее считалось, что каждое заболевание обусловлено единственной мутацией, теперь же стало ясно, что многие наследственные метаболические расстройства могут возникнуть из-за одного из нескольких генетических дефектов. Более того, перестала быть абсолютно

приемлемой концепция “один ген — один фермент”. Действительно, многие наследственные врожденные болезни возникают из-за мутации одного гена, при которой нарушается синтез одного фермента. Классическим примером такой ситуации является фенилкетонурия. Однако существуют и исключения из этого правила. Например, одинаковые полипептидные цепи могут быть в более чем одном ферменте. Примером служит β -субъединица гексозаминидазы А (одна α -, одна β -цепь) и В (две β -цепи), дефицит которой приводит к возникновению болезни Сандхофа, одного из галактозидозов. Наследственная недостаточность α -цепи сопровождается дисфункцией только гексозаминидазы А, в результате чего возникает не столь тяжелое, но значимое заболевание — болезнь Тая–Сакса. Активная форма фермента может быть в виде

Таблица 16-1. Частота встречаемости некоторых наследственных метаболических заболеваний

Заболевание (состояние)	Частота
Семейная гиперхолестеринемия	1 : 500
Муковисцидоз	1 : 2500
Недостаточность 21-гидроксилазы стероидов	1 : 5000
Недостаточность α_1 -антитрипсина	1 : 3500
Фенилкетонурия	1 : 12 000
Болезни накопления гликогена (все типы)	1 : 50 000
Классическая галактоземия	1 : 60 000
Тирозинемия 1-го типа	1 : 100 000
Наследственная непереносимость фруктозы	1 : 200 000–250 000
Мочевая болезнь кленового сиропа	1 : 250 000

Примечание. Частота встречаемости вышеперечисленных состояний варьируется значительно в разных странах и этнических группах.

Таблица 16-2. Общие клинические признаки наследственных метаболических заболеваний, проявляющихся в детстве

Ацидоз
Дисфункция центральной нервной системы: повышенная возбудимость, развитие комы, гипотонии, судорог и т. п.
Неспособность к сосанию
Частая рвота, другие аномалии функции ЖКТ
Гипогликемия
Необычный запах

Примечание. Проявление заболевания может быть спровоцировано специфическим стимулом, например кормлением или голоданием.

субъединицы, которая кодируется разными генами, например пропионил-КоА-карбоксилаза, недостаточность которой приводит к ацидурии, вызванной пропионовой кислотой. Другой вариант, когда одна полипептидная цепь задействована в более чем одной ферментативной реакции, как в случае с двумя ферментами, участвующими в метаболизме пириимидина, — оротатфосфорибозилтрансферазой и оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилазой. Их дефицит приводит к оротовой ацидурии.

Поскольку данные нарушения достаточно редки, важно, чтобы у клинициста была высокая степень настороженности и стремление проверить возможность того, что отклонения в состоянии здоровья человека не обусловлены одним из наследственных заболеваний. Распространенные клинические проявления наследственных метаболических заболеваний представлены в табл. 16-2, скрининговые тесты, выполняемые при этих состояниях, рассмотрены в гл. 21. Большинство наследственных метаболических болезней проявляются уже во младенчестве или в раннем детстве. Этой патологией обычно занимаются педиатры в тесном сотрудничестве с персоналом биохимической лаборатории. По мере совершенствования методов лечения многие дети, ранее погибавшие, доживают до взрослого возраста. Некоторые наследственные заболевания проявляются только у взрослых, примером может служить семейная гиперхолестеринемия (с. 264), хотя у гомозигот это доминантнонаследуемое заболевание имеет тенденцию проявляться в период тинэйджерства или в начале третьего десятилетия жизни.

Большинство наследственных метаболических заболеваний передаются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому гетерозиготы фенотипически, как правило, нормальны. Семейная гиперхолестеринемия и

Таблица 16-3. Наследственные метаболические заболевания, рассмотренные в других главах

Болезнь Криглера–Найяра, 1-й и 2-й типы	с. 104
Цистиноз	с. 87
Цистинурия	с. 89
Синдром Дабина–Джонсона	с. 104
Семейная комбинированная гиперлипидемия	с. 266
Семейная гиперхолестеринемия	с. 264
Синдром Жильбера	с. 104
Гемохроматоз	с. 310
Наследственная непереносимость фруктозы	с. 215
Гипероксалурия, 1-й и 2-й типы	с. 89
Синдром Леша–Найхана	с. 283
Порфирии	с. 304
Почечная глюкозурия	с. 207
Синдром Ротора	с. 104
Недостаточность 21-стероидгидроксилазы	с. 159
Наследственные нарушения цикла мочевины	с. 359
Витамин D-зависимый рахит	с. 275
Витамин D-резистентный рахит	с. 89
Болезнь Вильсона	с. 106

большинство порфирий являются исключениями, они наследуются по аутосомно-доминантному типу.

В настоящее время для скрининга и диагностики наследственных метаболических заболеваний широко используются методики молекулярного генетического анализа, хотя при генетически гетерогенных заболеваниях фенотипический диагноз считается более надежным. Эти методики, в частности полимеразная цепная реакция и рестрикция полиморфизма фрагментов разной длины, детально рассматриваются в руководствах по биохимии и молекулярной биологии и нами не будут затрагиваться.

В этой книге можно остановиться только на избранных из многих сотен уже описанных наследственных заболеваний. Это или наиболее распространенные, или они позволяют рассмотреть общие принципы. Ряд заболеваний обсуждаются в других главах книги (табл. 16-3).

Последствия ферментативных дефектов

На рис. 16.1а показана схема гипотетического метаболического пути, включающего синтез продукта D из субстрата А путем последовательных катализируемых ферментами реакций через образование промежуточных продуктов В и С. Если превращение А в В, катализируемое ферментом а, является

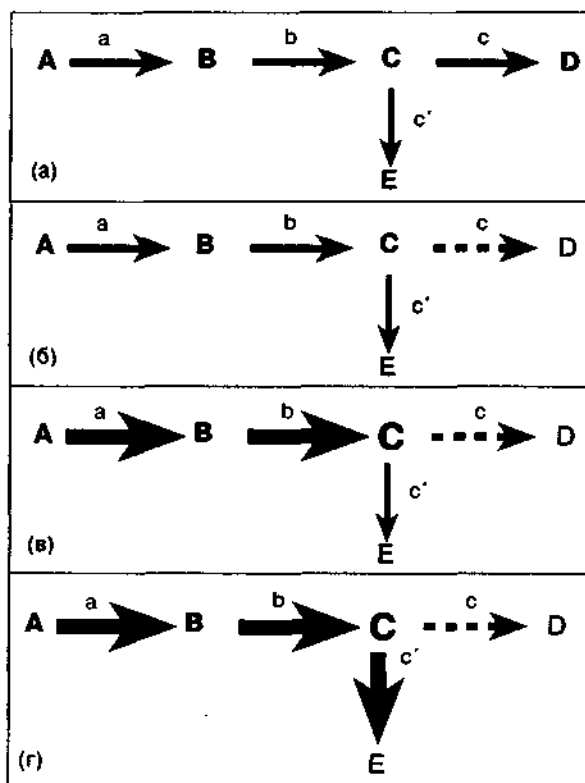


Рис. 16.1. Последствия дефектов ферментов: (а) продукт D синтезируется из субстрата А посредством реакций, катализируемых ферментами а, b и с. Фермент с катализирует образование небольшого количества продукта Е во второстепенном метаболическом пути. (б) В отсутствие фермента с продукт D не синтезируется. (в) Если превращение С в D блокировано, концентрация промежуточного продукта С и, возможно, других предшественников может увеличиться. (г) Усиленное образование Е может наблюдаться вследствие увеличения концентрации С и блокирования превращения С в D

лимитирующим скорость (как первая ступень по отношению к метаболическому пути в целом), то концентрации интермедиатов В и С будут в норме низкими. Образование продукта Е из С, катализируемое ферментом с', является в норме второстепенным путем, в результате которого образуется лишь незначительное количество продукта Е.

Отсутствие фермента связано с тремя различными последствиями, которые могут проявиться отдельно или в комбинации друг с другом.

Уменьшенное образование продукта

Меньшее образование продукта реакции является наиболее очевидным последствием отсутствия фермента с (рис. 16.1б). Если фермент с несет де-

фект, продукт D не может синтезироваться. Отсутствие вещества D приведет к клиническим проявлениям, если это жизненно важный продукт и отсутствуют альтернативные пути для его синтеза.

Накопление субстрата

Можно также ожидать накопления субстрата С поврежденного фермента (рис. 16.1в). Если это вещество токсично, результатом будут патологические проявления. Кроме того, можно ожидать накопления субстратов более ранних реакций, если реакции, предшествующие заблокированной, обратимы. Это будет особенно заметно тогда, когда имеет место регуляция путем отрицательной обратной связи, т. е. конечный продукт тормозит ранние реакции метаболического пути. При уменьшении образования конечного продукта обратная связь теряется, ингибирующий эффект устраняется и происходит стимуляция образования промежуточных субстратов.

Усиление образования других метаболитов

Усиление образования Е — продукта второстепенного пути — может происходить при повышении концентрации С вследствие недостаточности соответствующего фермента, поскольку такое повышение диктуется законом действия масс (рис. 16.1г). Если Е является токсичным веществом, результатом будет возникновение клинического синдрома.

Наследственные нарушения метаболизма

Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы

Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь запаса гликогена I типа) представляет собой пример формирования клинического синдрома, в основе которого лежит отсутствие продукта ферментативной реакции. Синтез глюкозы из гликогена или путем глюконеогенеза заблокирован (рис. 16.2). Дети с этим расстройством склонны к тяжелой гипогликемии голодания, поскольку единственным источником глюкозы является поступление углеводов с пищей.

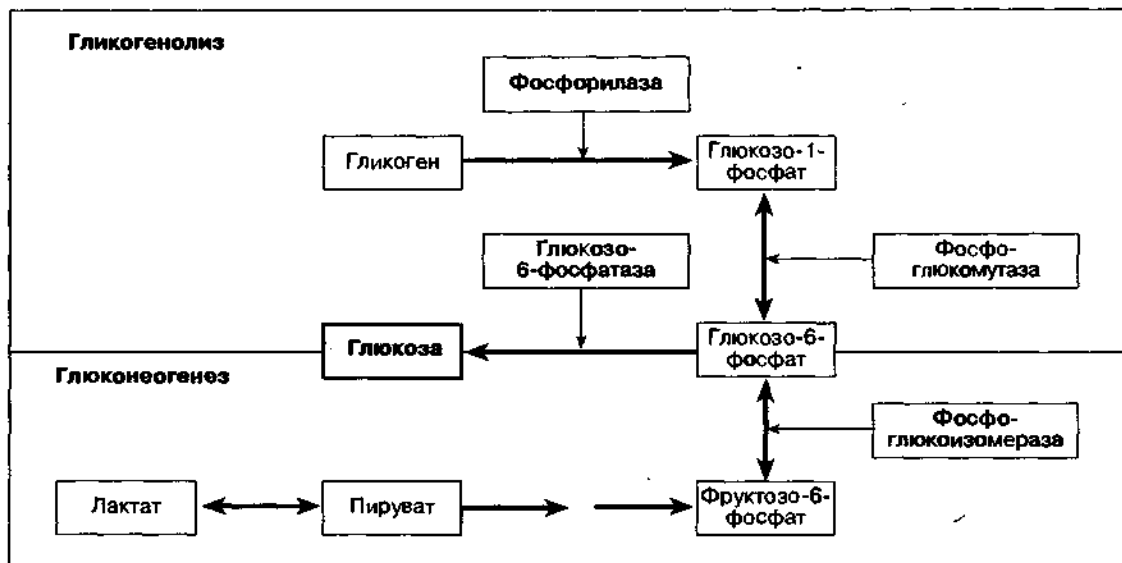


Рис. 16.2. Образование глюкозы при гликогенолизе и глюконеогенезе. Глюкозо-6-фосфат является важным промежуточным продуктом образования глюкозы как при гликогенолизе, так и при глюконеогенезе. Без глюкозо-6-фосфатазы глюкоза не может образоваться из глюкозо-6-фосфата

Острую гипогликемию лечат внутривенной инфузией раствора глюкозы. Поддерживающая терапия состоит из частого кормления в дневное время и постоянного введения через интрагастральный зонд в течение ночи глюкозосодержащих биополимеров. Детям более старшего возраста назначают не подвергшийся кулинарной обработки крахмал, из которого глюкоза высвобождается только в кишечнике.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатазы также иллюстрирует последствия накопления более раннего предшественника, чем непосредственный субстрат дефектного фермента. В печени накапливается гликоген, вызывая гепатомегалию. Блокирование глюконеогенеза приводит к накоплению лактата и связанному с ним ацидозу. В результате усиленного синтеза жиров возникает гиперлипидемия; часто обнаруживается гиперурикемия. Отложение гликогена в тромбоцитах ведет к расстройству их функции и проявлению тенденции к кровотечениям. Вследствие блокирования фермента при недостаточности глюкозо-6-фосфатазы ни глюкагон, ни адреналин не вызывают увеличения содержания глюкозы в крови. Окончательный диагноз ставится на основании отсутствия ферментной активности в образце печени, полученном при биопсии. При гликогенозах 1В и 1С типов отмечаются такие же клинические и метаболические нарушения (но, кроме того, нарушается иммунная функция), обуслов-

ленные дефектом транслоказ, участвующих в транспорте глюкозо-1-фосфата (тип 1В) и фосфата (тип 1С) в эндоплазматическом ретикулуме.

Известно, по меньшей мере, еще семь других болезней накопления гликогена, обусловленных дефектами ферментов, участвующих в его метаболизме.

Галактоземия

Недостаточность трех ферментов может вызывать галактоземию, которая является еще одним примером клинического синдрома, возникающего вследствие накопления субстрата отсутствующего фермента. При классической галактоземии отсутствие фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, превращающего галактозу в глюкозу (рис. 16.3), приводит к накоплению галактозо-1-фосфата, и клинические признаки этого состояния связаны, по-видимому, с непосредственной токсичностью этого метаболита. Кроме того, увеличивается концентрация галактозы в плазме и выведение ее с мочой. У детей с галактоземией наблюдаются задержка роста, рвота, гепатомегалия и желтуха. Нередко отмечается септицемия, обычно связанная с *E. coli*. В результате превращения избытка галактозы в галактикол в хрусталике может развиваться катаракта. Могут также наблюдаться гипогликемия и нарушение функции почечных канальцев.

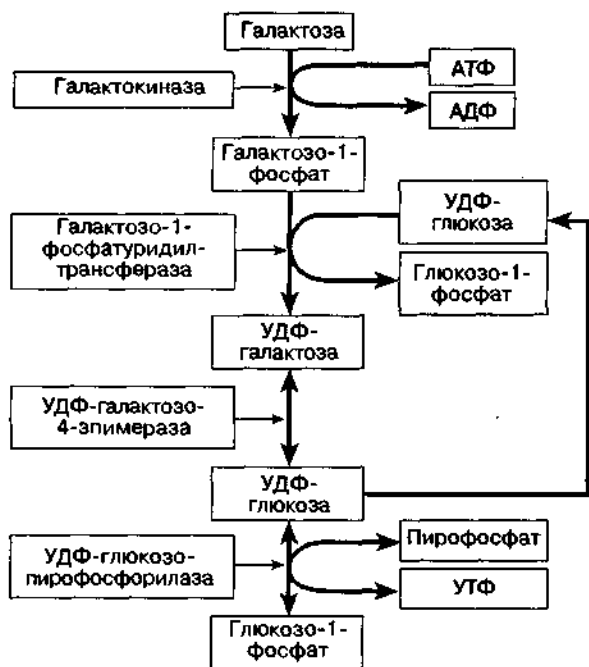


Рис. 16.3. Метаболический путь превращения галактозы в глюкозу. УДФ — уридиндифосфат; УТФ — уридинтрифосфат

Галактоза является восстанавливающим сахаром, и положительный результат теста у ребенка с клиническими симптомами галактоземии служит указанием к удалению из диеты галактозы (и лактозы) до окончательного диагноза, основанного на измерении активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах. Случай классической галактоземии представлен в «Истории болезни 22.5». Недостаточность фермента УДФ-галактозо-4-эпимеразы вызывает сходные клинические проявления, но встречается значительно реже. Недостаточность по ферменту галактокиназе предотвращает фосфорилирование галактозы и приводит к увеличению концентрации в плазме галактозы и галактозурии. Поскольку при дефиците галактокиназы блокируется образование галактозо-1-фосфата, этот метаболит не накапливается и, хотя может возникать катаракта, другие клинические симптомы классической галактоземии отсутствуют.

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (ФКУ) — еще одно заболевание, при котором накопление субстрата отсутствующего фермента приводит к клиническому синдрому. Недостающий фермент — фенилаланингидрокси-

лаза, которая гидроксилирует фенилаланин с образованием тирозина (рис. 16.4).

Фенилаланин накапливается в крови и, при отсутствии лечения, вызывает серьезные трудности в обучении, которые, как полагают, непосредственно связаны с влиянием избытка фенилаланина на развивающийся мозг. Название болезни происходит от экскретируемой с мочой фенилпировиноградной кислоты — фенилкетона. Это нормальный минорный метаболит фенилаланина, но когда основной метаболический путь фенилаланина блокирован, образуется избыток фенилкетона. У многих детей с ФКУ светлые волосы и голубые глаза, что связано с недостаточностью синтеза меланина, так как тирозин, образование которого заблокировано, является предшественником меланина. Диагноз ФКУ ставится при обнаружении в крови ненормально высокой концентрации фенилаланина; скрининг новорожденных на ФКУ обсуждается ниже.

Лечение состоит в ограничении потребления фенилаланина с использованием диеты, основанной на специальных белках и чистых аминокислотах. В течение первого года жизни, когда происходит быстрое развитие мозга, необходимо не допускать повышения концентрации фенилаланина в плазме свыше 0,3 ммоль/л, однако к четырем годам его содержание может достигать уже 0,5 ммоль/л без риска ухудшения состояния. Диета невкусная, и потому основной проблемой может быть ее соблюдение. Хотя есть мнение, что ограничения в питании могут быть ослаблены в возрасте после десяти лет, многие педиатры сейчас склоняются в сторону «пожизненной диеты». Строгий диетический контроль необходим в период беременности женщин, страдающих ФКУ, поскольку материнская гиперфенилаланинемия влияет на плод *in utero*, даже если у него нет ФКУ.

Фенилаланин — незаменимая аминокислота, поэтому небольшое его количество все же должно присутствовать в диете. В то же время тирозин, не являясь незаменимой аминокислотой, становится ею при ограничении поступления фенилаланина, следовательно, необходимо вводить с пищей адекватное количество тирозина. При указанной диете дети, диагноз ФКУ у которых поставлен вскоре после рождения, будут расти и развиваться нормально. Без надлежащего лечения их коэффициент умственного развития (IQ) редко поднимается выше 70 и они рискуют находиться в течение всей жизни в учреждениях для умственно отсталых.

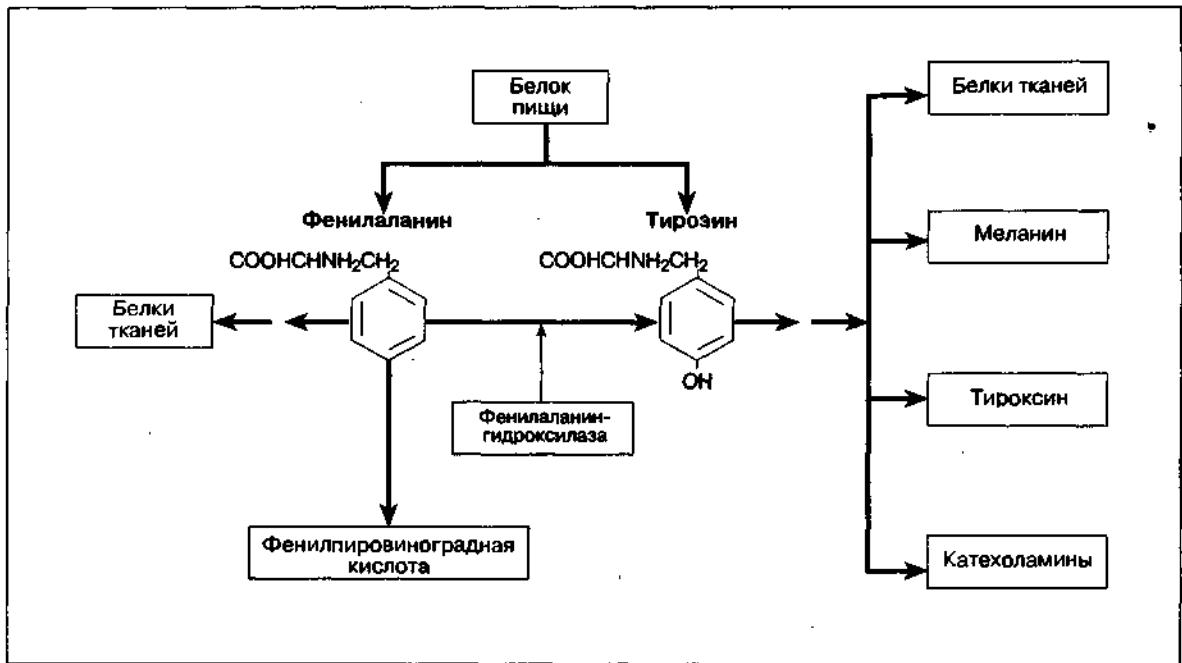


Рис. 16.4. Метаболический путь превращения фенилаланина в тирозин. Показан участок действия фенилаланингидроксилазы — фермента, дефицит которого наблюдается при ФКУ

Варианты

В качестве кофермента фенилаланингидроксилазы выступает тетрагидробиоптерин. Описаны несколько различных форм ФКУ, при которых затронут метаболизм этого кофермента. Несколько наследственных метаболических болезней обусловлены аномалиями метаболизма фенилаланина и тирозина и включают тирозиноз и алкаптонурию.

Тирозинемия 1-го типа (обусловлена дефицитом фумариллацето-ацетатгидролазы, фермента, участвующего в завершающей стадии разрушения тирозина) приводит к повреждению печени с развитием цирроза, а также повреждению почечных канальцев с возникновением синдрома Фанкони. Алкаптонурия, развивающаяся при недостаточности оксидазы гомогентизиновой кислоты, вызывает накопление гомогентизиновой кислоты (метаболит фенилаланина и тирозина). Она полимеризуется в коже и в склерах, что приводит к появлению темно-коричневой окраски (охроноз), а также в суставных хрящах (в последующем развиваются артриты). Сама гомогентизиновая кислота бесцветна, но она окисляется в моче, поэтому моча больных при отстаивании становится темно-коричневой.

Недостаточность 21-гидроксилазы стероидов

Недостаточность 21-гидроксилазы стероидов — самая распространенная причина врожденной гиперплазии надпочечников, связанная с повышением активности второстепенного в нормальных условиях метаболического пути, в данном случае синтеза андрогенов надпочечниками (рис. 16.5). Из-за нарушенного синтеза кортизола ослабляется отрицательная обратная связь с гипофизом и, как следствие, происходит усиление секреции АКТГ, который стимулирует синтез андрогенов надпочечниками.

Муковисцидоз

Муковисцидоз, или фиброзно-кистозная дегенерация, — распространенное наследственное метаболическое заболевание, встречающееся в Великобритании примерно у одного из 2500 новорожденных. Оно представляет собой генерализованное расстройство экзокринной секреции, при котором вязкость секретов существенно увеличивается. Функциональный дефект состоит в нарушении транспорта

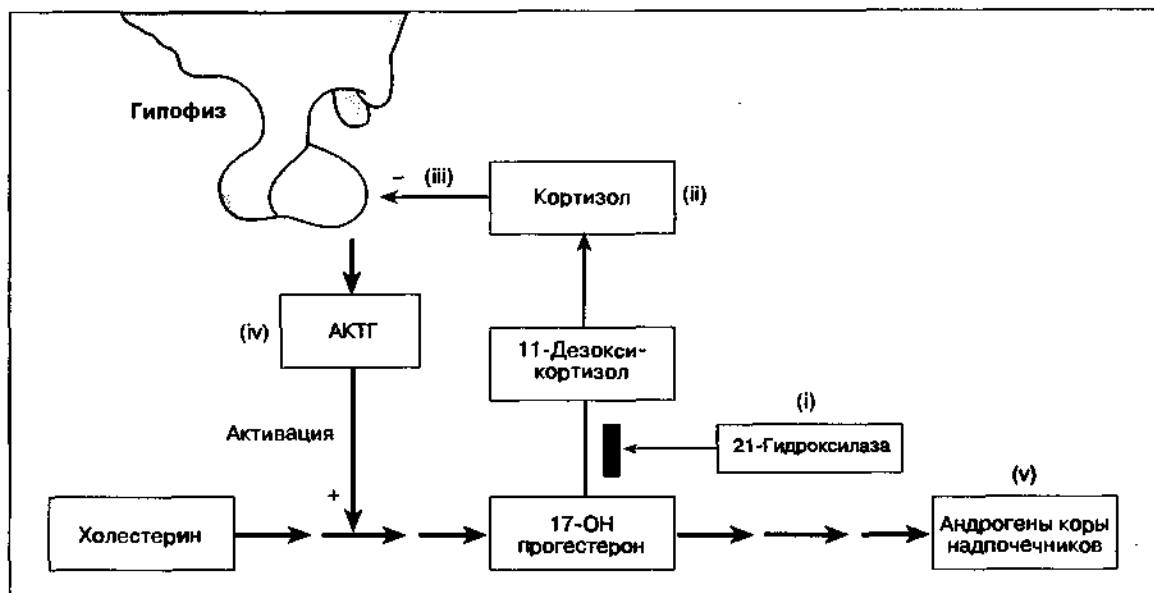


Рис. 16.5. Синтез стероидных гормонов надпочечниками. В условиях блокирования синтеза кортизола происходит усиление синтеза андрогенов. Уменьшение активности 21-гидроксилазы (i) ведет к снижению синтеза кортизола (ii). Отрицательная обратная связь с гипофизом (iii) ослабляется, приводя к усилению секреции АКТГ (iv). Стимулируется превращение холестерина в 17-гидроксипрогестерон, что ведет к усилению синтеза андрогенов (v)

хлорида. У детей с этой патологией развиваются возвратные респираторные инфекции, ведущие к необратимому поражению легких, и недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальабсорбции. В младенческом возрасте может произойти закупорка кишечника в результате повышенной вязкости каловых масс ("*meconium ileus*").

В отличие от механизма большинства наследственных метаболических болезней механизм функционального расстройства при муковисцидозе оставался непонятным, пока не был идентифицирован, клонирован и расшифрован ответственный за него ген. Это позволило предсказать аминокислотную последовательность, а значит, и трехмерную структуру продукта данного гена. Этот белок, известный как "регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе", связан, как указывает его название, с переносом через мембраны иона хлора.

Поскольку при муковисцидозе повышена концентрация натрия в потовых выделениях, ее измерение является решающим тестом в диагностике патологии. Наличие муковисцидоза однозначно подтверждает концентрация натрия более 80 ммоль/л. Однако для проведения этого теста требуется слишком много времени, и поэтому он неудобен для практического применения. Значимость неонатального скрининга невелика, поскольку

ку нет очевидных преимуществ в получении раннего диагноза (до появления клинических признаков болезни). В последнее время считается, что ранняя диагностика необходима, поэтому скрининг становится рутинной процедурой. Скрининговый метод основан на обнаружении высоких концентраций иммунореактивного трипсина в неонатальной плазме крови, что характерно для муковисцидоза. Если тест положительный, то для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетический анализ мутаций гена муковисцидоза.

Лечение направлено на предупреждение респираторных инфекций и состоит в регулярной физиотерапии и профилактическом приеме антибиотиков, а также в рациональном питании и хорошей диете; для противодействия недостаточности поджелудочной железы в пищу можно добавлять панкреатические ферменты.

Хотя прогноз для детей с муковисцидозом существенно улучшился с внедрением современных методов лечения, это достигается путем больших усилий со стороны пациента и его родителей. Многие больные все еще умирают, не дожив до взрослого возраста.

Антенальный скрининг на муковисцидоз и обследование будущих родителей на возможное носительство гена обсуждаются на с. 295.

Диагностика

Предположение о наличии наследственного метаболического заболевания можно сделать на основании клинических симптомов и результатов прехватных анализов, однако поставить диагноз не представляется возможным без рассмотрения вероятной метаболической причины наблюдаемых симптомов. Хотя большинство наследственных метаболических болезней редки, они в целом составляют одну из важных причин ненормального развития новорожденных и младенцев. Для многих из них в настоящее время существует эффективное лечение, поэтому было бы трагичным пропустить необходимый момент и не применить лечение по причине ошибочного диагноза.

Окончательный диагноз обычно основан на выявлении пониженной активности фермента или концентрации белка в соответствующей ткани. Это может потребовать биопсии органа, но в некоторых случаях активность фермента может быть определена в красных или белых клетках крови. Идентификация возможных заболеваний путем неонатального или пренатального скрининга заслуживает отдельного рассмотрения. Противоположные примеры клинического проявления и лечения двух наследственных метаболических заболеваний даются в историях болезни 11.8 и 22.5.

Скрининг у новорожденных

Разработаны схемы скрининга для выявления детей с генетическими аномалиями доклинического проявления болезни. В зависимости от природы патологии это может быть сделано в пренатальный, неонатальный периоды или позднее. Критерии эффективной программы скрининга новорожденных представлены в табл. 16-4. Скрининг новорожденных проиллюстрирован программой выявления фенилкетонурии.

Таблица 16-4. Показания для проведения скрининга у новорожденных

Заболевание фатально или ведет к тяжелой инвалидности при отсутствии лечения
Заболевание излечимо
Заболевание достаточно распространено
Существует надежный и недорогой тест (без ложноотрицательных и с небольшим числом ложноположительных результатов)

Фенилкетонурия (ФКУ)

Во многих странах, включая Великобританию и США, все новорожденные обследуются на фенилкетонурию, частота которой составляет примерно 1 случай на 10 000. Тест состоит в определении концентрации фенилаланина в пробе капиллярной крови, взятой из пятки младенца на 6–10-й день после рождения. Некоторая задержка с проведением анализа после рождения необходима для того, чтобы установилось питание (и, следовательно, поступление белка) и исчезло влияние на ребенка материнского метаболизма. В прошлом для обнаружения высоких концентраций фенилаланина применялся микробиологический тест Гатри с использованием штамма *Bacillus subtilis*, который дает заметный рост только при избытке фенилаланина. Однако в настоящее время большинство лабораторий пользуются хроматографической техникой. Если скрининговый тест положителен, проводятся дополнительные анализы, дающие окончательный результат. Многие новорожденных сейчас тестируют также на врожденный гипотиреоз (частота — 1 : 4500). По экономическим соображениям скрининговый тест должен иметь приемлемую цену. Даже тогда, когда это технически доступно, экономически нерационально тестировать все население на очень редкие заболевания.

При скрининге на ФКУ концентрация фенилаланина подобрана так, что чувствительность теста практически достигает 100 % (обнаруживаются все случаи заболевания). Специфичность теста превосходит 99 % (очень редко ложноположительные результаты). Поскольку, однако, эта патология весьма редка, прогностическая ценность положительных тестов невелика (с. 23), и при дальнейшем исследовании оказывается, что большинство положительных тестов не связаны с фенилкетонурией. Тем не менее такой скрининг оправдан, так как обеспечивает выявление всех подлинных случаев болезни.

Пrenатальная диагностика

Если наследственное заболевание не поддается успешному лечению или же лечение накладывает на больного жесткие ограничения, ранняя пренатальная диагностика может дать родителям выбор в пользу прерывания беременности. Показания к пренатальной диагностике представлены в табл. 16-5.

Удовлетворительные диагностические тесты существуют для многих наследственных метаболи-

Таблица 16-5. Показания к пренатальной диагностике

Заболевание достаточно серьезное, чтобы оправдать прерывание беременности в случае его обнаружения
Заболевание не поддается лечению
Существует надежный, безопасный диагностический тест, применимый на ранней стадии беременности
Существует серьезный риск данного заболевания
Родители готовы прервать беременность в случае обнаружения патологии у плода

ческих болезней, но является ли попытка пренатальной диагностики оправданной, зависит от степени риска, связанного с этой процедурой. Большинство патологий такого рода наследуются как рецессивные признаки, поэтому возможность пренатальной диагностики следует рассматривать тогда, когда в семье уже есть ребенок с данным заболеванием, либо ему подвержен один из родителей, либо такие случаи отмечены в семейном анамнезе. Скрининг отдельных групп населения оправдан при высокой частоте болезни в конкретной группе, например болезнь Тая–Сакса (нарушение депонирования липидов) у евреев Ашкенази.

Обследование матери и плода

Внедрение техники биопсии ворсинок хориона, дающей образцы фетальной ткани в очень ранние сроки беременности, и развитие молекулярно-генетических методов анализа революционизировало пренатальную диагностику. Число наследственных отклонений, которые можно обнаружить этими методами, по всей вероятности, существенно возрастет в ближайшие несколько лет. Методы, доступные в настоящее время для пренатальной диагностики, представлены в табл. 16-6.

Обследование матери не является диагностическим, но способно указать на необходимость выполнения более инвазивного, но точного и окончательного теста. Этот вид исследования можно проиллюстрировать на примере скрининга дефектов открытой нервной трубки (расщелина позвоночника и анэнцефалия), хотя данные нарушения не яв-

Таблица 16-6. Методы пренатальной диагностики

Исследование плазмы крови матери
*Ультрасонография
Амниоцентез
Фетоскопия
Проба ресничек хориона
Пункция пупочного канатика

ляются по своему происхождению метаболическими. Скрининговый тест состоит в определении α -фетопротеина в крови матери. Если концентрация повышена по сравнению с величиной, характерной для данного гестационного срока, и не обнаружено других причин такого повышения (неправильное определение срока беременности, наличие близнецов или недостоверные результаты), женщине предлагается сделать пункцию плодного пузыря для измерения содержания указанного белка в амниотической жидкости, что является более точным указанием на присутствие дефекта нервной трубки плода. Другим методом, пригодным для обнаружения данных видов патологии, является ультразвуковое исследование, которое заменило во многих диагностических центрах определение α -фетопротеина. Оно также играет существенную роль в обнаружении других структурных отклонений. При синдроме Дауна, в основе которого лежит хромосомный дефект, концентрация α -фетопротеина у матери понижена по сравнению с нормой для соответствующего гестационного срока, концентрация несвязанного эстриола также имеет тенденцию к понижению, а хорионического гонадотропина — к повышению. Измерение концентрации этих веществ можно использовать для предсказания риска развития синдрома Дауна, для окончательной диагностики которого необходимы пункция плодного пузыря и анализ хромосом культивируемых амниотических клеток.

Наследственный метаболический дефект может проявляться аномально высокой концентрацией какого-либо метаболита в материнской крови, как, например, в случае некоторых органических ацидемий, но такие метаболиты, проникающие из плода, в норме быстро разрушаются ферментами матери. Анализ амниотической жидкости или клеток амниона в культуре, полученных путем пункции плодного пузыря, более точно отражает метаболизм плода.

Прямое исследование плода возможно путем фетоскопии с помощью волоконно-оптического эндоскопа в течение второго триместра беременности. В эти же сроки кровь плода может быть получена для анализа. Если требуется только проба крови плода, она может быть получена путем пункции пуповины — трансабдоминальной аспирации из пупочного канатика под ультразвуковым контролем.

Взятие образца хорионических ресничек позволяет получить ткань плода в более ранние сроки беременности — на 11–12-й неделе гестации. Ткань плаценты, которая имеет плодное происхождение

и, таким образом, содержит фетальные хромосомы, может извлекаться трансабдоминально или трансцервикально и использоваться для исследования хромосом плода и анализа фетальной ДНК. В опытных руках это безопасная манипуляция, при которой вероятность потери плода составляет менее 1 %. Как и при всех других процедурах скрининга, этот риск нужно соотносить с вероятностью того, что имеется серьезный дефект плода, который иначе не может быть диагностирован.

Некоторые вопросы, касающиеся пренатальной диагностики, иллюстрируются рассмотрением скрининга на муковисцидоз.

Муковисцидоз

Муковисцидоз представляет собой серьезное нарушение, прогноз которого, несмотря на существенное совершенствование методов лечения, неутешителен.

Муковисцидоз — это генетически гетерогенное заболевание. В семьях, страдающих им, описано несколько сотен мутаций в гене, ответственном за его развитие. Многие из них являются первичными, т. е. встречаются только в одной семье, но приблизительно 70 % мутаций, вызывающих муковисцидоз у населения Великобритании, связаны с делецией единственного кодона. Эта мутация обозначается как DF508. В настоящее время существуют методы скрининга на наличие этой и других распространенных мутаций. Может быть исследована ткань плода, полученная при биопсии хориона, проведенная женщине супружеской пары, один ребенок которой страдает этим заболеванием или кто-то из членов семьи имеет муковисцидоз. При таком скрининге удастся выявить до 90 % носителей. Известно, что частота гетерозиготных носителей среди населения Великобритании составляет 1 : 25, поэтому поднимается вопрос о необходимости включения этого обследования в список обязательных. Важно также проводить генетическое консультирование, поскольку при положительном результате исследования очевидно, что человек является носителем, а при отрицательном — нельзя исключить, что у обследованного имеется невыявленная мутация.

Анализ ДНК

Анализ ДНК теперь является стандартной техникой исследования возрастающего числа наследственных заболеваний. Он может быть использован для генотипирования фетальной ткани в пре-

натальной диагностике; будучи применен для генотипирования потенциальных родителей, он может дополнить генетическое консультирование в семьях, где были отмечены те или иные формы наследственных болезней. Даже если сам случай заболевания был диагностирован обычными методами, есть возможность обследовать других членов семьи, если только данная патология поддается генетическому анализу. В некоторых случаях, например при муковисцидозе и мышечной дистрофии Дюшенна, генетический анализ привел к идентификации продукта соответствующего гена.

Детальное обсуждение генетического анализа выходит за рамки этой книги. Он широко используется в различных областях медицины и научных исследованиях, поэтому детально описан в многочисленных руководствах по общей биохимии и молекулярной биологии.

Прямое определение мутировавших генов особенно удобно для диагностики гомогенных генетических нарушений, которые всегда возникают при одной и той же мутации. В случае муковисцидоза — заболевания, связанного с одной из нескольких мутаций конкретного гена, 100 % диагностика возможна при использовании батареи тестов, один из которых определит мутацию. Если такое исследование не доступно, то диагностика и скрининг должны продолжаться до тех пор, пока хотя бы частично не удастся выявить эффекты мутации. Обычно для этого определяют продукты функционирования генов. Эта техника — определение полиморфизма длины фрагментов рестрикции — используется для диагностики состояний, при которых ответственный ген пока еще не идентифицирован.

Неправильно считать, что методы молекулярной генетики применимы для диагностики только относительно редко встречающихся наследственных заболеваний. Генетические факторы играют важную роль в возникновении многих распространенных болезней, включая артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Например, мутации в гене р53-супрессора опухоли выявлены более чем у половины больных раком. Идентификация генов, вовлеченных в развитие такой патологии, позволит проводить направленный скрининг и начинать своевременное профилактическое лечение.

Лечение

Возможные подходы к лечению наследственных метаболических болезней представлены в табл. 16-7.

Таблица 16-7. Стратегия лечения наследственных метаболических болезней

Лечение	Пример
Ограничение поступления субстрата	Галактоза при галактоземии
Введение отсутствующего продукта	Кортизол при врожденной гиперплазии надпочечников
Введение кофакторов в форме витаминов	Пиридоксальфосфат при гомоцистинурии
Усиление экскреции токсичных веществ	Медь при болезни Вильсона
Замещение отсутствующего белка	Нарушения лизосомальных ферментов
Замещение мутантного гена	Пересадка органов

Ограничение поступления субстрата

Данный подход иллюстрируется лечением галактоземии. Если все продукты питания, содержащие галактозу и лактозу, изъять из рациона, клинические симптомы ослабевают. Аналогично, наследственная непереносимость фруктозы (с. 215) протекает бессимптомно, если фруктоза исключена из рациона. Лечение менее однозначно в тех ситуациях, когда субстрат незаменим для жизни. При фенилкетонурии блокирован метаболизм фенилаланина в тирозин (с. 293), но фенилаланин является незаменимой аминокислотой и должен поступать с пищей для обеспечения нормального роста и развития.

Обеспечение отсутствующим продуктом

Врожденная гиперплазия надпочечников поддается лечению кортизолом, продукция которого нарушена при этом состоянии. Типы заболевания, протекающие с потерей солей, требуют введения еще и минералокортикоидов.

Дополнительное введение витаминных кофакторов

Если дефектный фермент имеет кофактор в форме витамина, то введение больших количеств витамина может, по закону действия масс, увеличить связывание кофактора и, как следствие, ферментативную активность. Многие ферменты имеют отдельные каталитический и регуляторный центры, и замена аминокислот в результате мутации может затрагивать эти центры или нарушать взаимодействие между ними. Гомоцистинурия является состоянием, при котором блокировано превращение гомоцистеина в цистатионин. Кофактором фермента (цистатион-β-синтазы), ответственного за это превращение, служит пиридоксальфосфат, и введение большого количества этого витамина может в не-

которых случаях оказывать терапевтическое действие. Многие органические ацидемии могут сходным образом отвечать на введение высоких доз витаминов.

Повышенная экскреция токсичных веществ

Этот подход используется при лечении болезни Вильсона (с. 106) для удаления избытка меди, которая ответственна за повреждение тканей при этой патологии. D-пеницилламин образует растворимый комплекс с медью, который затем быстро выводится с мочой. Этот препарат также используется при лечении цистинурии — наследственного заболевания, характеризующегося нарушением канальцевой реабсорбции цистина и двусосновых аминокислот — лизина, орнитина и аргинина. Цистин относительно плохо растворим и имеет выраженную тенденцию к образованию камней в мочевыведительных путях. Он может оставаться в растворе при условии, что моча достаточно разбавленная и имеет щелочную реакцию. Если камни продолжают формироваться, можно применить пеницилламин. Препарат образует комплекс с цистеином (из которого образуется цистин) и уменьшает выведение с мочой цистина.

Замещение отсутствующего белка

Если бы замещение отсутствующего белка было осуществимо, оно бы потребовало постоянного введения этого белка через регулярные интервалы, поскольку в организме происходит постоянный оборот белков. Заместительная терапия гаммаглобулинами является основой лечения агаммаглобулинемии, и (в случае необходимости) при гемофилии вводят фактор VIII. В подавляющем большинстве наследственных метаболических болезней дефектный белок является внутриклеточным, и поэтому замещение невозможно. Делались попытки лечения некоторых наследственных болезней, свя-

занных с лизосомальными ферментами, путем введения в кровоток липосом (липидных капель), содержащих отсутствующие ферменты. К сожалению, потенциал этого нового подхода к лечению ограничен.

Замещение дефектного гена

Замещение поврежденного гена может привести к нормальному синтезу его продукта, например фермента. С этим подходом связаны значительные технические проблемы, которые охватывают не только конструирование гена, но и его внедрение в достаточное количество соответствующих соматических клеток, причем таким образом, чтобы его активность регулировалась естественным путем. Избыточная экспрессия нормального гена может нанести вред, сравнимый с эффектом дефектного гена. Несмотря на это, данный подход уже является предметом клинических испытаний.

При некоторых формах патологии применима пересадка органов: трансплантация печени успешно применялась у пациентов с болезнью Вильсона и α_1 -антитрипсиновой недостаточностью, у которых нарушалась функция печени. Пациенты с почечной недостаточностью в результате цистинурии подвергались успешной трансплантации почки. Пересадка органов приводит к эффективному замещению отсутствующего или мутантного гена, и прижившийся орган синтезирует нормальный генный продукт.

Заклучение

Наследственные метаболические болезни являются результатом мутаций генов, которые приводят или к прекращению синтеза определенного белка, или к синтезу дефектного белка. При большинстве таких расстройств белок является ферментом, поэтому в результате мутации происходит снижение каталитической активности. Известно несколько сотен подобных расстройств, большинство из них встречаются редко. Их последствия варьируются по тяжести от совершенно безобидных (например, почечная глюкозурия) до неизбежно фатальных (например, болезнь Тая-Сакса). При некоторых наследственных метаболических болезнях дефектный или отсутствующий белок является рецептором (например, семейная гиперхолестеринемия) или транспортным белком (например, цистинурия).

Большинство из этих состояний наследуются по аутосомно-рецессивному типу; гетерозиготы обычно фенотипически нормальны. Однако некоторые,

в частности большинство порфирий (см. гл. 17), необычны в том смысле, что наследуются по доминантному типу.

Уменьшение каталитической активности может иметь ряд последствий. Так, если фермент участвует в синтетическом пути, могут наблюдаться уменьшение синтеза продукта данного фермента или всего метаболического пути, накопление субстрата или других метаболитов-предшественников, усиление активности второстепенного пути синтеза, для которого начальным субстратом служит один из накапливающихся промежуточных продуктов. Таким образом, клиническая картина может быть результатом либо снижения концентрации продукта главного метаболического пути, либо повышения концентрации других метаболитов (избыток которых может быть токсичным для организма), либо их комбинации.

Окончательная диагностика наследственного метаболического расстройства требует определения активности соответствующего фермента, для чего может потребоваться биопсия ткани (если только фермент не присутствует в клетках крови), или обнаружения дефектного гена. Однако часто диагноз может быть поставлен на основании клинических проявлений и измерения концентрации метаболитов или предшественников фермента, а затем подтвержден результатами лечения.

Скрининг некоторых наследственных метаболических расстройств может проводиться пренатально, когда высок риск того, что плод окажется пораженным, например при аналогичной патологии у предыдущего ребенка или выраженной семейной предрасположенности к данной патологии. Неонатальный скрининг технически возможен для многих наследственных метаболических расстройств, однако широко применяется только для обследования на фенилкетонурию; другим примером скрининга у новорожденных является обследование на врожденный гипотиреоз. Скрининговые тесты должны быть высокочувствительными и специфичными, а исследуемая патология иметь тяжелые последствия, которые можно смягчить при раннем начале лечения (или избежать путем прерывания беременности в случае пренатального скрининга); заболевание должно быть достаточно распространено в данной группе населения, чтобы скрининг был оправдан.

Некоторые наследственные метаболические расстройства поддаются лечению сравнительно легко. Врожденную гиперплазию надпочечников — группу состояний, при которых дефектен один из

ферментов, участвующих в синтезе кортизола, — лечат введением отсутствующего продукта — кортизола. Другие, подобно галактоземии и фенилкетонурии, лечатся с помощью изменения рациона, что предотвращает накопление токсичных метаболитов. Отдельные метаболические расстройства являются следствием пониженной способности фермента связывать кофермент. Введение дополнительного большого количества кофермента может преодолеть этот дефект согласно закону действия масс и восстановить каталитическую активность фермента до нормы.

Кардинальным методом лечения наследственного метаболического расстройства было бы замещение дефектного белка или гена. Предпринима-

лись попытки лечения некоторых форм недостаточности лизосомальных ферментов путем заместительной ферментной терапии, но такой вид лечения требует частых повторных процедур и имеет другие неудобства. Пересадка органов приводит к эффективному замещению дефектного гена, что иллюстрируется успешной трансплантацией почки при почечной недостаточности в результате цистинурии или трансплантацией печени при печеночной недостаточности вследствие болезни Вильсона. В настоящее время предпринимаются значительные исследовательские усилия с целью разработки методов модификации или замещения отдельных генов у пациентов с наследственными метаболическими заболеваниями.

Введение

Гемоглобин — пигмент крови, переносящий кислород, — состоит из белка глобина и четырех молекул гема (рис. 17.1). Глобин содержит две пары полипептидных цепей (основной гемоглобин взрослых, гемоглобин А, HbA, включает две α - и две β -цепи), и каждый полипептид связан с одной молекулой гема. Гем состоит из тетрапиррольного кольца, протопорфирина IX α , связанного с ионом железа II (Fe^{2+}), с которым в процессе транспорта обратимо связывается кислород. Другие гемопротейны представлены миоглобином, который связывает кислород в скелетной мускулатуре, и цитохромами, ферментами, катализирующими многие окислительные процессы в организме.

Основная часть всего железа в организме содержится в гемоглобине, а основным продуктом мета-

болизма порфирина является гем. Поэтому представляется удобным в одной главе описать химические изменения, связанные с гемопротейнами, порфиринами и железом, хотя нарушения, затрагивающие одно из этих веществ, необязательно скажутся на других.

Гемопротейны

Гемоглобин и гемоглобинопатии

Гемоглобин — легко доступный для изучения белок, которому посвящено большое количество исследований. Гемоглобинопатии (генетически детерминированные нарушения синтеза гемоглобина) подразделяются на две группы: качественные, включающие замены аминокислот, и количественные нарушения, известные как талассемии.

Замены аминокислот

При данных нарушениях происходит замена отдельной аминокислоты в одной из полипептидных цепей. Описано более 200 вариантов таких нарушений. Некоторые из них касаются аминокислот, не являющихся структурно или функционально необходимыми, клинически такие нарушения не проявляются; в других случаях замена аминокислоты ведет к серьезным последствиям, в частности к изменению растворимости гемоглобина (например, HbS — гемоглобин, синтезирующийся при серповидно-клеточной анемии), его стабильности и способности переносить кислород.

Талассемии

При талассемиях имеет место наследственный дефект синтеза одной из глобиновых цепей. Это может касаться либо α -цепей (α -талассемия), либо

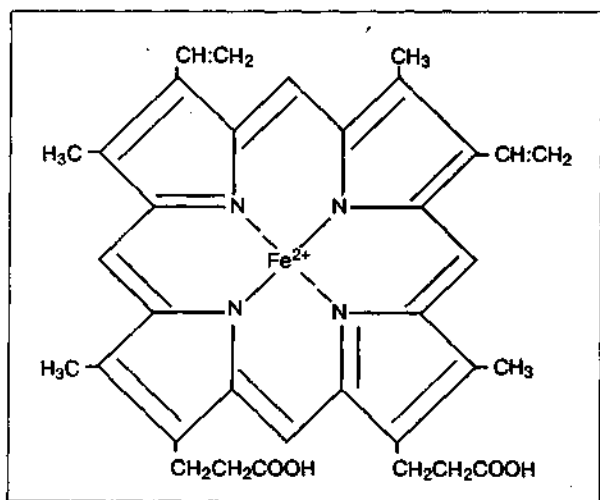


Рис. 17.1. Структура гема

β -цепей (β -талассемия). Последствиями являются неэффективный эритропоэз, гемолиз и анемии различной степени. Клиническая тяжесть заболевания варьируется в зависимости от вида талассемии. Некоторые протекают бессимптомно и проявляются клинически только во время стрессов, таких как тяжелая инфекция или беременность, когда может развиться анемия; другие виды талассемии вызывают тяжелую хроническую анемию. Полное отсутствие синтеза α -цепи приводит либо к мертворождению, либо к гибели детей вскоре после рождения. Обследование и лечение пациентов с гемоглобинопатиями находится в компетенции гематологов, и поэтому в книге эти заболевания не обсуждаются.

Патологические производные гемоглобина

Метгемоглобин

Метгемоглобин представляет собой окисленный гемоглобин, в котором железо находится в трехвалентной форме (Fe^{3+}). Переносить кислород он не способен. Небольшое количество метгемоглобина в норме спонтанно образуется в эритроцитах, но с помощью ферментов возможно его восстановление обратно в гемоглобин. Избыток метгемоглобина (метгемоглобинемия) бывает врожденным или приобретенным. Содержание метгемоглобина может повышаться при некоторых гемоглобинопатиях, при наследственном дефиците восстанавливающего фермента (редуктазы) и при приеме больших доз некоторых лекарственных препаратов, таких как сульфониламиды. При токсической метгемоглобинемии метгемальбумин (образовавшийся в результате гемолиза эритроцитов, содержащих метгемоглобин) придает плазме коричневый цвет, а присутствие в крови свободного метгемоглобина придает аналогичный цвет моче.

Основным клиническим проявлением врожденной метгемоглобинемии является цианоз. Острая токсическая метгемоглобинемия вызывает симптомы анемии и может привести к развитию сосудистого коллапса и смерти. Лечат метгемоглобинемию, если она не вызвана гемоглобинопатией, метиленовым синим или аскорбиновой кислотой, веществами, которые восстанавливают патологическое производное обратно в гемоглобин.

Сульфгемоглобин

Сульфгемоглобин, малоизученное производное гемоглобина, часто образуется одновременно с мет-

гемоглобином. Он также не способен переносить кислород, но не может быть восстановлен обратно в гемоглобин.

Карбоксигемоглобин

Карбоксигемоглобин ($COHb$) образуется из гемоглобина в присутствии оксида углерода (CO), причем сродство гемоглобина к этому веществу в 200 раз превышает его сродство к кислороду. Поэтому даже небольшие концентрации оксида углерода во вдыхаемом воздухе могут приводить к образованию больших количеств $COHb$ и, таким образом, значительно снижать способность крови к переносу кислорода. Связывание оксида углерода с гемоглобином вызывает также смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево (с. 67). В крови городских жителей обычно присутствуют небольшие количества $COHb$ (менее 2%), в крови курильщиков содержание $COHb$ может достигать 10%.

Гематин

Гематин представляет собой окисленный (Fe^{3+}) гем. Он высвобождается из метгемоглобина при гемолизе эритроцитов, содержащих этот пигмент, но может образовываться и из свободного гема при тяжелом внутрисосудистом гемолизе. В крови гематин связывается с альбумином, образуя метгемальбумин.

Метгемальбуминемия иногда является симптомом острого геморрагического панкреатита. Все эти производные гемоглобина могут быть обнаружены с помощью спектрального анализа, при необходимости может быть осуществлено их количественное определение.

Порфирины

Протопорфирин IX α , который связывается с железом, образуя гем, является конечным продуктом цепи сложных реакций. Первой ступенью, уникальной для этого синтеза, является реакция соединения глицина и сукцинил-КоА с образованием δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК); реакция катализируется ферментом АЛК-синтазой (рис. 17.2). Затем две молекулы АЛК конденсируются с образованием порфобилиногена (ПБГ) в реакции, катализируемой ПБГ-синтазой (называемой также АЛК-дегидратазой).

Первые порфирины (строго говоря, порфириногены, см. ниже) образуются при конденсации

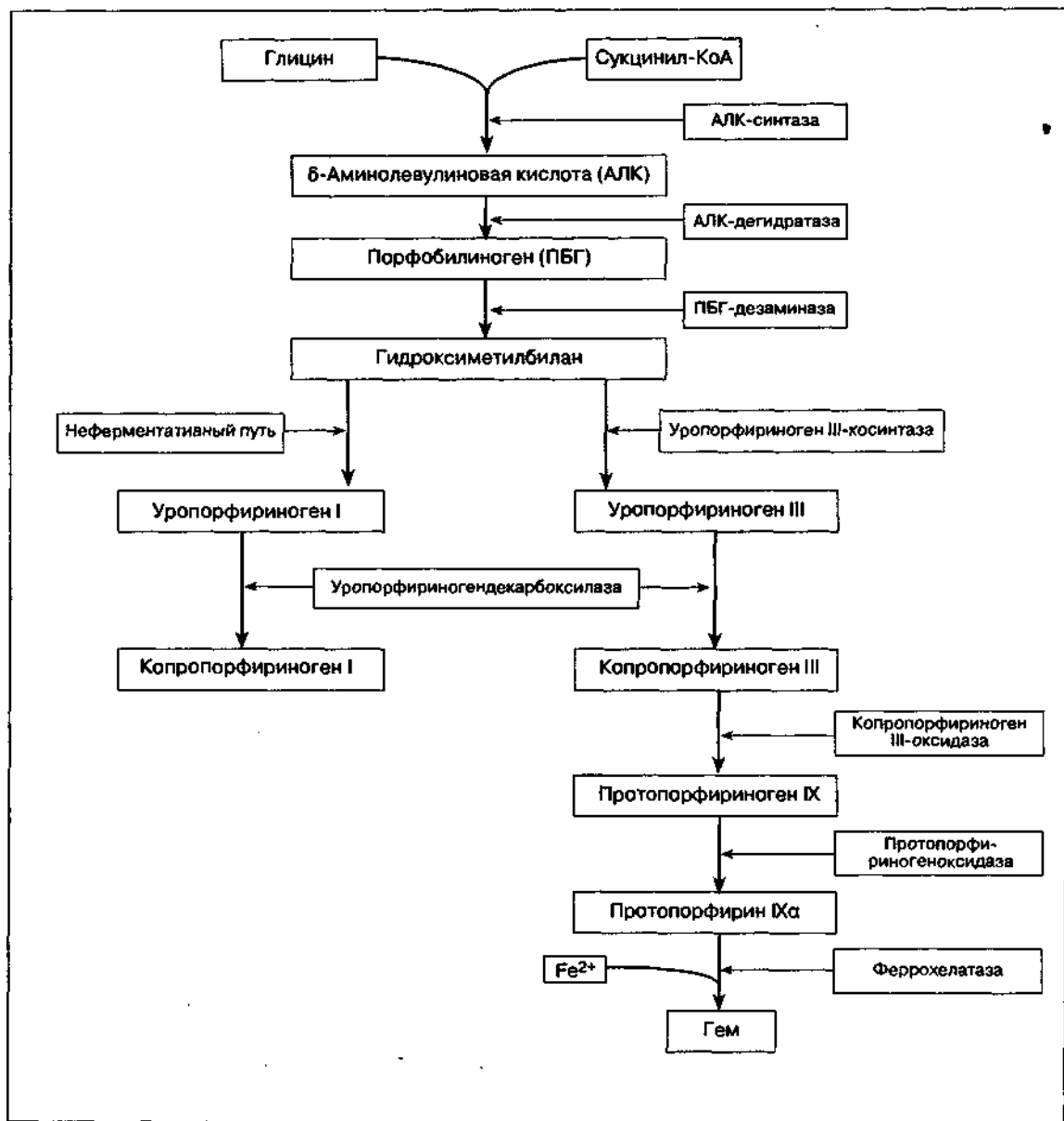


Рис. 17.2. Биосинтез порфиринов. ПБГ-деаминаза известна также как гидроксиметилбилансинтаза, а АЛК-дегидратаза — как ПБГ-синтаза

четырёх молекул ПБГ. Исходным продуктом этой реакции, катализируемой гидроксиметилбилансинтазой (ПБГ-деаминаза), является гидроксиметилбилан. В присутствии уропорфириноген III-косинтазы он превращается в уропорфириноген III. При отсутствии этого фермента гидроксиметилбилан неферментативным путем превращается в уропорфириноген I. В результате цепи ка-

тализуемых ферментами реакций через изомеры III серии образуется протопорфирин IXa. Затем в результате реакции, катализируемой феррохелатазой, в молекулу встраивается железо и образуется гем.

Сами по себе порфириногены нестабильны и при экскреции с калом или мочой окисляются в соответствующие порфирины. Предшественники пор-

фириногенов и порфирина бесцветны. Порфирины имеют темно-красный цвет и интенсивно флуоресцируют. Основными местами синтеза порфиринов являются печень и эритроидный компонент костного мозга.

Степенью, ограничивающей скорость этой последовательности реакций, является первая, катализируемая АЛК-синтазой, которая подавляется конечным продуктом — гемом.

Порфирии

Порфирии представляют собой группу наследственных заболеваний, при которых частичный дефицит одного из ферментов синтеза порфирина приводит к уменьшению образования гема и, следовательно, к устранению подавляющего эффекта гема на АЛК-синтазу, результатом чего является образование избыточных количеств предшественников порфирина (АЛК и ПБГ) или порфиринов. Когда предшественники порфирина образуются в избытке, клинические проявления носят в первую очередь неврологический характер, поскольку предшественники являются нейротоксинами. Когда основным продуктом нарушенного синтеза гема являются порфирины, основным симптомом становится светочувствительность; порфирины абсорбируют свет и переходят в возбужденное состояние, вызывая образование токсичных свободных радикалов. Диагноз порфирий ставится на основании их клинических проявлений и определения порфиринов и их предшественников в крови, кале и моче.

В зависимости от клинических проявлений различают острую и неострую порфирии, а в зависимости от основного места нарушения метаболизма — печеночную и эритропоэтическую (табл. 17-1). Все порфирии — заболевания редкие. Наиболее распространенным вариантом является кожная печеночная порфирия, но во многих случаях она, по всей видимости, не носит наследственного характера.

Из чисто генетических типов наиболее часто встречается острая интермиттирующая (переменная) порфирия, распространенность ее в Великобритании, где она наблюдается чаще, чем во многих других странах, составляет лишь 1–2 случая на 100 000 населения. Необычен для наследственных заболеваний тип наследования при порфириях — аутосомно-доминантный, исключение — врожденная эритропоэтическая порфирия и порфирии с дефицитом АЛК-дегидратазы, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Характеристики порфирий представлены в табл. 17-2. Гены ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, идентифицированы и клонированы, но порфирии являются генетически гетерогенной группой заболеваний, поэтому применение молекулярно-биологических технологий ограничивается выявлением носителей и скринингом порфирий.

Острые порфирии

Наиболее распространенной из этой группы является острая интермиттирующая порфирия (ОИП). При ОИП никогда не наблюдается светочувствительность, хотя она может возникать у пациентов с наследственной копропорфирией и пестрой порфирией.

Клинические проявления

Для всех этих заболеваний характерны острые приступы, разделенные длительными периодами ремиссий. Клинические проявления острых приступов представлены в табл. 17-3. Практически во всех случаях наблюдаются боли в животе и психические расстройства; примерно у 60 % пациентов возникает периферическая нейропатия. Приступы могут провоцироваться различными факторами, в том числе многими лекарственными препаратами (табл. 17-3), наиболее часто барбитуратами, оральными контрацептивами и алкоголем. Механизм действия этих веществ заключается, по-видимому,

Таблица 17-1. Классификация порфирий

Острая	<ul style="list-style-type: none"> Острая интермиттирующая порфирия Наследственная копропорфирия Пестрая порфирия 	}	Печеночная				
				Хроническая	<ul style="list-style-type: none"> Кожная печеночная порфирия Врожденная эритропоэтическая порфирия Эритропоэтическая протопорфирия 	}	Эритропоэтическая

Примечание. Помимо этих состояний описана острая порфирия, известная как порфирия с дефицитом АЛК-дегидратазы, которая встречается исключительно редко.

в увеличении активности АЛК-синтазы, во многих случаях они также увеличивают синтез цитохрома Р450 в печени, а следовательно, и потребность в геме, уменьшая, таким образом, концентрацию гема в печени и снимая его подавляющее действие на фермент. Некоторые препараты, в частности сульфаниламиды, непосредственно подавляют активность ПБГ-деаминазы. В целом, какой бы ни была причина, возрастание активности метаболического пути приводит к увеличению образования метаболитов предшествующей стадии, на которой наблюдается дефицит фермента.

Важную роль играют также гормональные факторы; симптомы редко возникают до периода полового созревания и могут изменяться во время менструации или беременности. У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин. Примерно у 90 % лиц, наследующих дефектный ген ОИП, заболевание клинически не проявляется на протяжении всей жизни. У тех, у кого приступы возникают, имеется дополнительный (приобретенный) дефицит фермента стероид-5 α -редуктазы, который может изменять метаболизм эндогенных стероидов в сторону образования эпимеров, индуцирующих АЛК-синтазу.

Постановка диагноза

При всех острых порфириях во время приступа АЛК и ПБГ выводятся с мочой. При необъяснимых болях в животе, периферической нейропатии или психозе моча может быть проверена на наличие ПБГ с помощью простого скринингового теста. Если результат окажется положительным, то показаны дальнейшие исследования для установления точного диагноза (см. табл. 17-2). Когда диагноз острой порфирии подтвержден, следует провести скрининговое обследование кровных родственников пациента на наличие латентного заболевания и при необходимости дать рекомендации, касающиеся избегания возможных провоцирующих факторов. Важно понимать, что концентрации порфиринов и их предшественников в крови, моче и кале в периоды между приступами могут быть нормальными, поэтому для выявления пациентов с риском развития заболевания может потребоваться непосредственное определение концентраций измененных ферментов.

Лечение

Когда диагноз острой порфирии подтвержден, все усилия должны быть направлены на профилактику приступов путем избегания контактов с прово-

цирующими факторами. Во время приступа должны быть идентифицированы все возможные провоцирующие факторы и приняты соответствующие меры. Общая поддерживающая терапия заключается в поддержании баланса жидкости и электролитов, адекватном приеме углеводов (во многих случаях показано внутривенное введение глюкозы) и назначении физиотерапии. Для купирования боли могут назначаться наркотические анальгетики. Для лечения острых атак методом выбора является внутривенное введение аргината гема или гематина, который уменьшает активность АЛК-синтазы.

Неострые порфирии

Эритропоэтическая протопорфирия и врожденная эритропоэтическая порфирия встречаются очень редко. При обоих заболеваниях возникает светочувствительность, но при последнем она гораздо более выражена и вызывает образование пузырей, приводя к разрушению тканей и рубцеванию.

Кожная печеночная порфирия (известная как *porphyria cutanea tarda* и симптоматическая порфирия) также начинается со светочувствительности. Сначала возникает эритема, которая впоследствии прогрессирует вплоть до образования пузырьков и булл, приводя в конце концов к рубцеванию и пигментации. Этот вид порфирии может быть наследственным (семейный, II тип; 15-20 % случаев) или приобретенным (спорадический, I тип). При обоих типах наблюдается примерно 50 % снижение активности печеночной уропорфириногендекарбоксилазы в печени; при II типе этот дефицит наблюдается во всех тканях. Хотя приобретенный тип может развиваться спонтанно, в большинстве случаев (90 %) можно проследить взаимосвязь с избыточным употреблением алкоголя (часто с сопутствующей патологией печени) или воздействием гепатотоксинов или лекарственных препаратов.

Лечение

Лечение заключается в выявлении и устранении провоцирующих факторов; проводится венесекция для удаления избытка железа из печени (железо ингибирует уропорфириноген III-косинтазу и уропорфириногендекарбоксилазу); показано избегание воздействия прямых солнечных лучей и использование барьерных кремов для защиты кожи.

Таблица 17-2. Классификация и характеристика порфирий

Заболевание	Дефицитный фермент	Наследование	Течение	Эритроидное/печеночное	Симптоматика	Концентрации аномального порфирина		
						Эритроциты	Моча	Кал
Порфирия с дефицитом АЛК-дегидратазы	АЛК-дегидратаза	АР	Острое	Э	Н	Прото	АЛК	
Острая интермиттирующая порфирия	ПБГ-дезаминаза	АД	Острое	П	Н		АЛК, ПБГ	
Наследственная копропорфирия	Копропорфириногенаоксидаза	АД	Острое	П	Н, Ф		АЛК, ПБГ, копро	Копро
Пестрая порфирия	Протопорфириногенаоксидаза	АД	Острое	П	Н, Ф		АЛК, ПБГ, копро	Копро, прото
Кожная печеночная порфирия	Уропорфириногендекарбоксилаза	Варьируется ¹	Хроническое	П	Ф		Уро	Изокопро
Врожденная эритропозитическая порфирия	Уропорфириноген-III-косинтаза	АР	Хроническое	Э	Ф	Уро ² , копро ²	Уро², копро²	Копро ²
Эритропозитическая протопорфирия	Феррохелатаза	АД	Хроническое	Э	Ф	Прото		Прото

¹ В некоторых семьях АД.

² Изомеры I типа.

Примечание. Н — неврологическая; Ф — связанная с фотосенсибилизацией; АД — аутосомно-доминантное; АР — аутосомно-рецессивное. Наиболее важные нарушения выделены жирным шрифтом; изменения, характерные для острых порфирий, могут присутствовать только во время приступа.

История болезни 17.1

Девушка, 19 лет, была госпитализирована с жалобами на коликоподобные боли в животе, которые начались внезапно 12 ч назад. Несколько раз отмечалась рвота, но стула не было с момента начала болей. Живот болезненный при пальпации, другой патологии со стороны желудочно-кишечного тракта при объективном обследовании не выявлено. Пульс 140 ударов в минуту, артериальное давление 160/100 мм рт. ст. Когда пациентка была помещена в палату для наблюдения, медсестра приемного отделения обратила внимание на то, что моча пациентки, собранная для исследования, приобрела насыщенный красный цвет, хотя в момент мочеиспускания была нормального цвета. Когда об этом сообщили врачу, он повторно расспросил и осмотрел пациентку. Она дополнительно сообщила, что ее беспокоили также схваткообразные боли в руках, и при осмотре у нее было замечено двустороннее снижение тонуса разгибательных мышц предплечий ("висячие кисти").

Лабораторные данные

Скрининговый тест на порфобилиноген в моче:	резко положительный
Количественный анализ мочи:	
порфобилиноген	очень высокий
γ-аминолевулиновая кислота	очень высокий
уропорфирин	слегка повышен
копропорфирин	слегка повышен

Комментарии

Острые порфирии могут начинаться с симптомов острого живота; часто наблюдаются системная ги-

пертензия и синусовая тахикардия. Порфирии — очень редкая причина болей в животе, и поэтому диагноз порфирии может быть не поставлен или, по крайней мере, поставлен не сразу. В данном случае решающим фактором явилось то, что медсестра обратила внимание на изменение цвета мочи, что и послужило основанием для постановки предварительного диагноза острой порфирии, в пользу которого также свидетельствовали обнаруженные при повторном осмотре больной клинические признаки нейропатии и положительный скрининговый тест на ПБГ. Признаков фотосенсибилизации не было, и высокая концентрация в моче предшественников порфирина на фоне слегка увеличенной экскреции неизмененных порфиринов свидетельствовала скорее в пользу острой интермиттирующей порфирии, нежели в пользу пестрой порфирии или наследственной копропорфирии, обе из которых в любом случае встречаются гораздо реже.

Симптомы у данной пациентки после назначения соответствующего лечения были быстро купированы. Выяснилось также, что несколько дней назад она начала принимать оральные контрацептивы. Диагноз впоследствии подтвердился путем выявления сниженной активности гидроксиметилбидансинтазы в эритроцитах; пациентке было рекомендовано выбрать другой метод контрацепции и сказано, каких лекарственных препаратов следует избегать. После этого эпизода пациентка чувствовала себя хорошо. У нее не возникло никаких проблем ни во время плановой операции (холецистэктомии) три года спустя, ни во время наступившей впоследствии беременности.

Таблица 17-3. Острые приступы порфирии

Клинические проявления		Провоцирующие факторы
Желудочно-кишечный тракт	Центральная нервная система	Анестезия
Боли в животе	Судороги	Лекарственные препараты
Рвота	Депрессия	Беременность
Запоры	Истерия	Предменструальный период
	Психоз	Инфекция
Периферическая нейропатия	Сердечно-сосудистая система	Стресс
Боли, мышечная скованность и слабость (конечности и мышцы поясов > мышц туловища; верхние конечности > нижних; проксимальные > дистальных)	Синусовая тахикардия	Голодание
Парестезии, онемение	Системная гипертензия	Алкоголь

Примечание. Часто наблюдаются нарушения функции пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, нейропсихические расстройства.

Другие причины порфиринурии

Увеличение экскреции порфиринов с мочой может наблюдаться не только при порфириях, но и при некоторых других заболеваниях. У пациентов с заболеваниями печени, в особенности сопровождающимися холестаазом (застоем желчи), нормальное выведение порфиринов с желчью нарушено, и экскреция их с мочой увеличивается, так же как и экскреция билирубина. Порфиринурия может быть также результатом приобретенных нарушений синтеза гема, например при отравлениях свинцом. Свинец подавляет активность АЛК-дегидратазы (см. рис. 17.2) и, в меньшей степени, копропорфириногенаксидазы и феррохелатазы. В результате этого при отравлениях свинцом увеличивается экскреция с мочой АЛК и копропорфирина, а также содержание протопорфирина в эритроцитах. Однако для постановки диагнозов отравления свинцом и профессиональной передозировки свинца предпочтительнее проводить определение его концентрации в крови (см. гл. 19).

Железо

Общее содержание железа в организме взрослого человека составляет примерно 4 г (70 ммоль), причём две трети этого количества включены в гемоглобин. Запасы железа (главным образом, в селезенке, печени и костном мозге) составляют около одной четверти общего железа организма. Из оставшегося количества большая часть содержится в миоглобине и других гемопротеинах; только 0,1 % общего железа организма находится в плазме, где оно связано с транспортным белком трансферрином.

Всасывание и транспорт железа

Средний суточный прием железа с пищей составляет приблизительно 20 мг (0,36 ммоль), но всасывается менее 10 % от этого количества. Процессы регуляции всасывания железа до конца не изучены. Всасывание определяется состоянием запасов железа в организме, оно увеличивается, когда резервы истощаются, и уменьшается, когда запасы достаточны. Абсорбция железа увеличивается также при усилении эритропоэза (независимо от состояния запасов железа).

Основным местом всасывания железа является проксимальный отдел тонкого кишечника. Железо лучше всасывается в двухвалентной форме Fe^{2+} , но в пище оно содержится в основном в форме Fe^{3+} .

Секреция желудка играет важную роль в процессе всасывания железа, поскольку под воздействием желудочного сока железо высвобождается из пищи (хотя гем может всасываться в неизменном состоянии) и превращается из Fe^{3+} в Fe^{2+} . Аскорбиновая кислота и другие восстанавливающие вещества облегчают всасывание железа, в то время как фитиновая кислота (содержащаяся в сухих завтраках), фосфаты и оксалаты образуют с железом нерастворимые комплексы и уменьшают его всасывание.

После попадания в клетки слизистой оболочки желудка железо либо транспортируется непосредственно в кровоток, либо связывается с апоферритином, сложным железосвязывающим белком, с образованием ферритина. Это железо выводится в просвет кишечника, когда клетки слизистой оболочки слущиваются. При дефиците железа содержание апоферритина в клетках слизистой оболочки уменьшается, и большая часть абсорбированного железа попадает в кровоток.

В крови железо транспортируется в основном в комплексе с трансферрином, каждая молекула которого связывает два иона железа Fe^{2+} . В норме трансферрин насыщен железом примерно на одну треть. В тканях железо находится в форме ферритина или гемосидерина. Свободное железо очень токсично, и связывание его с белками обеспечивает транспорт и хранение железа в нетоксичной форме.

Железо выводится из организма через желудочно-кишечный тракт (неабсорбированное и попавшее в просвет кишечника вместе со слущенными клетками слизистой оболочки), путем десквамации кожи и, у женщин, во время менструаций. Эндогенные потери железа у мужчин составляют примерно 1 мг (18 мкмоль) за 24 ч. Очень небольшое количество железа выводится с мочой.

Диагностические тесты для определения содержания железа в организме

Оценка содержания железа может потребоваться тогда, когда подозревается наличие дефицита или избытка железа в организме или возникает предположение о нарушении распределения или метаболизма железа. Гематологические тесты, используемые в таких ситуациях, включают определение содержания гемоглобина и числа эритроцитов. Запасы железа могут быть оценены непосредственно путем исследования костного мозга, но наилучшим неинвазивным тестом является определение концентрации ферритина в плазме крови. Для под-

тверждения дефицита железа редко требуется проведение биохимических тестов, поскольку именно недостаток железа является самой частой причиной развития микроцитарной гипохромной анемии. Ответ на терапию железом окончательно подтверждает диагноз.

Железо плазмы крови

Нормальная концентрация железа в плазме крови у мужчин — 9–29 мкмоль/л; у женщин она значительно ниже. Определение концентрации железа в плазме крови не имеет большого значения в исследовании метаболизма железа, за исключением случаев гемохроматоза, диагностики и лечения отравлений железом. Снижение концентрации железа в плазме является поздним признаком его дефицита, хотя повышение концентрации железа в плазме обычно наблюдается при избыточном поглощении железа. Концентрация железа в плазме здоровых людей значительно варьируется; колебания в пределах более 20 % могут происходить в течение нескольких минут и составлять 100 % в течение суток. Значительные колебания отмечаются у женщин в течение менструального цикла. Многие состояния, такие как инфекция, травма, хронические воспалительные заболевания (в особенности ревматоидный артрит) и новообразования, вызывают снижение концентрации железа в плазме (при нормальных запасах железа), другие заболевания, например гепатит, увеличивают его концентрацию.

Общая железосвязывающая способность плазмы

Определение железосвязывающей способности дает функциональную характеристику содержания трансферрина. Зная содержание железа в плазме, можно рассчитать насыщение трансферрина; в норме оно составляет примерно 33 %. Хотя общая железосвязывающая способность плазмы увеличивается при дефиците железа, на нее могут влиять многие другие факторы, в то время как насыщение, зависящее от концентрации железа в плазме (показателя, который подвержен значительным колебаниям), очень вариабельно само по себе. Известно, что низкое насыщение характерно для дефицита железа, но может отмечаться и при многих других состояниях при отсутствии недостаточности железа, например во время беременности или при хроническом заболевании. Определение насыщения трансферрина является ценным скрининговым тестом для выявления идиопатического гемохроматоза (при этом

заболевании оно обычно увеличено до 100 %), по другим показаниям он практически не проводится. Насыщенность трансферрина при перегрузке железом всегда повышается.

Ферритин плазмы

Хотя концентрацию ферритина в плазме определить труднее, чем содержание железа или железосвязывающую способность, с помощью этого теста можно более точно оценить запасы железа в организме. У здоровых индивидуумов концентрация ферритина в плазме находится в пределах 20–300 мкг/л. Единственной причиной снижения концентрации ферритина в плазме является уменьшение запасов железа в организме; концентрации ниже 20 мкг/л указывают на истощение, а ниже 12 мкг/л — на полное отсутствие запасов железа. Однако ферритин является острофазовым белком, и у пациентов с дефицитом железа на фоне острого заболевания концентрации ферритина в плазме могут быть в пределах нормы (до 50–60 мкг/л). То же относится и пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями, например ревматизмом. При хронических заболеваниях часто развивается хроническая анемия вследствие нарушения утилизации запасов железа в организме. Данное состояние может быть одновременно с дефицитом поступления железа, однако дефицит железа маловероятен, если концентрация ферритина в плазме больше 60 мкг/л.

Концентрация ферритина в плазме повышается при избытке железа, например при гемохроматозе, но может быть также повышена у больных с заболеваниями печени и некоторыми типами рака, что связано с высвобождением белка из тканей. Таким образом, повышенные концентрации ферритина следует интерпретировать с осторожностью, но нормальная концентрация говорит об отсутствии перегрузки железом.

Рецептор трансферрина

В настоящее время стал доступен тест по определению концентрации растворимого в плазме рецептора к трансферрину. При недостатке железа и наличии анемии его концентрация возрастает в 2–3 раза по сравнению с нормой. Однако это повышение отмечается только в том случае, когда функциональные резервы железа в организме исчерпаны. Концентрация рецептора к трансферрину не увеличивается значительно при анемии, развивающейся на фоне хронического заболевания.

Дефицит железа

Дефицит железа может быть обусловлен снижением поступления в организм, нарушением всасывания, увеличением потерь железа или комбинацией этих причин. Развивающаяся анемия носит гипохромный и микроцитарный характер, и если имеются очевидные причины дефицита железа, дальнейшее обследование не требуется. Если причина анемии окончательно неясна, обнаружение низкой концентрации ферритина в плазме будет свидетельствовать в пользу недостатка железа.

Избыточное содержание железа

Данное состояние может возникать при увеличении всасывания железа в кишечнике — либо остро, при отравлении железом, либо хронически, например у людей, которые постоянно готовят пищу в железной посуде (сидероз Банту). Повышенное парентеральное введение железа неизбежно при повторных переливаниях крови, которые применяются для лечения рефрактерных анемий, и может привести к перегрузке депо железа в организме (гемосидероз или приобретенный гемохроматоз). Избыточное железо откладывается в основном в виде гемосидерина в клетках ретикулоэндотелиальной системы в печени и селезенке, где оно относительно безвредно, но со временем отложения в паренхиме могут привести к фиброзу печени и повреждению миокарда.

Наследственный (первичный) гемохроматоз

Наиболее выраженный избыток железа наблюдается у пациентов с наследственным или первичным гемохроматозом. Это заболевание характеризуется избыточным всасыванием железа в кишечнике. Молекулярные механизмы этого процесса неизвестны. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген гемохроматоза расположен в 6-й хромосоме и тесно связан с локусом антигена гистосовместимости класса I HLA. В Великобритании у 90 % больных гемохроматозом выявляется одинаковая точечная мутация в этом гене, поэтому определение этой мутации может быть использовано в качестве скринингового метода. Считается, что около 0,5 % людей являются гомозиготами по гену гемохроматоза, и данное заболевание можно отнести самым распространенным наследственным метаболическим расстройствам.

Фенотипическая экспрессия у гомозигот зависит от биологической доступности железа в их ра-

ционе и общего обмена железа. Так, заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин (из-за потерь железа во время менструаций), а если оно возникает у женщин, то, как правило, в более позднем возрасте. Даже у мужчин заболевание редко возникает до 40 лет; несмотря на то что дефект имеется с момента рождения, клинические проявления наблюдаются только при крайней перегрузке организма железом. Кроме того, распространенность гомозигот в странах с высоким содержанием в рационе биологически доступного железа выше, чем в странах с низким его содержанием.

Гемохроматоз относится к заболеваниям, которые диагностируют далеко не во всех случаях. Его наличие необходимо предполагать у всех пациентов с хронической патологией печени (при отсутствии очевидных признаков другого заболевания), а также у мужчин среднего возраста, у которых развился сахарный диабет, особенно инсулинзависимый, и не страдающих ожирением.

Вероятность правильности постановки диагноза высока при насыщении трансферрина $> 60\%$ и повышении его концентрации в плазме (обычно > 700 мкг/л у пациентов с признаками болезни). Его подтверждают с помощью гистохимического или биопсийного исследования ткани печени, при котором обнаруживается повышенное содержание железа в паренхиме.

История болезни 17.2

Мужчина, 45 лет, обратился к врачу с жалобами на снижение массы тела, утомляемость и слабость. Кожа его имела бронзовый оттенок, хотя была зима и из страны он не выезжал. При осмотре были обнаружены гепатоспленомегалия, слабо выраженный волосяной покров на теле и маленькие размеры яичек. В процессе подробного опроса пациент сообщил, что у него пропало либидо и развилась импотенция.

Лабораторные данные

Моча	положительный тест на глюкозу	
Глюкоза крови (натощак)		10 ммоль/л
Сыворотка:		
железо		70 мкмоль/л
железосвязывающая способность		67 мкмоль/л
ферритин		5000 мкг/л
тестостерон		9 нмоль/л
лютеинизирующий гормон		2 Е/л

Комментарии

Для тяжелого гемохроматоза типичны высокое насыщения трансферрина и значительно увеличенное его содержание в плазме крови. Пигментация кожи практически всегда имеет место при идиопатическом гемохроматозе, хотя развивается она постепенно и пациент может ее не замечать. Пигментация является результатом повышенного отложения меланина (и железа — в далеко зашедших случаях). Отложение железа в поджелудочной железе вызывает разрушение клеток островков и сахарный диабет. Отложение железа в паренхиме печени ведет к развитию цирроза, который может быть осложнен образованием гепатомы; заболевание печени часто усугубляется избыточным употреблением алкоголя. Может развиваться как первичный, так и вторичный гипогонадизм; в данном случае низкая концентрация лютеинизирующего гормона свидетельствует о том, что гипогонадизм является вторичным и обусловлен поражением гипофиза. Часто в патологический процесс вовлекаются суставы, а отложение железа в миокарде может вызвать аритмии и сердечную недостаточность.

Семь пациентов с гемохроматозом должны подвергаться скрининговому обследованию для выявления гомозигот по дефектному гену, у которых существует риск развития заболевания и которым может быть назначено профилактическое лечение. Лечение гомозигот до появления клинической симптоматики может предотвратить развитие цирроза и снизить риск (значительный) гепатоцеллюлярной карциномы. Раньше в качестве скринингового метода применялось определение степени насыщения железосвязывающей способности трансферрина плазмы. В настоящее время все чаще используют молекулярно-генетический метод выявления мутаций в гене гемохроматоза. Гетерозиготы не подвержены риску возникновения этого заболевания.

Лечение и прогноз

Основным методом лечения идиопатического гемохроматоза являются повторные кровопускания; с каждой порцией крови из организма удаляется 200–250 мг железа. Во многих случаях можно проводить кровопускания каждую неделю без риска развития у пациента анемии. Концентрации железа и ферритина в плазме используются для мониторинга лечения, и когда избыток железа удален, дальнейшее его накопление можно предотвратить, проводя кровопускания более редко (один раз в 2–3 мес). Диабет и сердечная недостаточность лечатся

традиционными методами, а гормональная недостаточность корригируется заместительной терапией. При отсутствии лечения прогноз неблагоприятный, но он значительно улучшается в случае удаления избытка железа. Часто в процессе лечения наблюдается улучшение функции сердца и печени, но диабет, гипогонадизм и поражение суставов остаются без изменений.

Деферроксамин, железохелатирующий препарат, применяется с положительным эффектом у пациентов, получающих многократные переливания крови по поводу рефрактерной анемии и имеющих риск развития перегрузки организма железом. Деферроксамин должен вводиться внутривенно; если он вводится не каждый день, то скорость выведения железа гораздо меньше, чем при кровопусканиях.

Заключение

Гемопротены состоят из молекулы гема (тетрапиррольное кольцо с ионом железа Fe^{2+}), связанной с белком. Гемоглобин содержит две пары одинаковых полипептидных цепей и четыре молекулы гема; последние отвечают за связывание кислорода. В гемоглобине содержится две трети всего железа организма. Железо необходимо для нормального гемопоэза, и дефицит железа является важной причиной анемии. Известны многие генетически детерминированные варианты гемоглобина, один из них — HbS, ведущий к развитию серповидноклеточной анемии; некоторые из вариантов гема не влекют за собой никаких клинических последствий, но другие, такие как HbS, могут вызывать тяжелое заболевание. Гемоглобин в крови может подвергаться химическим изменениям, например связываться с оксидом углерода с образованием карбоксигемоглобина, который не способен переносить кислород.

Синтез тетрапиррольного кольца гема проходит сложный метаболический путь от глицина и сукцинил-КоА через серию предшественников, известных как порфириногены. Наследственные нарушения метаболизма, при каждом из которых поражается один из ферментов синтеза гема, называются порфириями. Порфирии подразделяются на острые (при которых в первую очередь наблюдается неврологическая симптоматика), например острая интермиттирующая порфирия, и хронические (при которых на первый план выходят кожные проявления), такие как кожная печеночная порфирия. Неврологические проявления обусловлены накоп-

лением предшественников порфирина, в то время как накопление собственно порфиринов вызывает светочувствительность и ведет к поражению кожи.

Порфирии также подразделяются на печеночные и эритропоэтические в зависимости от основной локализации дефектного фермента. За исключением врожденной эритропоэтической порфирии и порфирии с дефицитом АЛК-дегидратазы, которые имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, порфирии, в отличие от большинства наследственных нарушений метаболизма, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Кожная печеночная порфирия, хотя и может носить наследственный характер, часто является приобретенной, например, она может возникать при избыточном употреблении алкоголя.

Железо пищи всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, причем оно всасывается лучше, если находится в форме Fe^{2+} . Почти все железо в плазме связано с белком трансферрином. Дефицит железа может быть вызван недостаточным поступлением его с пищей, мальабсорбцией или избыточными потерями железа и ведет к развитию микроцитарной гипохромной анемии. Концентрация железа в плазме не является надежным

показателем состояния обмена железа в организме; определение концентрации ферритина в плазме (ферритин — белок, связывающий железо преимущественно внутриклеточно) является лучшим тестом для оценки содержания железа в организме.

Свободное железо высокотоксично, и отравление железом, особенно у детей, может быть смертельным. Хронический избыток железа в организме наблюдается при гемохроматозе, генетически детерминированном заболевании, характеризующемся избыточным всасыванием железа пищи. Это железо затем откладывается в различных тканях организма, в том числе в сердечной мышце, органах эндокринной системы и клетках паренхимы печени. Клиническими проявлениями гемохроматоза являются пигментация кожи, цирроз, кардиомиопатия и эндокринные нарушения. Заболевание лучше всего поддается лечению кровопусканиями, цель которых — удалить из организма избыток железа. При гемосидерозе, при котором железо накапливается, например в результате многократных переливаний крови по поводу рефрактерной анемии, избыток железа откладывается в клетках ретикулоэндотелиальной системы и вызывает значительно меньшее повреждение тканей.

Введение

Клинические признаки и симптомы у пациентов, страдающих раком, часто непосредственно связаны с физическим присутствием опухоли. Например, опухоль может разрушать нормальную ткань, вызывать закупорку протоков или сдавление нервных стволов и окончаний. Нередко присутствуют и системные проявления злокачественного новообразования, такие как кахексия и пирексия, причем во многих случаях они являются единственными признаками наличия опухоли. У некоторых пациентов клиническая картина может быть представлена эндокринным синдромом. Этого вполне можно ожидать при опухолях эндокринной ткани, таких как злокачественная инсулинома (вызывающая гипогликемию) или карцинома надпочечников (вызывающая развитие синдрома Кушинга), но часто эндокринный синдром может возникать и при опухолях неэндокринного происхождения.

Во многих случаях можно подтвердить, что эти синдромы обусловлены секрецией гормона опухолевыми клетками. Это явление называется *эктопической* гормональной секрецией, поскольку гормон в данном случае вырабатывается вне обычного места своего образования; термин "*эктопическая секреция*" обозначает выработку гормона собственно эндокринной железой. Однако весьма вероятно, что во многих случаях эти опухоли развиваются из клеток, которые в норме способны секретировать гормон, но в здоровой ткани их количество крайне мало. Более точным термином, описывающим данный феномен, может быть термин "абerrантная", а не "эктопическая" секреция гормона. Опухоли могут вызывать и другие системные проявления, например мозжечковый синдром, артропатию и др.; термин "паранеопластические синдромы"

описывает все системные проявления рака, не связанные непосредственно с физическим присутствием первичной опухоли, независимо от того, обусловлены эти проявления гормоном или нет.

В этой главе описываются паранеопластические синдромы, некоторые наследственные эндокринные синдромы, а также маркеры опухолей — вещества, присутствие которых в организме подтверждает наличие опухоли и концентрации которых могут определяться с целью постановки диагноза или наблюдения за течением злокачественного заболевания.

Паранеопластические эндокринные синдромы

Происхождение и классификация

Эти синдромы обусловлены выработкой пептидных гормонов или других гуморальных факторов, которые кодируются генами и транслируются с помощью мРНК. Все соматические клетки содержат полный набор генов, и абerrантная секреция гормонов может быть объяснена либо вновь возникающей экспрессией гена, который в норме не экспрессируется в клетках, дающих начало опухоли, либо реэкспрессией гена, экспрессированного в процессе развития стволовой клетки, из которой происходят клетки опухоли. Тот факт, что паранеопластические синдромы обычно связаны с определенными видами опухолей, в частности с мелко-клеточной карциномой бронха, и что при некоторых опухолях развивается преимущественно один синдром, говорит в пользу второго объяснения.

Мелкоклеточная карцинома бронха является примером опухоли APUD-системы. Этот термин (APUD — английская аббревиатура, обозначающая "захват и декарбоксилирование предшественников

аминов", "amine precursor uptake and decarboxylation") первоначально использовался для описания опухолей нейроэктодермального происхождения, в клетках которых амины подвергались аналогичным изменениям. В действительности основными веществами, вырабатываемыми большинством этих опухолей, являются низкомолекулярные пептиды (многие из которых — гормоны). Однако паранеопластические синдромы могут также возникать при опухолях, происходящих не из клеток APUD-системы. Помимо способности секретировать гормоны, опухоли, происходящие из нейроэндокринной ткани, не имеют никаких общих свойств.

Секреция гормонов опухолями не всегда вызывает эндокринный синдром. Это может объясняться либо тем, что количества секретируемого гормона недостаточно для поддержания постоянных высоких концентраций в плазме (в особенности потому, что нормальная секреция этого гормона может быть подавлена), либо тем, что основное секретируемое вещество является неактивным предшественником гормона.

Некоторые опухоли, при которых имеет место aberrantная секреция гормонов, представлены в табл. 18-1. Наиболее часто наблюдаемыми паранеопластическими эндокринными синдромами являются гипонатриемия разведения, гиперкальциемия и синдром Кушинга. Секреция кальцитонина встречается часто, но клинически не проявляется.

Синдром Кушинга

Синдром Кушинга — состояние, возникающее при воздействии на ткани глюкокортикоидов в концен-

трациях, значительно превышающих физиологические нормы. Подробно он описывается в гл. 8.

История болезни 18.1

Пенсионер, в прошлом кладовщик, обратился к врачу с жалобами на мышечную слабость и боли в спине. За последние два месяца он похудел на 5 кг, а недавно заметил более обильное, чем обычно, отхождение мочи. В течение многих лет он выкуривал по 25–30 сигарет в день и в целом считал себя здоровым человеком. При обследовании, помимо слабости и очевидного снижения массы тела, была обнаружена глюкозурия и повышенное артериальное давление. Других клинических признаков и симптомов отмечено не было.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	144 ммоль/л
калий	2,2 ммоль/л
бикарбонат	39 ммоль/л
Кровь: глюкоза	10,2 ммоль/л

Тест подавления надпочечниковой секреции с высокой дозой дексаметазона:

кортизол плазмы:	
9.00	1520 нмоль/л
9.00 — после назначения 2 мг дексаметазона	
4 раза в день в течение 2 дней	1500 нмоль/л
АКТГ плазмы	460 нг/л
(в норме < 80 нг/л)	

На рентгенограмме грудной клетки в нижней левой области было обнаружено дискретное образование.

Таблица 18-1. Неэндокринные опухоли, при которых часто наблюдается aberrantная секреция гормонов

Опухоль	Гормон	Синдром
Мелкоклеточная карцинома бронха ¹	АКТГ (и предшественники), вазопрессин, человеческий хорионический гонадотропин	Синдром Кушинга Гипонатриемия разведения Гинекомастия
Плоскоклеточная карцинома бронха	Паратгормоноподобный пептид (ПТГпП)	Гиперкальциемия
Карцинома молочной железы	Кальцитонин	Нет
Карциноидные опухоли ¹	АКТГ Вазопрессин	Синдром Кушинга Гипонатриемия разведения
Аденокарцинома почки	Паратгормоноподобный пептид (ПТГпП)	Гиперкальциемия
Мезенхимальные опухоли	Инсулиноподобные факторы роста	Гипогликемия

¹ Являются или возможно являются опухолями APUD-системы.

Примечание. Аденокарциномы почки могут секретировать эритропоэтин, вызывая полицитемию, но эта секреция не является эктопической, так как этот гормон вырабатывается почкой в норме.

Комментарии

Резко повышенные концентрации кортизола и АКТГ в плазме крови типичны для эктопической секреции АКТГ. Повышение концентрации АКТГ в плазме в таких случаях обычно гораздо более выражено, чем при болезни Кушинга, за исключением тех ситуаций, когда повышение концентрации АКТГ вызвано карциноидной опухолью или опухолью вилочковой железы. Поскольку секреция АКТГ не находится под нормальным контролем по принципу отрицательной обратной связи, гиперкортизолемию не подавляется дексаметазоном.

При эктопической секреции АКТГ клиническая симптоматика обусловлена главным образом метаболическими последствиями избыточной секреции кортизола, как и в данном случае. Симптомы включают в себя гипокальциемию с алкалозом, который усиливает физическую слабость, вызванную стероидной миопатией; непереносимость глюкозы вплоть до клинически выраженного диабета и гипертензию. Остеопороз предрасполагает к возникновению компрессионных переломов позвонков, а вторичные опухолевые узлы могут вызывать боли в спине. Классические соматические симптомы синдрома Кушинга часто отсутствуют, что в большинстве случаев является признаком быстро прогрессирующего заболевания. Исключением являются АКТГ-секретирующие карциноидные опухоли и опухоли вилочковой железы; клинический синдром при них может напоминать болезнь Кушинга, и даже секреция АКТГ, а следовательно, и кортизола может подавляться дексаметазоном.

Эктопическая секреция АКТГ опухолями неэндокринного происхождения наблюдается часто. До 50 % пациентов с мелкоклеточной карциномой бронха имеют признаки эктопической секреции АКТГ, хотя массивная секреция, вызывающая типичную симптоматику, как в представленной "Истории болезни 18.1", встречается редко. АКТГ образуется в результате посттрансляционной модификации предшественника, проопиомеланокортина (ПОМК), а в некоторых случаях могут секретироваться одновременно и этот предшественник, и другие продукты гена ПОМК (с. 130).

При карциноме бронха прогноз обычно крайне неблагоприятный, за исключением случаев, когда опухоль может быть удалена хирургическим путем. Медикаментозная терапия может приносить симптоматическое улучшение (с. 156).

Эктопическая секреция антидиуретического гормона (АДГ)

Больной с этим синдромом представлен в "Истории болезни 2.3". Секреция АДГ (вазопрессина) опухолью носит бесконтрольный характер и может превышать нормальные потребности организма, приводя к задержке воды и гипонатриемии разведения. Когда гипонатриемия незначительна и развивается медленно, она нередко протекает бессимптомно; однако выраженная гипонатриемия вызывает тяжелую водную интоксикацию, которая может быть фатальной. Симптомы (заторможенность, спутанность сознания, обмороки и кома) могут напоминать проявления метастазов в головной мозг. Эктопическая секреция АДГ наиболее часто наблюдается при мелкоклеточных карциномах бронха, но может иметь место и при других опухолях, например при карциномах и аденокарциномах поджелудочной железы. Аналогичный синдром возникает при избыточной секреции АДГ, наблюдающейся при ряде злокачественных заболеваний (с. 38).

Опухолевая гиперкальциемия

При злокачественных заболеваниях часто наблюдается гиперкальциемия. При наличии метастазов в костях вымывание кальция метастазами может приводить к возникновению гиперкальциемии. Однако в целом отмечается слабая корреляция между метастатическим поражением костей и степенью гиперкальциемии. Более того, гиперкальциемия отмечается и при отсутствии видимого метастазирования. При избыточном содержании кальция в крови могут значительно нарушаться функции почек и снижаться экскреция кальция, но вследствие гиперкальциемии значительно уменьшается секреция паратиреоидными железами паратиреоидного гормона. В результате нарушается канальцевая реабсорбция кальция и усиливается его вымывание из костей. Это является подтверждением участия гуморальных факторов в развитии гиперкальциемии при опухолевых процессах. Вероятнее всего, в этом процессе задействован ПТГрП.

Гиперкальциемия часто сопутствует злокачественным болезням крови, особенно миеломе, и связана с выбросом опухолями остеокластактивирующих цитокинов (например, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли – ФНО β). Остеокласты могут также активироваться простагландинами, вырабатываемыми метастазами опухолей в костях, например метастазами карциномы молочной железы.

История болезни 18.2

Пожилой мужчина обратился к врачу с жалобами на боли в пояснице и усиливающуюся жажду. При исследовании мочи была выявлена гематурия; глюкозурии не наблюдалось.

Лабораторные данные

Сыворотка: кальций	3,2 ммоль/л
фосфат	0,7 ммоль/л
щелочная фосфатаза	80 МЕ/л

паратгормон ниже порога чувствительности теста

Внутривенная урография показала увеличенную левую почку с неровными контурами и деформированной чашечно-лоханочной системой. При артериографии выявлено нарушение кровотока в левой почке, похожее на опухоль. Исследование скелета и изотопное сканирование костей не обнаружили признаков метастазов; рентгенограмма грудной клетки была нормальной. При операции была обнаружена опухоль в верхнем полюсе левой почки. Пациенту выполнена нефрэктомия; послеоперационный период прошел без осложнений. После операции концентрация кальция в крови снизилась и в дальнейшем оставалась нормальной.

Комментарии

Сочетание гиперкальциемии и гипофосфатемии может наблюдаться при избыточной секреции паратгормона, хотя при сопутствующем нарушении функции почек содержание фосфата в плазме может оказаться нормальным или даже повышенным. Наличие паратгормона в неопределяемых концентрациях свидетельствует о подавлении его секреции паразитовидными железами, что характерно для случаев, когда гиперкальциемия вызвана веществом, отличным от паратгормона. Истинная эктопическая секреция паратгормона наблюдается очень редко. В большинстве случаев опухольная гиперкальциемия обусловлена секрецией опухолями паратгормоноподобного пептида (ПТГпП). Это вещество, имеющее N-концевую последовательность аминокислот, гомологичную таковой паратгормона, связывается с рецепторами паратгормона и оказывает аналогичное ему действие.

Опухолевая гипогликемия

Это состояние подробно описывается в гл. 11. Оно крайне редко вызывается эктопической секрецией инсулина опухолями, происходящими не из β -клеток. Опухолевая гипогликемия, которая обычно

связана с большими мезенхимальными новообразованиями, вероятно, обусловлена секрецией инсулиноподобных факторов роста (соматомединов) опухолевыми клетками.

Другие паранеопластические эндокринные симптомы

У пациентов с карциномой бронха может развиваться гинекомастия, вызываемая секрецией человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). У мальчиков с опухолями печени, секретирующими чХГ, может наступить раннее половое созревание, но такие случаи крайне редки. Секреция эритропоэтина вызывает полицитемию, которая может возникать при фибромиоме матки и редкой опухоли — гемангиобластоме мозжечка. Секреция эритропоэтина аденокарциномой почки может вызвать полицитемию, но это не будет случаем эктопической секреции, поскольку почка и в норме является источником этого гормона.

Паранеопластические синдромы встречаются в практике часто, однако следует помнить, что эндокринный синдром у онкологического больного с опухолью может быть связан и с сопутствующим эндокринным заболеванием, а не только с секрецией опухолью гормона или какого-либо другого биохимического фактора.

Другие метаболические осложнения онкологических заболеваний

Метаболические осложнения у пациентов с онкологическими заболеваниями не всегда связаны с aberrантной секрецией гормонов. Они могут быть обусловлены другими эффектами опухоли на организм или развиваться как последствие лечения опухоли.

Почечная недостаточность может быть вызвана многими причинами: обструкцией мочевыводящих путей, гиперкальциемией, прямой инфильтрацией почек (например, лимфомой), протеинурией Бенс-Джонса (при миеломе), антибиотиками, цитостатиками и синдромом лизиса опухоли. Последний является результатом массивного некроза опухолевых клеток при лечении цитостатическими препаратами. Признаки этого синдрома — гиперкалиемия, гиперурикемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия. Вероятность возникновения синдрома

ма наиболее велика при больших, чувствительных к химиотерапии опухолях, таких как некоторые виды лимфомы и лейкозы; синдром лизиса опухоли может вызвать острую почечную недостаточность. Профилактика этого синдрома заключается в поддержании адекватной гидратации пациента, назначении аллопуринола для подавления синтеза мочевой кислоты и в тщательном регулировании содержания в организме жидкости и электролитов.

Гипомагниемия (часто сопровождающаяся гипокалиемией) является специфическим осложнением лечения цисплатином, препаратом-цитостатиком. Массивные потери калия могут возникнуть у пациентов, нуждающихся в лечении амфотерицином по поводу грибковых инфекций, возникающих в результате иммуносупрессивного действия некоторых опухолей и цитостатиков.

Раковая кахексия

Кахексия, синдром, характеризующийся слабостью и общим истощением организма, — частый признак онкологического заболевания. Признаки ее представлены в табл. 18-2. Причины возникновения кахексии до конца неясны. Недостаточное питание, связанное либо с механической обструкцией пищеварительного тракта, либо с анорексией, часто встречающейся при злокачественном заболевании, может в какой-то мере объяснить возникновение кахексии, но определенную роль играет и потеря белка, которая либо происходит через изъязвленную слизистую оболочку, либо вызывается потерей крови.

Таблица 18-2. Признаки и патогенез раковой кахексии

Признаки	Факторы патогенеза
Анорексия и раннее насыщение	Анорексия; обструкция, ограничивающая прием пищи
Снижение массы тела	Потеря белка (например, через изъязвленную слизистую оболочку)
Мышечная слабость	Мальабсорбция
Неспецифическая анемия	Инфекция
Пирексия	Потребление питательных веществ опухолью
	Аномальный обмен веществ в опухоли
	Секреция кахектина, вызывающего увеличение скорости метаболизма
	Лечение цитостатиками

Для роста опухоли необходимы азот и энергия, и при недостаточном поступлении с пищей они забираются из запасов организма. Сопутствующие инфекционные заболевания могут вызывать пирексию и еще более увеличивать потребность в энергии.

Метаболизм во многих опухолях преимущественно анаэробный: образуется молочная кислота, которая в печени и почках превращается обратно в глюкозу. Эти процессы связаны с потерей энергии, поскольку в результате гликолиза образуется лишь две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы, в то время как для глюконеогенеза, обратного процесса, необходимо иметь шесть молекул АТФ.

Кахексия может наблюдаться у пациентов как при больших опухолях и метастазах, так и при опухолях небольшого размера. Часто она является первым признаком заболевания. Во многих случаях имеются подтверждения того, что образование гуморального фактора кахектина (идентифицированного как цитокин, фактор некроза опухоли- α) отчасти отвечает за развитие кахексии. Кахектин в норме вырабатывается макрофагами и может выделяться активированными макрофагами в ткани опухоли или, возможно, самими опухолевыми клетками. Одним из многочисленных эффектов кахектина является увеличение затрат организмом энергии.

В большинстве случаев патогенез раковой кахексии носит, по-видимому, многофакторный характер; возможные патогенетические факторы приведены в табл. 18-2. Лечение представляет большие трудности. Дополнительное питание может принести ощутимую пользу, но состояние редко бывает полностью обратимо, если не может быть проведено эффективное лечение самой опухоли.

Карциноидные опухоли

Карциноидные опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток кишечника, клеток APUD-системы; 90 % этих опухолей обнаруживаются в аппендиксе и илеоцекальной области, но они могут возникать во всех отделах кишечника, в желчном пузыре, желчевыводящих протоках и протоках поджелудочной железы, в бронхах. Они являются опухолями низкой степени злокачественности; несмотря на то что они часто прорастают в ткани, отдаленные метастазы встречаются редко.

Карциноидный синдром является результатом высвобождения из опухоли в кровотоки вазоактивных аминов, таких как серотонин, и пептидов. Обыч-

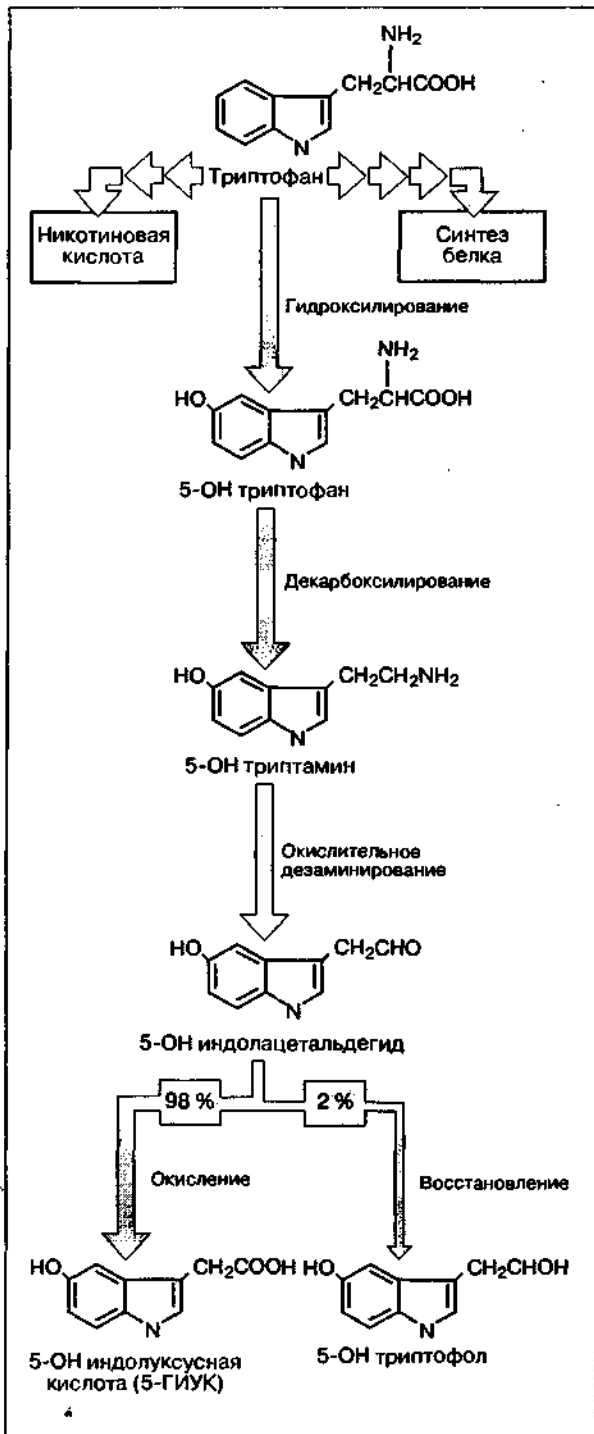


Рис. 18.1. Метаболизм 5-гидроксииндолов

но это происходит только при опухолях бронхов, которые высвобождают свои химические продукты непосредственно в системный кровоток, или в тех случаях, когда опухоли кишечника метастазируют в печень. Поскольку кровь от большей части кишечника сбрасывается в воротную вену, вещества, секретлируемые опухолями кишечника, проходят через печень, где они инактивируются. Однако вещества, вырабатываемые метастазами в печени, попадают в системный кровоток через печеночные вены.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ) синтезируется из триптофана (рис. 18.1). У пациентов с карциноидным синдромом 50 % триптофана (вместо обычного 1 %), поступающего в организм с пищей, подвергаются превращениям по данному метаболическому пути, в результате чего расходуется триптофан, предназначенный для синтеза белка и никотиновой кислоты. (Пеллагроподобные поражения кожи, обусловленные недостатком никотиновой кислоты, иногда являются признаком карциноидного синдрома.) Основным амином, секретлируемым карциноидными опухолями кишечника (развивающимися из эмбрионального среднего кишечника), является 5-гидрокситриптамин. Карциноиды бронха (развивающиеся из переднего кишечника) обычно вырабатывают 5-гидрокситриптофан, поскольку в них часто отсутствует фермент декарбоксилаза. Все карциноидные опухоли могут также вырабатывать гистамин и кинины, которые играют важную роль в симптоматике карциноидного синдрома. Кроме того, часто удается обнаружить секрецию пептидных гормонов, например АКТГ и кальцитонина, которые также вносят вклад в развитие клинических проявлений.

История болезни 18.3

Женщина, 50 лет, обратилась к врачу с жалобами на эпизодически возникающие приступы покраснения лица типа "приливов" и головокружения, иногда сопровождающиеся свистящим дыханием. Эти приступы возникали в любое время суток, но особенно часто беспокоили во время еды.

Лабораторные данные

Экскреция с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты составила 270 мкмоль/24 ч (в норме 10–50 мкмоль/24 ч).

Сцинтиграфия печени показала множественные дефекты накопления изотопа, напоминающие метастазы опухоли.

При артериографии обнаружены деформированные сосуды печени с признаками опухолевого кровообращения, но местонахождение первичной опухоли установить не удалось.

Комментарии

Приступообразное покраснение лица является наиболее частым проявлением карциноидного синдрома и может провоцироваться приемом пищи, алкоголя или эмоциональными раздражителями. Приступы могут становиться продолжительными, и покраснение распространяется на другие участки тела. Вазодилатация вызывает транзиторное снижение артериального давления, и пациенты могут жаловаться на головокружение. Другие клинические проявления карциноидного синдрома представлены в табл. 18-3. Они включают периодически возникающий дискомфорт в животе, диарею и бронхоспазм, сопровождающийся свистящим дыханием. Поражение клапанов правых отделов сердца, в частности стеноз легочной артерии, может привести к сердечной недостаточности.

Диагноз подтверждается повышенной экскрецией с мочой 5-гидроксининдолуксусной кислоты. Экскреция обычно увеличена, по крайней мере, в 2 раза, по сравнению с верхней границей нормы, а может быть и гораздо выше. Во время сбора мочи следует избегать приема пищевых продуктов, содержащих серотонин (бананы, помидоры), и препаратов типа резерпина, которые стимулируют высвобождение эндогенного серотонина.

Таблица 18-3. Клинические проявления карциноидного синдрома

Желудочно-кишечный тракт

Дискомфорт, усиленная перистальтика и "бурление" в животе

Диарея

Тошнота и рвота

Коликоподобная боль

Сердечно-сосудистая система

Приступы покраснения кожи

Стеноз легочной артерии (может привести к недостаточности правого желудочка и иногда к стенозу митрального клапана)

Дыхательная система

Бронхоспазм

Колебания частоты и глубины дыхания

Другие

Пеллагра

Признаки секреции других гормонов

Лечение

Карциноидные опухоли плохо поддаются лечению. После появления метастазов хирургическое удаление всех узлов обычно уже невозможно, хотя в качестве паллиативного лечения может применяться частичная резекция, поскольку рост этих опухолей обычно медленный. Уменьшения выраженности симптоматики удастся добиться назначением простых противодиарейных препаратов — кодеина фосфата или лоперамида, однако наиболее эффективное средство — октреотид, аналог соматостатина. Он снижает тяжесть симптоматики и способен вызвать незначительную регрессию опухоли. Определенный успех имели попытки применения интерферона. Метастазы в печени могут быть разрушены путем эмболизации печеночной артерии.

Множественная эндокринная неоплазия

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) являются наследственными заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования, при которых опухоли (доброкачественные или злокачественные) или гиперплазия развиваются в двух или более железах внутренней секреции. Эти синдромы встречаются редко, но важно помнить, что пациент, обращающийся по поводу некоторых эндокринных нарушений, может страдать одним из этих синдромов. Железы, поражающиеся при синдромах МЭН, представлены в табл. 18-4. Несмотря на наследственный характер этих заболеваний, доминирующие клинические проявления различны у членов одной семьи. Так, у одного пациента основным проявлением могут быть повторные пептические язвы, обусловленные гастриномой (синдром Золлингера-Эллисона), а у его брата или сестры заболевание будет проявляться наличием камней в почках, связанных с гиперпаратиреозом.

Маркеры опухолей

Маркеры опухолей — это вещества, наличие которых в организме связано с присутствием или прогрессированием опухоли. Они могут быть представлены ферментами, другими белками и небольшими пептидами, которые секретируются опухолями в жидкости организма, а также антигенами, имеющимися на поверхности клеток. В клиничес-

Таблица 18-4. Железы, поражающиеся при множественных эндокринных неоплазиях (МЭН)

МЭН I типа

Паращитовидные железы
Островки поджелудочной железы
Передняя доля гипофиза
Кора надпочечников
Щитовидная железа (клетки фолликулов)

МЭН IIa типа

Щитовидная железа
(медуллярно-клеточная карцинома)
Мозговое вещество надпочечников (феохромоцитомы)
Паращитовидные железы

МЭН IIb типа

Щитовидная железа
(медуллярно-клеточная карцинома)
Мозговое вещество надпочечников (феохромоцитомы)
Паращитовидные железы (редко)
Различные соматические аномалии:
Марфаноподобный внешний вид
Нейромы слизистых оболочек
Пигментация

кой лаборатории обычно возможно определение только первой категории маркеров опухолей.

Идеальный маркер, секретируемый опухолью, может использоваться для:

- скрининга;
- диагностики;
- определения прогноза;
- мониторинга лечения;
- дальнейшего наблюдения с целью выявления рецидивов.

Хотя некоторые маркеры могут с успехом применяться для нескольких целей одновременно, вероятно, только один из них (хорионический гонадотропин, маркер хориокарциномы) используется столь широко. Развитие методик определения моноклональных антител в последние несколько лет привело к открытию и дальнейшему исследованию многих новых маркеров опухолей, но в целом число маркеров, клиническая ценность которых доказана, по-прежнему невелико.

α-Фетопроtein

α-Фетопроtein — это гликопротеин с молекулярной массой 67 000 Д. Он синтезируется в желточном мешке, а также в печени и кишечнике плода.

У плода он является основным белком плазмы крови; у взрослых нормальная концентрация составляет не более 10 мкг/л. Повышение концентрации α-фетопроteина в плазме в норме наблюдается во время беременности. Использование определения его концентраций для диагностики дефектов нервной трубки описано в гл. 16.

α-Фетопроtein является ценным маркером гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и тератом яичка. В целом первичный рак печени в Великобритании встречается редко, поэтому скрининг населения на это заболевание не является обоснованным. Однако некоторые группы пациентов (пациенты с циррозом печени, персистенцией вируса гепатита В и гемохроматозом) имеют высокий риск развития этого вида рака, и селективный скрининг с определением содержания α-фетопроteина у них может иметь большое значение. Концентрации α-фетопроteина повышены у большинства пациентов с циррозом печени и ГЦК, хотя при отсутствии цирроза только у половины больных с опухолями. При наличии цирроза и концентрации > 500 мкг/л диагноз ГЦК не вызывает сомнений. При концентрациях в диапазоне 50–500 мкг/л необходимо проведение дальнейшего обследования. В этом контексте α-фетопроtein нельзя рассматривать как специфический опухолевый маркер: концентрации в пределах 100 мкг/л определяются и при отсутствии малигнизации. Прогностически данный показатель также не считается значимым. Однако при гистологически подтвержденном раке печени серийные измерения концентрации α-фетопроteина играют значительную роль в мониторинге ответа на проводимую терапию. Нормальная регенерация печени, которая имеет место после частичной резекции, нередко вызывает повышение концентрации α-фетопроteина, но оно носит транзиторный характер.

История болезни 18.4

У двухлетнего мальчика отмечается прогрессирующее увеличение живота. При объективном обследовании: печень значительно увеличена в размерах. По данным ультразвукового и рентгенологического исследований возникло предположение о наличии опухоли, а гистологическое исследование ткани, полученной при чрескожной пункционной биопсии, позволило поставить диагноз гепатобластомы.

Лабораторные данные

α -Фетопроtein сыворотки 42 мг/л

Была выполнена частичная гепатэктомия, но полностью удалить опухоль не представлялось возможным из-за ее размеров. Было начато лечение препаратами-цитостатиками.

Комментарии

Такое значительное повышение концентрации α -фетопротеина у ребенка подтверждает диагноз гепатобластомы. Изменения концентрации α -фетопротеина в сыворотке показаны на рис. 18.2. Частичная гепатэктомия вызвала временное снижение содержания α -фетопротеина, но продолжающийся рост опухоли привел в дальнейшем к повышению его концентрации. Лечение цитостатиками вызвало стабильное снижение концентрации α -фетопротеина, что клинически соответствовало ремиссии.

У пациентов с тератомами яичка определение концентрации α -фетопротеина может эффективно использоваться для оценки прогноза, определения стадии заболевания и мониторинга лечения. Очень высокие концентрации указывают на массивное распространение заболевания и плохой прогноз (при концентрации α -фетопротеина выше 1,26 мг/л смертность превышает 40 %). Быстрое снижение концентрации до нормальных значений после орхидэктомии говорит о том, что опухоль за пределы яичка не распространялась. При комбинированном использовании хирургического лечения и химиотерапии ремиссии удается достичь у 80 % пациентов с метастазирующей тератомой яичка.

Эффективность лечения может оцениваться по снижению концентрации α -фетопротеина в плазме, которое отражает уменьшение массы опухоли. При достижении ремиссии важнейшую роль играют повторные определения концентрации α -фетопротеина; повышение концентрации указывает на рецидив опухоли и необходимость дальнейшего лечения или изменения схемы химиотерапии. Следует понимать, что концентрации α -фетопротеина в плазме в пределах "нормальных" значений могут регистрироваться и при наличии опухоли. Повышение концентрации, даже в рамках нормальных значений, должно вызывать подозрение на рецидив опухоли. Однако опухоли могут утрачивать способность синтезировать α -фетопроtein, поэтому тщательное клиническое исследование по-прежнему составляет важнейшую часть наблюдения за пациентом.

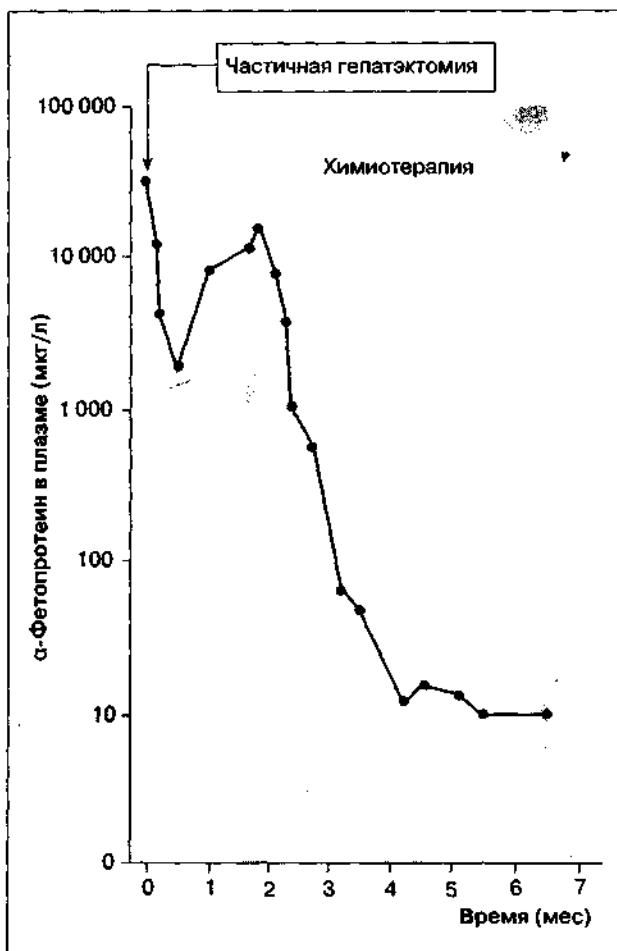


Рис. 18.2. Концентрации α -фетопротеина у пациента с гепатобластомой

На тератомы приходится 32 % всех опухолей яичек. Наиболее часто встречаются семиномы (40 %), но они редко секретируют α -фетопроtein или в-чХГ, другой маркер тератом (см. ниже).

Карциноэмбриональный антиген (КЭА)

Этот опухолевый маркер определяется в повышенных концентрациях в плазме у 60 % пациентов с раком ободочной и прямой кишки, причем гораздо чаще при далеко зашедшем заболевании (в 80–100 % случаев при наличии метастазов в печень), чем при опухолях, не распространяющихся за пределы ободочной кишки. Однако повышенные концентрации КЭА наблюдаются также при ряде злокачественных заболеваний, в том числе при различных забо-

леваниях печени, панкреатите, воспалительном заболевании кишечника и у некоторых злостных курильщиков.

КЭА не является ни достаточно специфичным, ни достаточно чувствительным для того, чтобы он мог использоваться для скрининга на колоректальную карциному. Концентрации КЭА в плазме слабо коррелируют с размером опухоли, что ограничивает применение теста для мониторинга результатов лечения. После хирургической резекции опухоли концентрация КЭА в плазме может снизиться. Однако, хотя последующее повышение концентрации может говорить о рецидиве опухоли, рецидив не всегда сопровождается повышением концентрации, а если и сопровождается, это не может повлиять на клинический исход заболевания, поскольку дальнейшее лечение редко дает эффект.

Парапротеины

Парапротеины (с. 242) определяются либо в сыворотке, либо в моче у 98–99 % пациентов с миеломой. Их определение играет роль не только в постановке диагноза этого заболевания. Дело в том, что их концентрация хорошо коррелирует с размерами опухоли, и снижение содержания парапротеина является хорошим показателем эффективности лечения.

Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ)

чХГ — гормон, в норме вырабатываемый плацентой и достигающий максимальной концентрации в плазме к 8-й неделе беременности. чХГ состоит из α - и β -субъединиц: α -субъединица идентична таковой лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тиреотропного гормона (ТТГ). β -Субъединица, однако, является специфичной для чХГ, поэтому именно она определяется в тестах на этот гормон. Наличие чХГ в плазме вне беременности указывает на существование патологической трофобластной ткани или опухоли, эктопически секретирующей гормон.

β -чХГ — практически идеальный маркер хориокарциномы, злокачественной пролиферации ворсин хориона, которая может развиваться из пузырного заноса — потенциально злокачественного заболевания хориона; частота его в Великобритании составляет примерно 1 случай на 2000 беременностей. Лечение пузырного заноса заключается в кюретаже матки, но если ткань хориона удалена не полностью, то возни-

кает риск развития хориокарциномы. β -чХГ — исключительно чувствительный опухолевый маркер; он позволяет обнаружить опухоли массой всего 1 мг (соответствует 10^5 клеток). Всем пациенткам, у которых был пузырный занос, показано дальнейшее наблюдение с регулярным определением концентрации β -чХГ в плазме. В случае развития опухоли маркер может использоваться в качестве индикатора ответа на проводимую терапию, а в случае успеха лечения — для отслеживания отдаленных результатов.

Примерно 50 % тератом яичка также секретируют β -чХГ, который, наряду с α -фетопroteinом, должен измеряться в процессе наблюдения за пациентом после проведенного лечения опухоли. Поскольку концентрации ЛГ после орхидэктомии повышаются, важно использовать тесты, специфичные для β -субъединицы чХГ, чтобы избежать перекрестных реакций с ЛГ и ложновысоких значений β -чХГ.

Другие гормоны как маркеры опухолей

Гормоны, секретируемые как эктопически, так и эутопически, могут являться маркерами опухолей. Определение концентраций метаболитов серотонина при диагностике карциноидного синдрома и катехоламинов при диагностике феохромоцитомы описывается в соответствующих разделах (с. 160, 316–317). Кальцитонин является ценным маркером не только медуллярно-клеточной карциномы щитовидной железы (эутопическая секреция), но в некоторых случаях и карциномы молочной железы (эктопическая секреция). Медуллярно-клеточная карцинома щитовидной железы часто характеризуется семейной предрасположенностью и может быть компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий. Измерение концентрации кальцитонина используют для скрининга на эту опухоль в семьях пациентов. Хотя исходная концентрация кальцитонина в плазме может быть нормальной, у пациентов с медуллярно-клеточной карциномой отмечается выраженное ее повышение после провокации, например алкоголем, пентагастрином или кальцием.

Эктопические гормональные маркеры других опухолей, например карциномы бронха, не имеют большого практического значения. Их присутствие отмечается не настолько часто, чтобы использовать эти маркеры для скрининга, а изменения их концентраций в ответ на лечение настолько незначительны, что никакой практической помощи клиницисту не оказывают.

Маркеры рака предстательной железы

Рак предстательной железы занимает второе место по распространенности у мужчин. Маркером этой опухоли является простатоспецифичный антиген (ПСА). ПСА — сериновая протеаза с молекулярной массой 33 кДа — в норме секретируется в канальцевую систему железы и в небольшом количестве диффундирует в плазму. Диффузия и, соответственно, концентрация ПСА в плазме крови возрастают при раке предстательной железы. Однако чувствительность и специфичность метода определения ПСА как маркера ограничена тем, что он присутствует в плазме в норме, его концентрация повышена у людей пожилого возраста и при доброкачественной гипертрофии предстательной железы, которая часто наблюдается у стариков.

При верхней границе нормы, равной 4 мг/л, специфичность теста составляет у мужчин в возрасте старше 40 лет 97 %, а чувствительность при I стадии заболевания — 67 %. Обнаружение повышения концентрации ПСА у пациента с простатитом не означает наличия рака предстательной железы, но указывает на необходимость госпитализации для проведения биопсии и гистологического исследования.

Предпринимаются значительные усилия с целью повышения чувствительности и специфичности определения ПСА в качестве маркера рака предстательной железы. Для этого разрабатываются возрастные нормы содержания ПСА в плазме крови, коэффициенты соотношения концентрации ПСА и размеров предстательной железы, определяемые с помощью сонографии; определяется зависимость концентрации ПСА от времени суток, в которое она измерена; методы определения связанного и свободного ПСА. Последний подход считается наиболее многообещающим. Установлено, что ПСА находится в крови преимущественно в связанном состоянии, причем количество связанного антигена увеличивается при раке предстательной железы. Однако данная опухоль необычна. Во многих случаях она растет очень медленно, и мужчины умирают, имея рак железы, но от другой причины; иногда опухоль растет очень быстро с неблагоприятным для больного исходом даже на фоне интенсивного лечения. В настоящее время проводится несколько исследований с целью определить, влияет ли скрининг с использованием ПСА на исход болезни.

До внедрения в практику метода определения ПСА в качестве опухолевого маркера использовались для решения этой задачи исследование на содер-

жание простатоспецифичной щелочной фосфатазы. В современных условиях данный показатель практически не используется для диагностики рака предстательной железы.

Ферменты как маркеры опухолей

Активность ферментов плазмы нередко повышена у онкологических больных, но обычно это повышение активности является вторичным эффектом опухоли, а не результатом секреции фермента опухолью. Примером может служить повышение активности щелочной фосфатазы, наблюдающееся при обструкции желчевыводящих путей или метастазах в кости.

Щелочная фосфатаза имеет несколько изоферментов. Увеличение в плазме активности щелочной фосфатазы плацентарного типа может отмечаться у пациентов с семиномами яичка, в этом случае фермент имеет опухолевое происхождение. Определение активности плацентарной щелочной фосфатазы имеет значение при мониторинге реакции таких пациентов на проводимое лечение.

Нейронспецифичная энлаза — изофермент энлазы, присутствующей в нервных и нейроэндокринных клетках. Мелкоклеточные карциномы бронха, имеющие нейроэндокринное происхождение, часто секретируют этот фермент. Если это происходит, то путем серийных измерений активности фермента в крови можно осуществлять мониторинг ответа пациента на проводимое лечение.

Углеводные антигенные маркеры (УА-маркеры)

Эти маркеры опухолей идентифицированы в процессе получения моноклональных антител против экстрактов опухолей или малигнизированных клеточных линий. УА-маркеры представляют собой гликопротеины с высокой молекулярной массой. Идентифицировано и изучено несколько видов УА-маркеров, но не известно пока ни одного, который был бы специфичным для конкретного вида опухоли или, по крайней мере, ткани. В целом те маркеры, определение которых используется в клинической практике, служат для мониторинга заболевания, а не для скрининга или диагностики. Исключением является УА 125, маркер рака яичника. Уже очевидно, что проведение популяционного скрининга по поводу рака яичников, основанного на первоначальном определении УА 125, а если его концентрация превышает 30 Е/л, последующими

ультразвуковым и гинекологическим обследованиями, позволяет обнаруживать опухоли до того, как они становятся клинически значимыми (хотя количество ложноположительных результатов велико). Пока не установлено, влияет ли раннее обнаружение опухолей на смертность от них. Тест нельзя считать ни специфическим, ни чувствительным. Концентрация УА 125 может повышаться при доброкачественных образованиях (например, при эндометриозе) и при опухолях, не связанных с поражением яичников.

Другие опухолевые маркеры этой категории, имеющие потенциальное значение для мониторинга проводимой терапии, включают УА 19-9, характерный для аденокарциномы поджелудочной железы и, вероятно, карцином ободочной и прямой кишки и желудка, УА 50 — для карциномы ободочной и прямой кишки и УА 15-3 — для карциномы молочной железы. Концентрация УА 19-9 в плазме повышены у более чем 80 % пациентов с карциномой экзокринной части поджелудочной железы, но крайне редко увеличены при доброкачественных новообразованиях. Однако потенциальная ценность УА 19-9 как маркера ограничивается тем, что клинический рак поджелудочной железы в большинстве случаев проявляется поздно, когда эффективное лечение уже невозможно.

Концентрация в плазме УА 19-9 также повышается у пациентов с первичным склерозирующим холангитом — неопухолевым воспалительным заболеванием желчевыводящих путей аутоиммунной природы. Определение этого показателя используют для контроля за активностью процесса. Пациенты с этим заболеванием имеют повышенный риск развития холангиокарциномы. При малигнизации происходит первоначальное резкое увеличение содержания УА 19-9. Определение УА 19-9 можно комби-

нировать с определением КЭА (карциноэмбриональный антиген): концентрация КЭА практически не увеличивается при склерозирующем холангите, но возрастает при холангиокарциноме.

При карциноме молочной железы УА 15-3 и муциноподобный карцинома-ассоциированный антиген (МКА) могут помочь выявить пациенток, имеющих метастазы на момент постановки диагноза.

Выводы

Для скрининга и диагностики в клинической практике может использоваться очень небольшое число маркеров (табл. 18-5), секретлируемых относительно малораспространенными опухолями. Другие виды маркеров могут использоваться для мониторинга ответа пациентов на проводимое лечение, и в этой области ведутся интенсивные исследования. Антитела, вырабатываемые против поверхностных антигенов опухолевых клеток, имеют существенное значение для дифференциальной диагностики лимфом и лейкозов, но их определением клинические биохимики обычно не занимаются.

Необходимо указать, что наличие маркеров опухолей, чувствительных и специфичных (а большинство таковыми не являются), само по себе не решает проблему лечения раковых заболеваний. Цель применения маркеров в скрининге, диагностике и контроле эффективности проводимого лечения — улучшить исход для пациента. А это зависит не только от свойств маркера, а от доступности безопасного и эффективного лечения. Сомнительно, что маркеры, как лекарственные препараты, необходимо широко внедрять в медицинскую практику, поскольку их определение проводится часто в тот период, когда для пациента уже особой нуж-

Таблица 18-5. Некоторые опухолевые маркеры, используемые в клинической практике

Маркер	Опухоль	Применение
α-Фетопrotein	Гепатома Опухоли, происходящие из эмбриональных клеток	СДМН ДПМН
β-Человеческий хорионический гонадотропин	Опухоли, происходящие из эмбриональных клеток Хориокарцинома	ДПМН СДПМН
Карциноэмбриональный антиген	Карцинома ободочной и прямой кишки	МН
Парапротеины	Миелома	ДМН
Кальцитонин	Медуллярная карцинома щитовидной железы	СДМН
Простатоспецифичный антиген	Карцинома предстательной железы	МН
УА 125	Карцинома яичника	СПМ

Примечание. С — скрининг (только у лиц, имеющих высокий риск развития опухоли); Д — диагностика; П — прогнозирование; М — мониторинг лечения; Н — наблюдение в дальнейшем.

ды в этом нет, как нет и полного понимания ограниченности информации, которую предоставляет маркерный анализ.

Заключение

Пациенты с онкологическим заболеванием часто испытывают симптомы, не связанные непосредственно с физическим присутствием опухоли. Эти "паранеопластические" синдромы включают нарушения метаболизма, особенно выраженные в случаях эктопической секреции гормонов. Под эктопической секрецией подразумевается секреция гормонов (или гормоноподобных веществ) опухолью, имеющей неэндокринное происхождение.

Клинические признаки, возникающие при эктопической секреции гормонов, напоминают симптомы, характерные для избыточной секреции гормонов теми эндокринными железами, которые вырабатывают их в норме (эутопическая секреция). Примерами являются синдром Кушинга и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, вызываемые продукцией, соответственно, адренокортикотропного гормона и вазопрессина мелкоклеточными карциномами бронха и другими опухолями; синдром, напоминающий гиперпаратиреоз (который на практике редко бывает вызван собственно паратгормоном), развивающийся у некоторых пациентов с плоскоклеточными карциномами бронха и аденокарциномами почки; и гипогликемия, которая может развиваться у пациентов с большими мезенхимальными опухолями, но не под воздействием инсулина. Другие гормоны, которые могут вырабатываться неэндокринными опухолями, включают хорионический гонадотропин, рилизинг-гормон гормона роста, кальцитонин и эритропоэтин. Механизм эктопической секреции гормонов неясен, но высказывается предположение, что в опухолевых клетках имеет место селективная депрессия соответствующих генов.

Раковая кахексия — неспецифический синдром, проявляющийся снижением массы тела, анорексией и слабостью, — часто встречается у онкологических пациентов. По-видимому, в развитии его имеют значение многие факторы, но определенную роль играет секреция опухолью особых гуморальных субстанций.

Многие опухоли, способные секретировать гормоны, происходят из клеток APUD-системы (клет-

ки, имеющие нейроэндокринное происхождение, способные захватывать и декарбоксилировать амины). Карциноидные опухоли развиваются из аргентаффинных клеток, которые также относятся к семейству APUD. Эти опухоли в основном обнаруживаются в кишечнике; они являются опухолями низкой степени злокачественности и, если не появляются метастазы, могут протекать незаметно. Карциноидные опухоли, как правило, секретируют серотонин — 5-гидрокситриптамин (5-ГТ); последний высвобождается в систему воротной вены и обычно метаболизируется печенью, но при наличии в печени метастазов 5-ГТ попадает в системный кровоток и может вызывать карциноидный синдром. Диагноз ставится на основании увеличенной экскреции с мочой метаболита 5-ГТ — 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

Некоторые опухоли возникают в комбинации с другими опухолями; тенденция эта часто носит наследственный характер. Существует несколько синдромов множественных эндокринных неоплазий. Опухоли, встречающиеся при этих синдромах, — это аденомы паращитовидной железы, медуллярно-клеточные карциномы, феохромоцитомы и опухоли эндокринной части поджелудочной железы.

Гормоны, секретлируемые опухолями, иногда могут играть роль маркеров наличия опухоли, и в целом тот факт, что каждый гормон одновременно вырабатывается и своим нормальным источником и далеко не всегда секретруется конкретно опухолью, значительно ограничивает возможность использования гормонов в качестве маркеров опухолей. Некоторые опухоли, однако, всегда секретировать вещества, которые в норме в плазме не определяются, и такие вещества могут служить маркерами как при постановке диагноза, так и при дальнейшем наблюдении за развитием опухоли. Наиболее известными примерами таких маркеров являются α -фетопротеин (тератома яичка и гепатоцеллюлярная карцинома), β -человеческий хорионический гонадотропин (хориокарцинома), простатоспецифичный антиген (карцинома предстательной железы), карциноэмбриональный антиген (карцинома ободочной и прямой кишки) и парапротеин (миелома). Из относительно недавно описанных опухолевых маркеров определенную роль играют УА 125 — при карциноме яичника, УА 19-9 — при раке экзокринной части поджелудочной железы и УА 15-3 — при карциноме молочной железы.

Введение

Определение содержания лекарственных веществ в жидких средах организма, проводимое в лабораториях клинической химии, имеет три основные цели: 1) предоставить информацию относительно диагноза и лечения пациентов, у которых подозревается передозировка препарата; 2) предоставить аналогичную информацию о пациентах, принимающих препараты по медицинским показаниям; 3) провести скрининг на наличие наркотических веществ. В этой главе рассмотрены указанные выше аспекты и метаболические последствия некоторых распространенных отравлений.

Мониторинг лекарственных средств

Вопросы, которые должен задавать себе врач, назначая лекарственный препарат, представлены в табл. 19-1. Все пациенты, принимающие лекарства, должны находиться под наблюдением с целью оценки результатов лечения и выявления побочных эффектов; с этими же целями могут использоваться и лабораторные тесты. Таким образом, существует возможность определения конкретного индекса терапевтической реакции, например изменение концентрации глюкозы в крови пациента, страдающего диабетом и принимающего инсулин, или тесты функции щитовидной железы у пациента, страдающего тиреотоксикозом и получающего карбимазол. Помимо этого на лабораторию может быть возложена задача отслеживания возможных токсических эффектов, например протеинурии у пациентов, принимающих пеницилламин, или нарушений функции щитовидной железы у пациентов, принимающих содержащий йод антиаритмический препарат амиодарон.

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

Такой подход приемлем для многих лекарств, эффекты которых могут быть достоверно оценены, например для гипотензивных средств, антикоагулянтов, инсулина и пероральных гипогликемических средств, но он не является универсальным. Очевидно, что подбор оптимальной дозы препарата таким способом невозможен в тех случаях, когда трудно выявить эффект от лечения. Примером является использование противосудорожных средств для профилактики приступов эпилепсии. Частота возникновения судорог до назначения лечения у многих пациентов непредсказуема, что за-

Таблица 19-1. Что следует знать, назначая лекарственный препарат

Назначение лекарственного препарата
Какой эффект необходимо получить?
Может ли выбранный препарат дать желаемый эффект?
Каковы возможные побочные эффекты и, если они предсказуемы, перевесит ли польза от назначения данного препарата недостатки, связанные с этими побочными эффектами?
Существуют ли особые обстоятельства, увеличивающие риск нежелательной реакции пациента на препарат?
Как должен осуществляться мониторинг эффекта данного препарата?
Если лекарство неэффективно или вызывает нежелательные эффекты, то почему это происходит?

трудняет оценку эффективности препарата в плане их профилактики. Трудно также подобрать дозу на основании терапевтического эффекта, когда лекарственный препарат имеет низкий терапевтический индекс (т. е. доза, необходимая для достижения терапевтического эффекта, близка к той, при которой наблюдается токсический), в особенности если проявляются побочные эффекты трудно распознать. В таких случаях определение концентрации препарата в плазме крови может предоставить ценную объективную информацию.

В данной главе многие факторы, которые могут повлиять на взаимосвязь между дозой препарата и выраженностью его эффектов, подробно не обсуждаются. Некоторые из них представлены на рис. 19.1. Логично предположить существование более сильной корреляции между выраженностью эффекта препарата и его концентрацией в плазме, а не дозой препарата, которую пациент получает. Однако зависимость между концентрациями препарата в плазме и тканевыми эффектами может быть слабо выражена, поскольку лекарство должно сначала поступить из плазмы к месту действия, а реактивность тканей может быть непостоянной и непредсказуемой. Кроме того, зависимости может не быть вообще, если сам препарат неактивен (но метаболизируется в активную форму в организме) или его действие необратимо.

Тем не менее корреляция между концентрацией в плазме и фармакологическим действием у многих лекарственных средств достаточно сильна, что позволяет использовать измерение концентрации для мониторинга лекарственного препарата (МЛП). Важно, чтобы любое экспериментально установленное отношение между концентрацией препарата в плазме и его эффектом подтверждалось в клинических условиях и чтобы концентрации препарата в плазме интерпретировались в зависимости от конкретной клинической ситуации. Время взятия пробы крови относительно времени приема препарата может иметь большое значение; чувствительность органа-мишени может варьироваться в зависимости от генетических факторов, режима питания, присутствия других препаратов и состояния здоровья пациента.

Даже если доподлинно известно, что определение концентрации лекарственного препарата в плазме предоставит полезную информацию, в каждом случае должна быть сформулирована причина запроса на исследование (т. е. должен быть задан конкретный вопрос, ответ на который повлияет на дальнейшую тактику лечения); в лабораторию должен быть доставлен правильно взятый материал

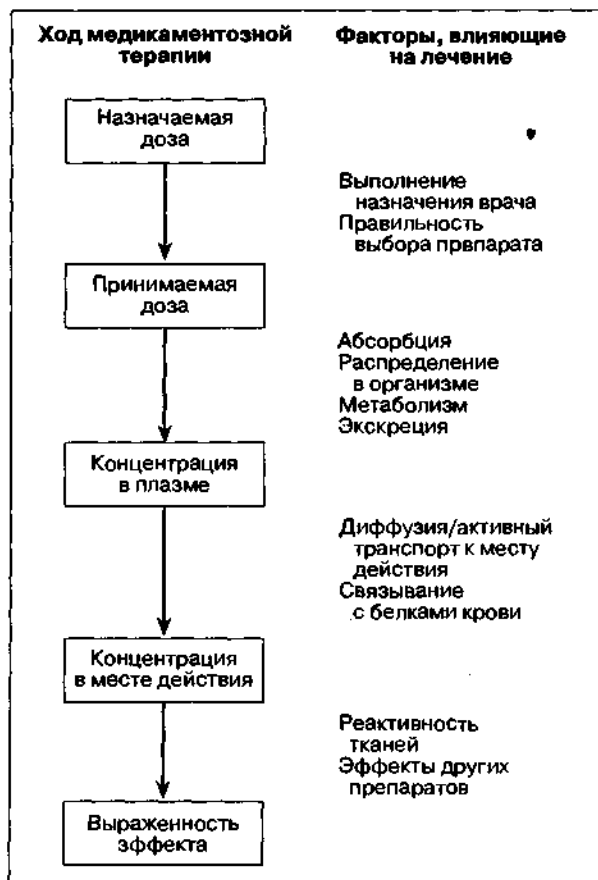


Рис. 19.1. Факторы, влияющие на связь между применением препарата и выраженностью его эффекта; последняя не обязательно непосредственно связана с концентрацией препарата в плазме крови, но все же в большей степени, чем с назначаемой дозой

(в частности, в нужное время); анализ должен быть выполнен точно, а результат интерпретирован в зависимости от клинической ситуации. После этого должны последовать соответствующие действия.

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

Определение концентрации лекарственного вещества в плазме

Наиболее часто используемые методики позволяют определить общую концентрацию лекарственного вещества в плазме. Если вещество связывается с бел-

ками, изменения содержания белка в плазме могут значительно исказить соотношение между общей концентрацией и количеством свободного лекарства в плазме, доступного для тканей. Выбираемая методика оценки должна быть специфична для данного лекарственного вещества (или его активного метаболита), не должна определять неактивные метаболиты, и на нее не должны оказывать влияние другие лекарства, которые пациент может принимать.

Как и при других биохимических исследованиях, концентрации лекарственных веществ в плазме сравниваются со стандартными значениями. Термин "нормальные значения" в данном случае неприменим, поскольку здоровые люди не принимают лекарств. Вместо этого термина используется термин "терапевтические", или "целевые", значения. Это диапазон между минимальной эффективной концентрацией вещества и максимальной безопасной концентрацией. Во многих случаях устанавливается только верхняя граница диапазона, поскольку у некоторых пациентов лекарство может быть эффективно в концентрации меньшей, чем общепринятая минимальная эффективная концентрация. Однако иногда для достижения оптимального результата лечения необходимо поддерживать концентрацию препарата на уровне, превышающем верхнюю границу терапевтического (целевого) диапазона. Эти диапазоны концентраций не абсолютны; например, гипокалиемия повышает чувствительность к дигоксину и значительно снижает верхнюю границу терапевтического диапазона.

При первом приеме лекарства его концентрация в плазме относительно быстро возрастает по мере всасывания, а затем более медленно снижается за счет распределения в тканях, метаболизма и выведения. Многие лекарства принимаются с интервалами, при которых обеспечивается поддержание в плазме стабильной концентрации. Это происходит через период, равный приблизительно пяти периодам полувыведения препарата. Именно в это время наиболее приемлемо определять его концентрацию. Если у препарата короткий период полувыведения, то его концентрация в плазме подвержена значительным флуктуациям. Концентрацию таких лекарственных средств измеряют сразу после приема (пиковая) и непосредственно перед следующим приемом (минимальная).

В следующем разделе для иллюстрации общих принципов мониторинга лекарственных препаратов описывается использование определения концентраций в плазме некоторых показательных и часто применяемых средств.

Мониторинг отдельных лекарственных средств

Фенитоин

Терапевтическую эффективность этого популярного противосудорожного средства трудно оценить без лабораторного мониторинга. Он имеет низкий терапевтический индекс, и признаки токсичности могут напоминать неврологические заболевания, связанные с эпилепсией. Кроме того, фенитоин обладает необычными фармакокинетическими свойствами: фермент, отвечающий за его элиминацию, насыщается при терапевтических концентрациях препарата. Этот феномен имеет ряд важных последствий. В частности, соотношение между концентрацией препарата в плазме и принимаемой дозой носит нелинейный характер (рис. 19.2); таким образом, небольшое увеличение дозы может повлечь за собой непропорционально значительное повышение ранее стабильной концентрации в плазме. Однако даже если доза постоянна, небольшое снижение активности фермента, участвующего в превращении препарата, или наличие других лекарств, подавляющих метаболизм фенитоина, может повысить концентрацию последнего в плазме до токсической. Рис. 19.2 также иллюстрирует большую вариабельность доз, необходимых для достижения терапевтических концентраций в плазме у разных пациентов.

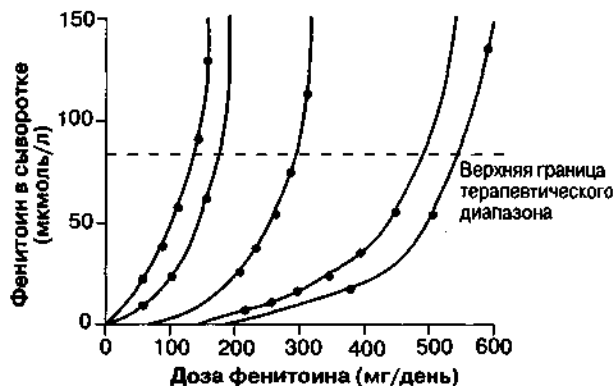


Рис. 19.2. Взаимосвязь между концентрацией фенитоина в сыворотке в стабильном состоянии и дозой препарата; верхняя граница терапевтического диапазона равна 80 мкмоль/л. Приведены данные для пяти пациентов. (Из: Richens и Dunlop, 1975; Serum Phenytoin levels in the management of epilepsy. Lancet, 2, 247–248)

История болезни 19.1

У молодой женщины в возрасте 19 лет развилась идиопатическая эпилепсия. В течение 10 дней до начала лечения фенитоином в дозе 150 мг/день у нее было три генерализованных припадков. Через два дня после приема первой дозы был еще один припадок, после этого припадки не повторялись.

Лабораторные данные

Фенитоин в плазме (спустя 4 нед после начала лечения) 30 мкмоль/л

Комментарии

У фенитоина большой период полувыведения из плазмы. Его концентрация в плазме может не достигать стабильного состояния в течение первых 3 или 4 нед после начала лечения. Верхняя граница терапевтического диапазона — 80 мкмоль/л. Обычно лечение начинается с назначения стандартной дозы 150–200 мг/день (взрослым), спустя 3–4 нед. измеряется концентрация фенитоина в плазме. Если состояние пациента хорошо контролируется и нет признаков токсичности, лечение может быть продолжено теми же дозами, даже если, как в данном случае, концентрация в плазме находится ближе к нижней границе терапевтического диапазона. Если у пациента не возникает припадков, увеличение дозы только на основании концентрации препарата в плазме не показано. У пациентов, чье состояние хорошо контролируется, эта исходная концентрация фенитоина в плазме может быть полезна в дальнейшем для выяснения причин возобновления припадков (например, плохое выполнение назначений, взаимодействие с другими препаратами). Если состояние пациента контролируется плохо, доза может быть увеличена (под контролем измерения концентраций в плазме) до достижения стабильного уровня в пределах терапевтического диапазона. Фенитоин при хроническом применении имеет длительный период полувыведения, и концентрации его в плазме остаются относительно постоянными в течение дня. Поэтому (что необычно для мониторинга лекарственных препаратов) время взятия крови для исследования существенно не зависит от времени приема препарата. Однако после смены дозы должно пройти достаточно времени, чтобы концентрации достигли новых стабильных значений. Это время составляет примерно четыре периода полувыведения препарата из плазмы.

Определение концентрации фенитоина в плазме также имеет значение при появлении побочных эффектов, при неожиданном ухудшении за состоянием пациента и при назначении другого лекарственного препарата, способного взаимодействовать с фенитоином. Определение концентрации имеет особое значение у детей и во время беременности, когда возможны резкие колебания содержания препарата в плазме и изменения контроля эпилепсии.

Другие противосудорожные препараты

Значение измерения концентраций в плазме некоторых других противосудорожных препаратов представлено в табл. 19-2. Доказана необходимость контроля концентраций в плазме только для карбамазепина. Дозировка этосуксимида может корректироваться на основании клинических данных. Для натрия вальпроата максимальная безопасная концентрация не определена, зависимость между концентрацией в плазме и эффективностью крайне невелика, и гепатотоксичность, которая в любом случае наблюдается редко, не может быть предсказана на основании концентрации препарата в плазме. Вигабатрин и ламотриджин являются новыми противосудорожными препаратами. Мало вероятно, что мониторинг для вигабатрина имеет практическое значение. Клинический эффект его слабо зависит от концентрации в плазме, вероятно, из-за того, что в головном мозге препарат необратимо связывается своим ферментом-мишенью (трансферазой γ -аминомасляной кислоты). Однако его определение может дать информацию о том, насколько проводимое лечение эффективно. Мониторинг ламотриджина полезен, особенно когда препарат назначается вместе с фенитоином, или карбамазепином (они уменьшают период его полусуществования в плазме), или вальпроатом (увеличивает период полусуществования).

Дигоксин

Дигоксин часто используется для лечения сердечной недостаточности с мерцательной аритмией, которая распространена у лиц старшего возраста. Измерение концентрации дигоксина в плазме необходимо не только для оценки правильности назначаемой дозы, но и для диагностики токсичности дигоксина, а также для контроля соблюдения пациентом схемы лечения. Невыполнение пациентом

Таблица 19-2. Терапевтический мониторинг противосудорожных препаратов

Препарат	Терапевтический диапазон	Мониторинг
Фенитоин	< 80 мкмоль/л	Необходим
Карбамазепин	< 42 мкмоль/л	Полезен, но не является необходимым
Этосуксимид	< 700 мкмоль/л	Полезен, но не является необходимым
Фенобарбитон	< 170 мкмоль/л	Развитие толерантности делает верхнюю границу диапазона неточной
Примидон		Метаболизируется в фенобарбитон (мониторинг которого не проводится); концентрации примидона значения не имеют
Натрия вальпроат	> 700 мкмоль/л ?	Значения не имеет
Клоназепам	< 285 мкмоль/л	Значения не имеет
Ламотриджин	4–16 мкмоль/л	Возможно полезен
Вигабатрин		Не нужен

назначений врача является частой причиной отсутствия эффекта от терапии.

Общепринятый терапевтический диапазон концентрации дигоксина в плазме составляет 1,0–2,6 нмоль/л. После приема препарата отмечается значительное повышение его концентрации в плазме, поэтому забор крови для определения средней стабильной концентрации должен проводиться не ранее чем через 6 ч. На практике наиболее просто и правильно брать для диагностики кровь незадолго до приема очередной дозы.

Терапевтический эффект дигоксина минимален, если концентрация в плазме ниже 1,0 нмоль/л; токсичность отмечается чаще, если концентрация превышает 2,6 нмоль/л, и практически всегда, если она превышает 3,8 нмоль/л. Однако в целом корреляция между концентрацией дигоксина в плазме и его терапевтическим эффектом относительно невелика. Более того, признаки токсичности могут иногда наблюдаться у больных с концентрацией дигоксина в плазме меньше 2,6 нмоль/л, в то время как другие переносят концентрации, на 50 % превышающие верхнюю границу терапевтического диапазона, без каких-либо признаков токсического эффекта.

Этот феномен в какой-то мере является результатом существования различных факторов, изменяющих либо терапевтический ответ на данную концентрацию дигоксина в плазме, либо саму концентрацию, развивающуюся в плазме при назначении конкретной дозы (табл. 19-3). Особую проблему представляет гипокалиемия, поскольку многие пациенты, получающие дигоксин, одновременно принимают диуретики, которые могут ее вызывать (см. "История болезни 21.2"); также, как следствие

застойной сердечной недостаточности, может развиться почечная недостаточность. Таким образом, при оценке значения определения концентрации дигоксина в плазме очень важно учитывать особенности конкретной клинической ситуации.

Знание концентрации дигоксина необходимо для диагностики дигоксиновой интоксикации, поскольку некоторые признаки токсичности относительно неспецифичны (например, тошнота и рвота), а другие, в том числе аритмии, могут быть осложнением собственно заболевания сердца. В каждом случае необходимо учитывать возможные влияния патологических и физиологических факторов (см. табл. 19-3).

Если у пациента, принимающего дигоксин, симптомы отсутствуют и концентрация дигоксина в плазме менее 1 нмоль/л, возможно, что лекарство пациенту не требуется и оно может быть отменено (под наблюдением врача).

Таблица 19-3. Факторы, влияющие на чувствительность к дигоксину¹

Чувствительность к дигоксину
Стимулирующие факторы
Гипокалиемия
Гиперкальциемия
Гипомагниемия
Гипоксия
Гипотиреоз
Подавляющие факторы
Гипокальциемия
Гипертиреоз

¹ Нарушение функции почек и гипотиреоз могут повышать концентрацию дигоксина в плазме при той же принимаемой дозе; гипертиреоз может уменьшать его концентрацию.

Антиаритмические препараты

Существуют методы и для измерения концентраций многих других препаратов, применяемых у пациентов с заболеваниями сердца, в частности антиаритмических. Аргументы в пользу необходимости определения их концентраций в плазме для контроля лечения сложны и неоднозначны. Мониторинг, вероятно, целесообразен при назначении лигнокаина и амиодарона.

Литий

Литий широко применяется для лечения острых маниакальных состояний и профилактики маниакально-депрессивного психоза. Оптимальная терапевтическая концентрация его в плазме варьируется от пациента к пациенту, общий диапазон составляет 0,3–1,3 ммоль/л через 12 ч после приема последней дозы. Для получения удовлетворительного эффекта при острых состояниях необходимы более высокие концентрации, чем при профилактическом приеме препарата. Литий имеет низкий терапевтический индекс, а индивидуальные различия потребности в препарате широки, поэтому мониторинг его концентрации в плазме имеет огромное значение для пациентов, получающих терапию литием.

Литий нефротоксичен и выводится почками, что еще более способствует усилению его токсичности. Процессы, происходящие с литием в почках, связаны с балансом натрия, и диуретики могут вызывать задержку лития.

Следует избегать повышения концентрации в плазме > 1,5 ммоль/л. При интоксикации литием, если концентрация превышает 3,5 ммоль/л, для удаления препарата из организма может потребоваться диализ. Эффективность диализа оценивается методом повторных измерений концентрации лития в плазме.

Кровь для определения концентрации лития в плазме должна браться через 12 ч после приема предыдущей дозы; при изменении дозы для достижения нового стабильного состояния требуется около недели.

Теofilлин

Теofilлин — бронходилататор, который используется для лечения бронхиальной астмы и апноэ новорожденных. Реакция на теofilлин значительно варьируется у разных пациентов в зависимости от дозы, но хорошо коррелирует с концентрацией его

в плазме. Терапевтический диапазон теofilлина 55–100 мкмоль/л (у детей 25–80 мкмоль/л, см. ниже); при более высоких концентрациях может проявляться токсичность (главным образом, нарушения сердечного ритма). Пациенты, которым необходимо внутривенное введение теofilлина для купирования тяжелого приступа астмы, могли уже принимать его в таблетированной форме и иметь определенную концентрацию препарата в крови. В этом случае требуется быстрое определение содержания теofilлина. У детей, у которых препарат используется в качестве стимулятора дыхания, происходит превращение теofilлина в кофеин; последний также фармакологически активен, и, по возможности, его концентрация в крови должна определяться параллельно с концентрацией теofilлина.

Иммуносупрессивные препараты

Мониторинг необходим при назначении циклоспорина и такролимуса — лекарств, широко применяемых после операций по пересадке органов для предотвращения отторжения трансплантата. Циклоспорин нефротоксичен, но токсических эффектов можно избежать, контролируя концентрацию препарата в плазме. Определение концентрации позволяет проводить дифференциальную диагностику между токсическим действием препарата и процессом отторжения пересаженной почки, поскольку в обоих случаях повышается концентрация креатинина в плазме.

Такролимус по химической структуре отличается от циклоспорина, но действует аналогично и также нефротоксичен. Кроме того, он обладает нейротоксичным действием и вызывает гипергликемию.

Аминогликозидные антибиотики

Эти антибиотики (например, гентамицин) обладают нефро- и ототоксичностью, но для достижения бактерицидного эффекта необходимы относительно высокие их концентрации. Период полувыведения аминогликозидов из плазмы короткий. Токсичность зависит от концентрации препарата в крови непосредственно перед введением очередной дозы; для бактерицидного действия необходима достаточная пиковая концентрация (достигаемая вскоре после введения дозы препарата), хотя слишком высоких пиковых концентраций следует избегать. Пиковой концентрацией и концентрацией непосредственно перед введением препарата можно в некоторой степени управлять, изменяя дозу и кратность введения. В частности, увеличение до-

зы вызовет нарастание обеих концентраций, но если пиковая концентрация удовлетворительная, а концентрация перед приемом лекарства слишком низка, то можно не увеличивать дозу, а вводить препарат чаще, через меньшие промежутки времени.

Другие препараты

Использование высоких доз метотрексата (цитостатик) стало гораздо более безопасным благодаря МЛП. Метотрексат подавляет дигидрофолатредуктазу и истощает внутриклеточные запасы восстановленного фолата. При высоких концентрациях препарата истощение запасов фолата становится потенциально губительным не только для опухоли, но и для самого человека, так как вызывает подавление функции костного мозга. Максимальное повреждение костного мозга происходит позднее, чем поражение опухолевых клеток, и его можно предотвратить путем назначения лейковорина (фолиниевой кислоты), так называемого препарата-«спасателя», в случае если концентрация метотрексата в плазме указывает на значительный риск поражения костного мозга.

Эритропоэтин применяется для стимуляции эритропоэза, например у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на диализе. Хотя этот препарат дает легко измеряемый положительный эффект (увеличение содержания гемоглобина), до его наступления проходит некоторое время, и МЛП может помочь избежать передозировки дорогостоящего препарата.

Существуют также предположения о целесообразности измерения в плазме концентраций антидепрессантов.

В настоящее время мониторинг большинства лекарственных препаратов основан на определении концентраций в сыворотке или плазме, но возрастает интерес к использованию с этой же целью слюны пациентов. Концентрация препарата в слюне отражает концентрацию в плазме свободного, т. е. не связанного с белком, препарата, непосредственно доступного для тканей. Преимущество методики заключается в том, что не надо производить венопункции.

Отравления

Отравления являются частой причиной госпитализации. В большинстве случаев пациенты принимают избыточную дозу прописанного или отпускае-

мого без рецепта лекарства, но отравление может быть результатом несчастного случая (что широко распространено у детей), попытки самоубийства или убийства. Спектр токсичных веществ, являющихся причиной отравления, очень широк и включает, помимо лекарственных препаратов, промышленные и бытовые химикаты, растения и грибы.

Как правило, у пациентов с отравлениями наблюдаются метаболические нарушения (особенно кислотно-основного состояния и гипогликемия). Они могут быть вызваны как прямым токсическим действием яда, так и неспецифическими эффектами на жизненно важные функции. Из препаратов, наиболее часто принимаемых в сверхвысоких дозах, необходимо указать этанол, парацетамол и салицилаты (каждый из них способен привести к тяжелым метаболическим расстройствам), а также бензодиазепины и трициклические антидепрессанты (не вызывают метаболических нарушений). К другим веществам, отравления которыми происходят нередко, относятся оксид углерода (с. 302), этиленгликоль и тяжелые металлы.

Лечение

Для большинства ядов не существует специфических противоядий (антидотов). Поэтому лечение направлено в первую очередь на поддержание жизненных функций организма и включает меры по предотвращению дальнейшего всасывания препарата (например, промывание желудка, пероральное назначение активированного угля) или по выведению его из организма. В тяжелых случаях лаборатория играет важную роль в наблюдении за жизненно важными функциями организма, осуществляя, например, определение газов артериальной крови. Измерение концентрации яда в плазме может указать на необходимость принятия мер по усилению его элиминации и является ценным средством мониторинга лечения. Для некоторых ядов существуют специфические противоядия, но последние сами могут быть небезопасны для пациента. Определение концентраций в плазме в таких случаях может указать, принесет назначение подобных средств пользу или нет.

Очень небольшое число ядов вызывает специфические соматические симптомы; сведения, полученные от пациентов, если это вообще представляется возможным, могут быть недостоверными, и во многих случаях имеет место передозировка нескольких препаратов одновременно. Поэтому существует необходимость в аналитической службе,

которая могла бы идентифицировать, какие яды были приняты пациентом, в особенности в тех случаях, когда традиционное лечение не дает необходимого результата. Это представляет для лаборатории совершенно особую проблему, поскольку необходимы скрининговые методы, позволяющие идентифицировать огромное количество ядов, а не обеспечивать количественное определение небольшого числа веществ (с. 339).

Отравление конкретными веществами

Парацетамол

Для парацетамола, метаболизм которого представлен на рис. 19.3, существует специфический антидот. Основными продуктами метаболизма парацетамола являются безвредные конъюгаты глюкуроида и сульфата, которые выводятся с мочой вместе с небольшим количеством неизмененного препарата. При участии ферментной системы оксидазы со смешанными функциями (цитохром P450) образу-

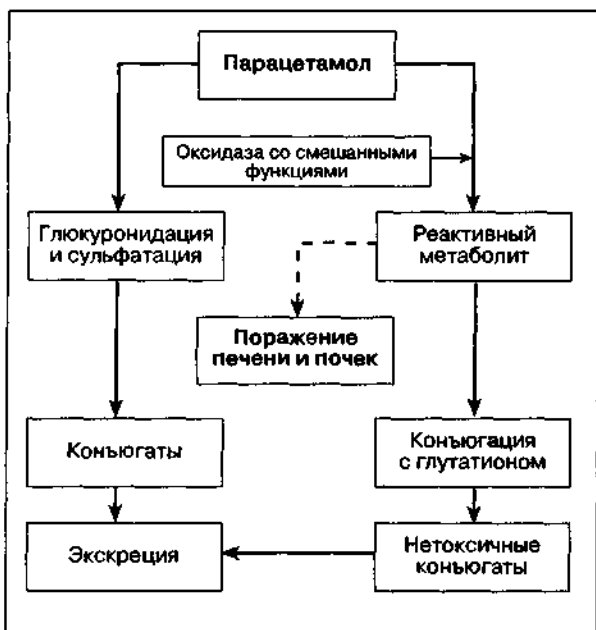


Рис. 19.3. Метаболизм парацетамола. Когда препарат принимается в терапевтических дозах, весь образовавшийся реактивный метаболит подвергается детоксикации путем связывания с глутатионом; при передозировке запасы глутатиона быстро истощаются и метаболит накапливается, вызывая повреждение клеток

ются небольшие количества высокогепатотоксичного метаболита (*N*-ацетил-*p*-бензохинонимина; АБХ); в норме его детоксикация происходит путем связывания с глутатионом. Однако реакции с образованием глюкуроида и сульфата насыщаемы, и при передозировке препарата большее его количество превращается в токсичный метаболит. Запасы глутатиона ограничены, и если их недостаточно для обезвреживания этого метаболита, возникает поражение печени. Метаболит также нефротоксичен, и помимо поражения печени возможно развитие почечной недостаточности.

Клинические проявления

Действие парацетамола развивается постепенно, и в первые 24 ч после передозировки может не возникать никаких клинических расстройств, за исключением анорексии, тошноты и рвоты (табл. 19-4). Сознание обычно не нарушено, если одновременно не был принят седативный препарат (распространены комбинированные препараты, содержащие парацетамол и седативное средство типа декстропропоксифена). Если развивается поражение печени, возникают боли в животе и болезненность печени при пальпации, изменяются показатели функции печени (удлиняется протромбиновое время, повышаются содержание билирубина и активность трансаминазы в плазме). Наиболее точным маркером тяжести отравления является протромбиновое время. При развитии почечной недостаточности концентрация креатинина в плазме более точно характеризует функцию почек, чем концентрация мочевины, поскольку синтез мочевины в печени может быть снижен. При массивных передозировках может развиваться молниеносная печеночная недостаточность (с. 99). Повышение концентрации креатина

Таблица 19-4. Признаки и симптомы отравления парацетамолом

До 24 ч

Анорексия, тошнота и рвота

До 48 ч

Боли в животе, болезненность печени при пальпации, удлиненное протромбиновое время, повышение активности трансаминазы и содержания билирубина

После 48 ч

Желтуха, энцефалопатия, почечная и печеночная недостаточность



Рис. 19.4. Концентрации парацетамола в плазме и прогноз отравления парацетамолом. Специфическое лечение показано, если значения концентраций находятся выше линии, соединяющей концентрации 1,32 ммоль/л через 4 ч и 0,33 ммоль/л через 12 ч. Для пациентов группы высокого риска лечение начинают при более низких концентрациях

в плазме и развитие системного ацидоза более чем через 24 ч после отравления — свидетельства плохого прогноза.

По концентрации парацетамола в плазме можно предсказать вероятность повреждения печени. Пробу крови следует брать не ранее чем через 4 ч после приема препарата. Концентрация препарата в плазме может использоваться для контроля лечения больного, в частности антидотом (рис. 19.4). К сожалению, время приема препарата может быть неизвестно, и если концентрация соответствует опасному диапазону, то наиболее рациональной тактикой является активное лечение. Пациенты, получающие лечение препаратами, ингибирующими ферменты, например фенитоином, злоупотребляющие алкоголем, имеющие неполноценное питание или заболевание печени, подвержены большому риску повреждения печени. Даже если больной поступил на лечение позже чем 15 ч с момента приема парацетамола, определять концентрацию препарата в крови необходимо для подтверждения диагноза. Одновременно важно провести определение протромбинового времени, активности аминотрансфераз в плазме и показателей кислотно-основного состояния для того чтобы правильно проводить лечение.

Лечение

Наиболее широко используемыми антидотами являются *N*-ацетилцистеин (назначаемый парентерально) и метионин (назначаемый перорально).

Предпочтение обычно отдается *N*-ацетилцистеину (хотя он более дорогой), поскольку всасывание метионина непредсказуемо, особенно если у пациента рвота. *N*-ацетилцистеин вводится внутривенно, сначала в высокой дозе, затем в более низкой в течение 20 ч. Концентрация креатинина в плазме и протромбиновое время определяются перед началом лечения и в момент его окончания. Действие и *N*-ацетилцистеина, и метионина заключается в стимуляции синтеза глутатиона в печени, благодаря чему увеличивается способность печени обезвреживать активный метаболит парацетамола. Кроме того, препарат способен восстанавливать повреждение, обусловленные оксидативным стрессом, есть также данные о его положительном эффекте на нарушенные функции печени при длительном лечении.

В процессе лечения отравления парацетамолом не следует забывать и о неотложных мерах. Промывание желудка или назначение рвотных средств имеет значение только в первые 4 ч после приема препарата. Должна поддерживаться адекватная степень гидратации пациента, для этой цели предпочтительнее использовать 5 % раствор глюкозы, так как при поражении печени может наблюдаться тенденция к развитию гипогликемии. Профилактически назначается витамин К. При развитии печеночной недостаточности жизненно важное значение приобретает тщательное клиническое и лабораторное наблюдение за пациентом. В наиболее тяжелых случаях проводится трансплантация печени.

Салицилаты

Отравления салицилатами, обычно аспирином (ацетилсалициловой кислотой), встречаются часто. Отравление может вызвать глубокие нарушения метаболизма, и, хотя специфического антидота не существует, могут быть предприняты некоторые меры по увеличению экскреции препарата. Меры эти эффективны, но сами представляют определенную опасность для человека. Верхняя граница терапевтического диапазона составляет примерно 2,5 ммоль/л (350 мг/л), но звон в ушах, ранний симптом токсического действия аспирина, может возникнуть и при более низких концентрациях.

Эффекты салицилатов, которые приводят к развитию метаболических нарушений, представлены на рис. 19.5; они включают стимуляцию дыхательного центра, нереспираторный ацидоз, разобщение процессов окислительного фосфорилирования и раздражение рвотного центра.

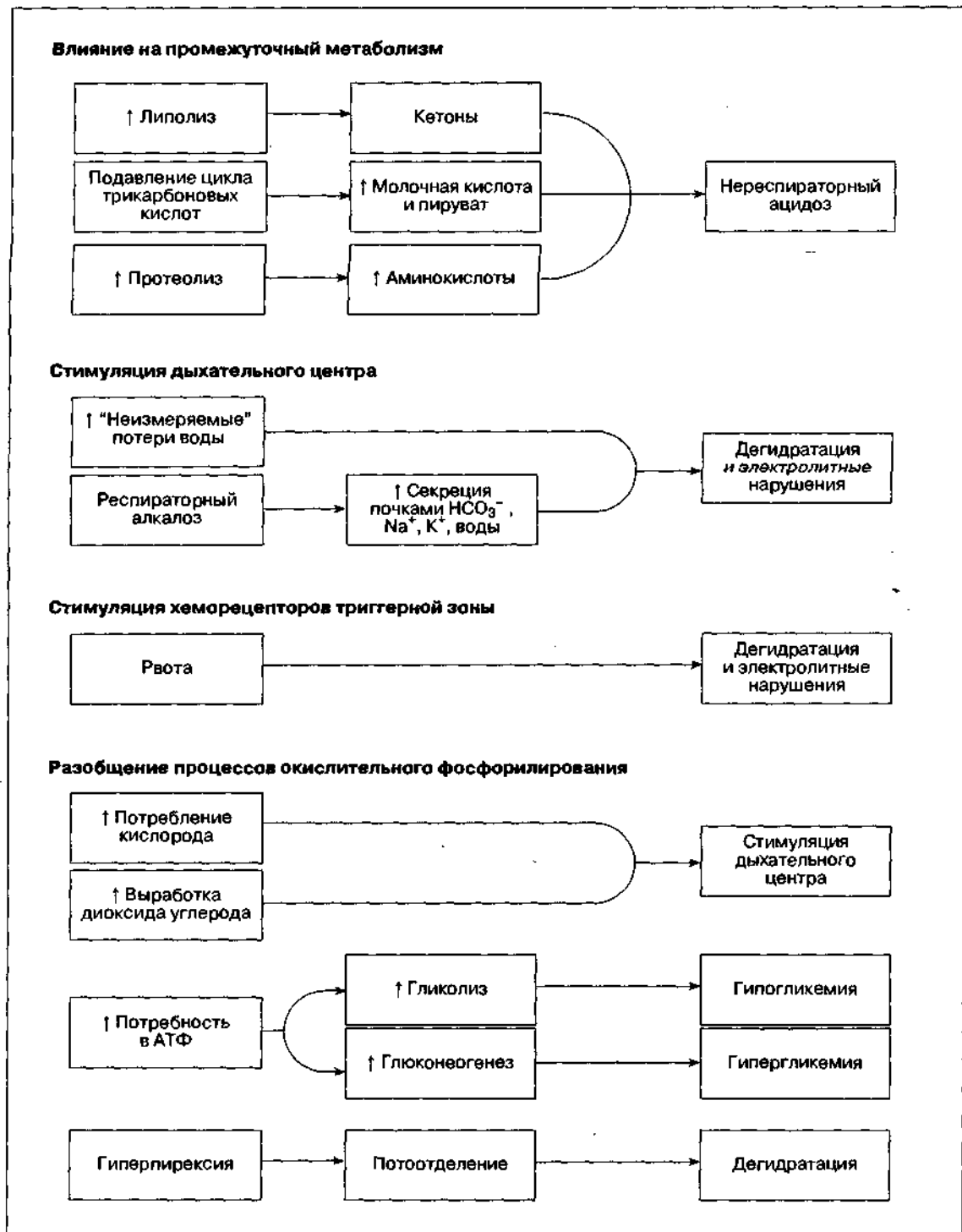


Рис. 19.5. Патофизиология отравления салицилатами

История болезни 19.2

Молодой человек, 20 лет, студент, доставлен в больницу со спутанным сознанием после того, как был обнаружен дома соседом по квартире; на столе лежал пустой флакон из-под таблеток аспирина. В момент поступления обращали на себя внимание гипервентиляция и профузное потоотделение. Пациент был бледен, но не анемичен. В целом признаков дегидратации не было, но слизистая оболочка полости рта была сухой, ощущался запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Пульс 112 ударов в минуту, артериальное давление 110/60 мм рт. ст., температура тела 39,5 °С.

Лабораторные данные

Сыворотка: натрий	131 ммоль/л
калий	3,2 ммоль/л
бикарбонат	10 ммоль/л
мочевина	10 ммоль/л
глюкоза	3,2 ммоль/л
салицилат	3,9 ммоль/л

Артериальная кровь:	
ион водорода	62 нмоль/л (рН 7,20)
P_{CO_2}	3,5 кПа (26 мм рт. ст.)
Протромбиновое время	18 с (контроль 14 с)

Комментарии

Результаты исследований соответствуют метаболическим эффектам салицилатов, описанным выше. Имеет место ацидоз, в некоторой степени компенсированный гипервентиляцией (см. гл. 3). Первоначальным нарушением кислотно-основного состояния (у взрослых; у детей этого обычно не наблюдается) является респираторный алкалоз, обусловленный непосредственной стимуляцией дыхательного центра. Обычно алкалоз подавляется развивающимся ацидозом, но в фазу алкалоза любая компенсаторная экскреция бикарбоната почками истощает возможности организма нейтрализовать избыток водородных ионов, делая, таким образом, ацидоз более опасным. При передозировке салицилатов коматозное состояние развивается редко; ранним симптомом является раздражительность, а в дальнейшем могут развиваться галлюцинации и делирий. Может быть резко выражен шум в ушах. Протромбиновое время может быть удлинено, как в данном случае, что связано с уменьшением синтеза в печени факторов свертывания крови. Салицилаты также обладают свойством подавлять агрегацию тромбоцитов. Могут возникнуть эрозии слизистой оболочки желудка, вызванные непосредственным действием на нее салицилатов, однако сильное крово-

течение при передозировке аспирина наблюдается редко. Тем не менее часто профилактически назначается витамин К.

Лечение

Специфического противоядия для аспирина не существует. В результате гидролиза аспирин превращается в салициловую кислоту, активную форму препарата, которая выводится с мочой в неизменном виде; другие метаболиты представлены разнообразными неактивными конъюгатами. Пути конъюгации насыщаемы, и при достижении насыщения выведение с мочой становится основным способом удаления препарата из организма. Если моча имеет кислую реакцию, то салициловая кислота находится в неионизированной форме и после фильтрации в клубочках реабсорбируется в почечных канальцах. Если реакция мочи щелочная, то салициловая кислота ионизируется; ее канальцевая реабсорбция уменьшается, и выведение с мочой увеличивается. Это является основанием для ощелачивания (алкализации) мочи при лечении отравлений салицилатами путем введения натрия бикарбоната. Однако процесс ощелачивания мочи сам по себе потенциально опасен и требует строгого контроля. Он не должен проводиться, если у пациента уже развился системный алкалоз или рН мочи превышает 8, цель проведения ощелачивания — поддержание рН мочи в процессе лечения на уровне, превышающем 7,5. Показаны дополнительное назначение калия (гипокалиемия может препятствовать эффективной алкализации мочи), коррекция дегидратации и гипогликемии, контроль баланса жидкости, глюкозы в крови, концентрации ионов водорода в артериальной крови и рН мочи. Многие авторы рекомендуют внутривенное введение больших количеств жидкости для стимуляции диуреза, но перегрузки жидкостью следует избегать. Гораздо важнее обеспечить адекватное ощелачивание мочи.

Аспирин всасывается в желудочно-кишечном тракте очень медленно, поэтому при его передозировке всегда следует промыть желудок, если нет особых противопоказаний. Решение об использовании активной тактики лечения должно основываться на клинической картине и проводиться с учетом лабораторных данных. Адекватная гидратация и общие поддерживающие меры важны для всех пациентов. Алкализация мочи должна предприниматься, если концентрация салицилатов в плаз-

ме превышает 3,6 ммоль/л (500 мг/л) у взрослых и 2,2 ммоль/л (300 мг/л) у детей. Если исходная концентрация превышает 6,5 ммоль/л (900 мг/л) и имеет место нарушение функции почек или другие терапевтические меры не дают эффекта, обычно необходимо проведение гемоперфузии или гемодиализа. Концентрации салицилатов в плазме должны определяться в период лечения для оценки его эффективности.

Железо

Отравления железом, хотя и встречаются в настоящее время гораздо реже, чем раньше, все-таки иногда наблюдаются и могут вызвать серьезное заболевание, в особенности у детей. Железо вызывает некроз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что влечет за собой кровотечение и потерю электролитов. У пациентов может наблюдаться энцефалопатия и почечная недостаточность с циркуляторным коллапсом, а у тех, кто не погибнет в результате этих осложнений, может развиваться острый некроз печени.

На тяжелое отравление указывают концентрации железа в плазме, превышающие 90 мкмоль/л у детей и 145 мкмоль/л у взрослых. Лечение заключается в назначении деферроксамина, железохелатирующего препарата (с целью выведения железа из организма) в комплексе с соответствующими поддерживающими мероприятиями.

Свинец

Острое отравление свинцом встречается крайне редко, несколько чаще можно наблюдать картину хронического отравления. У детей источниками интоксикации могут быть старые краски или игрушки, а также косметические средства и запатентованные лекарственные средства, импортируемые из стран Индостана. У взрослых большинство случаев интоксикации связаны с профессиональным воздействием свинца (например, производство аккумуляторов, плавка, разборка судов). Отравление свинцом является зарегистрированным профессиональным заболеванием. Свинец накапливается в эритроцитах, и лица, не имеющие контакта с металлом на производстве, но с концентрацией свинца в крови 1,2 мкмоль/л, должны находиться под наблюдением врача. У лиц, работающих со свинцом, принятой в настоящее время верхней допустимой границей концентрации свинца в крови является 2,9 мкмоль/л. Симптомы отравления свинцом обычно возникают при концентрациях, превышающих 5 мкмоль/л, но

у детей симптомы могут быть выражены и при более низких концентрациях.

Тесты

Хотя определение свинца в крови является скрининговым методом выбора при избыточном его воздействии, в некоторых случаях могут быть полезны и другие тесты. Свинец нарушает протекание нескольких этапов синтеза порфирина (с. 308), и при свинцовой интоксикации может наблюдаться порфирурия (обусловленная в основном копропорфирином III), хотя чувствительность этого теста невелика. Избыток д-аминолевулиновой кислоты в моче также характерен, но неспецифичен. Избыток протопорфирина в эритроцитах является более чувствительным признаком сверхвысокого воздействия свинца, но он также неспецифичен и может наблюдаться при дефиците железа. Однако результаты всех этих тестов указывают на необходимость определения концентрации свинца в крови, для чего, вероятно, потребуется отправить кровь в специализированную лабораторию, если данное исследование в местной лаборатории не выполняется.

Биохимические лаборатории все более вовлекаются в скрининговые исследования и других промышленных ядов, в особенности тяжелых металлов. Специализированные лаборатории должны иметь возможность предоставлять аналитические услуги для определения концентрации свинца, кадмия и ртути.

Клинические проявления и лечение

Отравление свинцом вызывает тошноту, рвоту и сильные коликообразные боли в животе. Поражение нервной системы может проявиться энцефалопатией с судорожным синдромом и нарушениями сознания, которые могут привести к развитию комы и смерти. В тяжелых случаях, связанных обычно с острой свинцовой интоксикацией, показано активное лечение хелатирующим средством, например кальция версенатом или димеркапролом, назначаемым парентерально. В более легких случаях используется пеницилламин перорально, а при отсутствии симптомов и при концентрации свинца в крови, указывающей на его избыточное воздействие, источник свинца должен быть выявлен и устранен.

Алкоголь

Специфического антидота для этанола не существует; передозировки лекарственных препаратов нередко осложняются одновременным приемом алкоголя.

Последний потенцирует действие многих из них, и определение концентрации алкоголя в крови может в ряде случаев объяснить неожиданные затруднения, возникающие при лечении передозировок лекарств.

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

Клинические проявления и эффекты

Хронический алкоголизм в настоящее время является одной из основных проблем здравоохранения во многих регионах мира. Помимо хорошо известного отрицательного влияния на печень, хроническое употребление алкоголя оказывает повреждающее воздействие на многие другие органы и ткани организма. Метаболическими последствиями употребления алкоголя являются гипертриглицеридемия, гипогликемия, гипогонадизм, гиперурикемия, вариант синдрома Кушинга, дефицит тиамина (витамина В₁) и кожная печеночная порфирия. Определение концентрации алкоголя в крови может иметь значение при постановке диагноза алкоголизма.

Предложено считать концентрацию этанола в пробе крови, взятой в любой момент времени, диагностической, если она превышает 65 ммоль/л (3 г/л); при отсутствии симптомов диагностической является концентрация 33 ммоль/л (1,5 г/л). Сочетание повышения активности γ -глутамилтрансферазы в плазме и увеличенного среднего объема эритроцита является характерным и чувствительным, хотя и не абсолютно специфичным, показателем злоупотребления алкоголем. Определение десиалотрансферрина — более чувствительный и специфический метод. Его концентрация в плазме крови возрастает приблизительно на 90 % при отравлении алкоголем.

Другие яды

Если пациент без очевидных причин находится в коматозном состоянии, всегда следует оценить возможность отравления. Определение осмоляльности плазмы и сравнение ее с расчетным показателем иногда помогают выявить наличие в крови чужеродного вещества, как это было сделано в представленной "Истории болезни 19.3".

Интоксикацию оксидом углерода диагностируют, определяя содержание карбоксигемоглобина в крови (с. 302).

История болезни 19.3

Механик гаража доставлен в приемный покой больницы без сознания; в этом состоянии он был найден дома своим соседом по квартире. После гибели любимой девушки в дорожно-транспортном происшествии 2 нед назад у пациента развилось острое депрессивное состояние. Привести больного в сознание не удалось. Температура, артериальное давление и пульс были нормальными, но отмечалась гипервентиляция.

Лабораторные данные

Сыворотка:	(многоканальный автоанализатор)	
	натрий	138 ммоль/л
	калий	5,2 ммоль/л
	бикарбонат	4 ммоль/л
	мочевина	7,0 ммоль/л
	креатинин	110 мкмоль/л
	глюкоза	4,5 ммоль/л
	кальций	1,5 ммоль/л
	осмоляльность	326 ммоль/кг
	(фосфат, белок, "печеночные" пробы были в пределах нормальных значений)	
	парацетамол, салицилаты:	не обнаружены
Кровь:	ион водорода	104 нмоль/л
	Pco ₂	2,0 кПа
Моча:	глюкоза и кетоновые тела	не обнаружены

Комментарии

В данном случае имеет место тяжелый метаболический ацидоз; диабетический кетоацидоз можно исключить, поскольку концентрация глюкозы в крови нормальная и отсутствует кетонурия. Расчетная осмоляльность составляет 288 ммоль/л, а "осмотический разрыв" — 38 ммоль/л, что говорит о наличии в крови какого-то другого осмотически активного вещества (веществ). Столь высокая концентрация молочной кислоты при молочнокислом ацидозе была бы исключением. Это осмотически активное вещество могло быть этанолом (хотя ацидоз при отравлениях этанолом обычно носит характер кетоацидоза) или каким-либо другим спиртом. Ключ к постановке диагноза дает низкая концентрация кальция. Сочетание тяжелого ацидоза и гипокальциемии характерно для отравления этиленгликолем. Это вещество в организме превращается в различные органические кислоты, в том числе в щавелевую кислоту, которая связывается с кальцием с образованием нерастворимого оксалата кальция. Последний осаждает-

ся в тканях, почечных канальцах и моче, что может привести к развитию почечной недостаточности.

Отравления этиленгликолем лечат с помощью конкурентных ингибиторов алкогольдегидрогеназы, которые блокируют его метаболическое превращение в токсические продукты. Раньше с этой целью использовали этанол, в настоящее время предпочтение отдается 4-метилпиразолу. Проводится также коррекция ацидоза и гипокальциемии, в тяжелых случаях требуется проведение гемодиализа.

Скрининг на наличие препаратов в организме

Ранее указывалось, что если для токсина не существует специфического антидота, то точное знание его концентрации в плазме не имеет принципиального значения для лечения пациента. Тем не менее количественное, а не только качественное определение токсического агента может потребоваться. Если пациент доставлен в больницу без сознания и причины его состояния сразу неясны, то идентификация химического вещества может помочь исключить другие возможные причины, а также обратить внимание на вероятные специфические осложнения и наметить подходы к лечению, например решить вопрос о необходимости использования гемофильтрации или диализа для выведения препарата из организма.

Скрининг на наличие в крови лекарственных препаратов необходим также при подозрении на смерть мозга. Симптомы, характерные для гибели мозга, могут быть обусловлены препаратами, подавляющими функцию ЦНС, и абсолютно необходимо исключить эту возможность перед тем, как поставить диагноз истинной гибели мозга.

При подозрении на убийство обнаружение любого токсичного вещества в организме может сыграть исключительно важную роль, поэтому исследование должно проводиться специально обученным персоналом, чье заключение может быть признано в суде, если они будут вызваны в качестве свидетелей.

Невозможно обеспечить все лаборатории средствами, необходимыми для скрининга на все возможные яды. В Великобритании существует сеть консультативных токсикологических лабораторий, дающих рекомендации и предоставляющих аналитические услуги при отравлении. Также нередко

более рационально проводить весь скрининг на наркотические препараты в специализированных лабораториях. Взятие проб для скрининга на наркотики должно производиться после консультации с ближайшей лабораторией. Такой скрининг может оказаться необходим по медико-юридическим основаниям, а также для выявления вида препарата, который употребил пациент, что важно при последующем выписывании ему лекарственных средств. Кроме того, скрининг проводится для контроля употребления наркотиков при лечении наркотической зависимости.

Моча в целом более полезна для скрининговых исследований, чем кровь, поскольку многие вещества и их метаболиты быстро удаляются из крови, но в высоких концентрациях присутствуют в моче. Образцы мочи и крови, содержимое желудка и любые таблетки или вещества, которые могли быть проглочены, необходимо собрать, тщательно промаркировать и, если анализ не будет проводиться немедленно, поместить в холодильник или подвергнуть глубокой заморозке.

Порядок и характер использования лекарственных препаратов, психотропных и наркотических средств постоянно меняются. Поэтому лаборатории должны постоянно пересматривать имеющийся в их распоряжении набор тестов, чтобы в любой ситуации они могли оказать соответствующие аналитические услуги.

Заклучение

Знание концентрации лекарственного препарата в плазме крови может быть очень полезным для принятия решения о назначаемой дозе. Особое значение это имеет в тех случаях, когда терапевтический индекс препарата низок (т. е. диапазон концентраций в плазме, в котором наблюдается максимальный терапевтический эффект, лишь немного ниже концентрации, при которой проявляется токсический эффект) и когда трудно оценить действие препарата клинически. Для рационального использования величин концентраций препарата в вышеуказанных целях должны существовать предсказуемые и определяемые взаимосвязи между концентрацией препарата и его эффектом. Однако для многих лекарственных препаратов мониторинг их концентраций не является необходимым, например в тех случаях, когда эффект может быть оценен клинически, или по совокупности клинических и лабораторных данных, или когда малотоксичный

препарат гарантированно оказывает необходимое лечебное действие при назначении его в стандартных дозах. Мониторинг также не имеет значения, когда эффект препарата обусловлен действием его метаболита, за исключением тех случаев, в которых может быть измерена концентрация метаболита.

Мониторинг фенитоина, лития, дигоксина, аминогликозидных антибиотиков, аминофиллина и циклоспорина А — широко используемый лабораторный метод. Мониторинг может применяться в отношении некоторых антиаритмических препаратов и других противосудорожных средств (кроме фенитоина), но, так как его целесообразность до сих пор окончательно не определена, результаты должны интерпретироваться с осторожностью.

Определение концентраций химических веществ в жидкостях организма имеет значение при лечении передозировок лекарственных препаратов и отравлений. Лечение многих форм передозировок лекарств и отравлений является в основном консервативным, из-за чего идентификация отравляющего вещества не оказывает большого непосредственного влияния на ход лечения. Однако измерение концентраций может быть очень полезным при лечении отравлений ядами, для которых существуют специфические антидоты, или в случаях, когда могут быть предприняты меры по усилению их экскреции. Так, решение о лечении передозировки парацетамола *N*-ацетилцистеином основывается на вероятности развития у больного печеночной недостаточности, которую можно

предсказать, исходя из концентрации парацетамола в плазме (при условии, что известно время приема парацетамола). При передозировке салицилатов, хотя специфического антидота не существует, выведение препарата может быть ускорено путем алкализации мочи. При этом знание концентрации препарата в плазме позволяет определить, когда к данному методу следует прибегнуть.

Существуют также специфические меры для увеличения скорости выведения из организма свинца и железа, и концентрации этих веществ в плазме (железо) или в крови (свинец) помогают решить, необходимо ли использовать эти меры. На некоторых промышленных предприятиях воздействие свинцом является профессиональной вредностью, и измерение либо концентрации свинца в крови, либо концентрации протопорфирина в эритроцитах может использоваться для выявления лиц, подвергающихся его избыточному воздействию.

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

Введение

Для нормального роста, развития и сохранения здоровья необходимо поступление в организм достаточного количества питательных веществ. Эти вещества включают белки, являющиеся источником аминокислот, субстраты энергии (углеводы и жиры), неорганические соли, витамины и другие необходимые организму компоненты питания, такие как эссенциальные жирные кислоты. Суточная потребность в питательных веществах определяется многими факторами, в том числе полом, возрастом, уровнем физической активности и наличием различных заболеваний. Если потребности не удовлетворяются, то у человека возникает риск развития клинического синдрома дефицита того или иного питательного вещества.

Избыточный прием питательных веществ также может быть вреден для организма. Ожирение широко распространено в развитых странах и связано с приемом субстратов энергии в количествах, превышающих потребности организма. Существует множество доказательств взаимосвязи между некоторыми распространенными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертония и некоторые формы рака, и относительным избытком или недостаточностью одного или нескольких компонентов диеты.

В этой главе представлены некоторые специфические синдромы недостаточности питательных веществ с акцентом на роль лаборатории в диагностике и лечении этих состояний. Описывается также роль лаборатории в ведении пациентов, имеющих синдром общей недостаточности питания или риск его развития. Дополнительное питание может даваться таким пациентам энтерально (т. е. через пищеварительный тракт — либо через рот, либо через зонд) или парентерально (внутри-

венно, минуя желудочно-кишечный тракт). Для проведения такого лечения необходимо тесное взаимодействие клинициста и сотрудников лаборатории.

Дефициты витаминов

Состояния, связанные с дефицитом витаминов, могут быть результатом:

- недостаточного приема (при нормальных потребностях);
- нарушения всасывания;
- нарушения метаболизма (если метаболизм необходим для осуществления витамином его функции);
- повышения потребности;
- увеличения потерь.

Биохимические функции большинства витаминов хорошо изучены, но синдромы дефицита витаминов, хотя и могут быть связаны с их известной функцией (например, остеопороз при дефиците витамина D), но не всегда (болезнь бери-бери и энцефалопатия Вернике при дефиците тиамина). Недостаточность отдельных витаминов сопровождается специфическими клиническими проявлениями. При общей недостаточности питания могут иметь место множественные дефициты витаминов, что приводит к развитию сложной клинической картины.

Классические синдромы дефицитов витаминов являются конечным результатом процесса, при котором недостаток витамина сначала ведет к мобилизации запасов, затем истощению тканевых депо, биохимическим нарушениям (субклинический дефицит) и, наконец, к клинически выраженной истинной недостаточности. Витамины выполняют свои функции, главным образом, внутри клеток, и их концентрации в плазме не

всегда отражают внутриклеточные концентрации, а следовательно, и их функциональную доступность.

Из этого следует, что концентрации витаминов в плазме могут быть недостаточно надежными показателями содержания витаминов в организме. При дефицитных состояниях концентрации витаминов в плазме обычно снижаются раньше, чем в тканях. Тем не менее, если витамин назначается пациенту с недостаточностью этого витамина, повышение концентрации в плазме до нормальных значений необязательно отражает адекватное восполнение его дефицита.

На практике выбор наилучшего способа оценки витаминного статуса организма зависит от того, недостаточность какого витамина подозревается. Приведенные ниже примеры иллюстрируют спектр методик, которые могут применяться для диагностики дефицита витаминов.

Водорастворимые витамины

Витамин В₁ (тиамин)

Тиамин пиродифосфат является кофактором в процессах превращения пирувата и 2-оксоглутарата в ацетил-КоА и сукцинил-КоА, соответственно, и в реакции пентозофосфатного шунта, катализируемой ферментом транскетолазой. В организме содержится всего около 30 суточных потребностей этого витамина. Субклинический дефицит тиамин может проявиться у пациентов с общей недостаточностью питания при внутривенном введении глюкозы, поскольку глюкоза увеличивает метаболическую потребность в этом витамине.

Дефицит витамина В₁ вызывает болезнь бери-бери; одним из ее проявлений является энцефалопатия Вернике, характеризующаяся потерей памяти и нистагмом и встречающаяся в Великобритании преимущественно у хронических алкоголиков, чей рацион беден.

Другие признаки дефицита тиамин включают периферическую нейропатию, мышечную слабость, деменцию и сердечную недостаточность. Энцефалопатия Вернике быстро купируется тиамин, и поскольку это лекарство является дешевым и нетоксичным, ответ на терапию может использоваться для постановки диагноза. Лабораторные тесты на недостаточность тиамин редко бывают необходимы.

История болезни 20.1

Пожилая женщина, проживающая в доме для престарелых, обратилась к врачу с жалобами на трудности при ходьбе, парестезии и онемение в ногах. Физикальные данные соответствовали периферической нейропатии. Было высказано предположение, что лица, проживающие в доме для престарелых, не получают полноценного питания, и врач перед тем, как назначить пациентке витамины, взял кровь на анализ для определения активности транскетолазы.

Лабораторные данные

Активность транскетолазы эритроцитов:
 без добавления тиамин пиродифосфата
 2,0 ммоль/ч/10⁹ эритроцитов
 с добавлением тиамин пиродифосфата
 2,4 ммоль/ч/10⁹ эритроцитов

Комментарии

Выраженность симптомов у пациентки несколько уменьшилась после назначения витамин. Активность транскетолазы (определяемая по уменьшению концентрации субстрата по мере его превращения) была на нижней границе нормы и возросла на 20 % в присутствии тиамин пиродифосфата. Эти данные соответствуют недостаточности тиамин легкой степени; увеличение менее чем на 14 % считается нормальным, а более чем на 25 % служит четким признаком недостаточности витамин. Периферическая нейропатия часто встречается в клинической практике; дефицит тиамин — лишь одна из многих возможных причин.

Аналогичная методика может использоваться для оценки рибофлавинового статуса (путем определения фермента глутатионредуктазы в эритроцитах с добавлением и без добавления витамин) и содержания пиридоксина (с использованием аланин-или аспараттрансаминазы эритроцитов). Дефицит каждого из этих витамин (проявляющийся преимущественно ангулярным стоматитом, хейлозом и дерматитом) в развитых странах встречается редко, но иногда может наблюдаться у алкоголиков и лиц с общей недостаточностью питания.

Однако может потребоваться формально документировать дефицит витамин для диетологического исследования. Один метод заключается в назначении нагрузки глюкозой и измерении концентрации в плазме пирувата. При дефиците тиамин наблюдается ее резкое повышение, поскольку дан-

ный витамин является кофактором реакции превращения пирувата в ацетил-КоА. Однако наиболее чувствительным методом, способным выявить субклинический дефицит, является определение активности транскетолазы в гемолизате эритроцитов, причем активность определяется с добавлением и без добавления в реакционную смесь тиамина пирофосфата. Активность фермента при субклиническом дефиците может быть нормальной, но она увеличивается при добавлении кофермента. Если недостаточность фермента клинически очевидна, базальная активность фермента будет низкой.

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота является предшественником никотинамида. Последний представляет собой *компонент* коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), играющих ключевую роль в процессах гликолиза и окислительного фосфорилирования.

Часть потребности организма в никотиновой кислоте удовлетворяется за счет эндогенного синтеза из триптофана. Синдром дефицита, пеллагра, *может быть вызван* либо недостаточным поступлением никотиновой кислоты с пищей, либо снижением ее синтеза. Последнее может наблюдаться при карциноидном синдроме, при котором происходит усиление превращения триптофана в гидроксииндолы, в результате чего меньшее количество триптофана становится доступным для синтеза никотиновой кислоты; и при болезни Хартнупа, редком наследственном нарушении эпителиального транспорта нейтральных аминокислот, при котором уменьшается всасывание триптофана в кишечнике.

Содержание никотиновой кислоты в организме можно оценить либо путем микробиологического анализа витамина в плазме, либо с помощью определения ее метаболитов в моче.

Фолиевая кислота

Производное фолиевой кислоты необходимо для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований (а следовательно, для синтеза нуклеиновых кислот). Дефицит фолиевой кислоты наблюдается относительно часто; наиболее распространенное его проявление — макроцитарная анемия. Содержание этого витамина в настоящее время определяется обычно в гематологических отделениях с помощью иммунологического анализа, в прошлом для этого

применялись микробиологические методы. Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах отражает содержание фолата в организме более точно, чем концентрация ее в плазме.

Тесты, включающие химическое определение формиминоглутамата, промежуточного продукта распада гистидина, для дальнейшего метаболизма которого необходим тетрагидрофолат, к настоящему времени устарели.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ представляет собой несколько близкородственных веществ, называемых кобаламинами, которые необходимы для синтеза нуклеиновых кислот. Дефицит витамина приводит к развитию мегалобластической анемии и в тяжелых случаях — к подострой смешанной дегенерации спинного мозга.

Недостаток этого витамина в рационе наблюдается только у строгих вегетарианцев (веганов); в печени хранятся значительные запасы витамина, поэтому его дефицит обычно не развивается даже при выраженных нарушениях всасывания в кишечнике (только в тех случаях, когда эти нарушения сохраняются *очень длительное время*). Дефицит витамина В₁₂ наиболее часто наблюдается при пернициозной анемии. Последняя является аутоиммунным заболеванием, при котором в большинстве случаев имеет место дефицит внутреннего фактора, необходимого для всасывания витамина в кишечнике.

Витамин В₁₂ определяется в плазме с помощью иммунологического метода, обычно анализ этот выполняется в отделениях гематологии. Тесты для оценки всасывания витамина В₁₂ приведены в гл. 6.

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Аскорбиновая кислота необходима для гидроксилирования пролиновых остатков в коллагене, а следовательно, и для поддержания нормальной структуры и функции этого белка. Аскорбиновая кислота удерживает железо гидроксилующего фермента в восстановленном (Fe²⁺) состоянии, т. е. выступает в роли антиоксиданта. Она также облегчает всасывание в кишечнике поступающего с пищей негеминового железа, поддерживая его в Fe²⁺-состоянии. Субклиническая недостаточность аскорбиновой кислоты часто наблюдается у пожилых, не выходящих из дому людей. Концентрация аскорбата в плазме зависит от недавнего поступления его

с пищей и не является достоверным показателем состояния тканевых запасов витамина. Последние могут быть с большей степенью достоверности оценены путем определения содержания аскорбата в лейкоцитах. На практике необходимость в таком исследовании возникает редко, поскольку аскорбиновая кислота — дешевое и нетоксичное вещество, и наиболее простым способом подтверждения дефицита витамина С является пробная терапия.

История болезни 20.2

Вдова, 80 лет, на вид неухоженная и неопрятная, была госпитализирована с диагнозом бронхопневмонии. Она живет одна, но имеет нескольких кошек, и сосед, вызвавший врача, сообщил, что большую часть своей пенсии женщина тратит на кошек. При осмотре определялись распространенные перифолликулярные геморрагии; был поставлен диагноз цинги. Пациентке была назначена аскорбиновая кислота (11 мг/кг массы тела в день), и у нее определяли экскрецию аскорбата с мочой. Некоторое повышение экскреции относительно очень низкого исходного уровня было отмечено только после восьми дней лечения.

Комментарии

У человека с нормальными тканевыми запасами аскорбата этот витамин при приеме в количествах, превышающих потребности организма, быстро выводится с мочой. У пациента с дефицитом аскорбиновой кислоты витамин задерживается до восполнения тканевых запасов; при тяжелой недостаточности для этого может потребоваться больше недели. Следует отметить, что данный тест подтверждает диагноз только ретроспективно.

Жирорастворимые витамины

Витамин А

Этот витамин является составным компонентом пигмента сетчатки родопсина. Он необходим также для нормального синтеза мукополисахаридов и роста эпителиальной ткани. Легкая его недостаточность вызывает ночную слепоту, а в более тяжелых случаях в глазу происходят дегенеративные изменения, которые могут привести к полной потере зрения. Нормальная печень содержит большие за-

пасы витамина, и его недостаточность редко встречается в экономически развитых странах. Во многих регионах мира, однако, дефицит витамина А является распространенной причиной слепоты.

Витамин А содержится в пище и может также синтезироваться в организме из пищевых каротинов. Его концентрацию можно определить в плазме, в которой он транспортируется в связанной с преальбумином и специфическим ретинолсвязывающим глобулином форме. Низкая концентрация связывающего белка может вызвать понижение концентрации витамина А в плазме и нарушение его доставки к тканям, даже при достаточных запасах в печени. Определение содержания витамина А в организме редко бывает необходимо в клинической практике, поскольку недостаточность его у жителей западных стран наблюдается нечасто. В областях, эндемичных по дефициту витамина А, диагноз обычно легко ставится на основании клинических проявлений, а технические средства для проведения необходимых исследований часто недоступны.

Витамин D

Витамин D образуется в организме в результате эндогенного синтеза, происходящего в коже при воздействии ультрафиолетового излучения на 7-дегидрохолестерол с образованием холекальциферола (витамин D₃). С пищей в организм поступает, главным образом, витамин D₂ (эргокальциферол); единственными значимыми источниками его являются рыба и некоторые маргарины, искусственно обогащенные витамином D. Витамины D₂ и D₃ подвергаются в организме аналогичным метаболическим превращениям и оказывают одинаковое физиологическое действие. Поэтому термины “холекальциферол” и “витамин D” часто используются для обозначения обеих форм витамина.

У большинства людей основным источником витамина D является эндогенный синтез. Пищевая недостаточность витамина D наблюдается в основном у лиц, имеющих одновременно и снижение его эндогенного синтеза, таких как пожилые, не выходящие из дома люди. Она наблюдается также у эмигрантов из Индии, в особенности у женщин, у которых влияние недостаточного поступления витамина с пищей может усиливаться уменьшенным воздействием солнечного света из-за их традиционной одежды. Грудное молоко содержит относительно мало витамина D, и потому у малень-

ких детей существует риск развития его дефицита, особенно у недоношенных (витамин транспортируется через плаценту в основном в последнем триместре беременности) и у тех, чьи матери имеют недостаток витамина D.

Холекальциферол обладает небольшой физиологической активностью. Сначала он гидроксилируется в печени с образованием 25-гидрокси-холекальциферола (25-ГХК, кальцидиол), а затем в почках с образованием 1,25-дигидрохолекальциферола (1,25-ДГХК, кальцитриол). Эти продукты поступают в кровоток и транспортируются в связанном со специфическим белком состоянии. Кальцитриол является гормоном, необходимым для поддержания гомеостаза кальция; его действие и контроль образования описаны в гл. 12.

Состояние витамина D в организме может быть оценено в лаборатории путем измерения концентрации в плазме кальцидиола, основного циркулирующего метаболита. Концентрация подвержена сезонным колебаниям, летом она выше, чем зимой.

Уменьшение синтеза или поступления витамина D с пищей вызывает рахит у детей и остеопению у взрослых. Другими причинами этих состояний могут быть нарушения метаболизма холекальциферола и мальабсорбция. Клиническая биохимия рахита и остеопении подробно описана в гл. 15.

Витамин К

Витамин К необходим для γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в факторах коагуляции II (протромбин), VII, IX и X. Этот процесс обеспечивает физиологическую активность данных факторов свертывания крови, создавая условия для связывания кальция с белками. Дефицит витамина К приводит к увеличению протромбинового времени — функционального показателя активности факторов коагуляции. Так как эти факторы синтезируются в печени, протромбиновое время служит также показателем функции печени. Наиболее часто этот показатель используется для контроля за состоянием пациентов, получающих антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К, например варфарином.

Витамин Е

Витамин Е (токоферол) является важным антиоксидантом, в особенности в клеточных мембранах,

защищая остатки ненасыщенных жирных кислот от действия свободных радикалов. Клинический дефицит витамина может развиваться при тяжелых нарушениях всасывания, в особенности у маленьких детей. Проявления включают гемолитическую анемию и неврологические нарушения.

Витамины как лекарства

В дополнение к давно признанной роли витаминов как обязательных микронутриентов есть данные, что прием некоторых витаминов в дозах, значительно превышающих физиологические, может сопровождаться положительным эффектом. Например, потребление в высоких дозах препаратов фолиевой кислоты в ранние сроки беременности уменьшает, хотя и не устраняет полностью, риск возникновения у плода дефектов ткани мозга. Интересны сведения, что витамин Е — антиоксидант — снижает частоту развития ИБС, хотя окончательное мнение по этому вопросу еще не сформировано. Проводятся также интенсивные исследования возможных положительных эффектов других соединений, обладающих сходным механизмом действия, — витамина С, селена, β -каротина и пищевых флавоноидов, по предотвращению возникновения различных заболеваний. Однако установлено, что даже водорастворимые витамины (избыток которых выводится с мочой) могут быть опасны. Так, пиридоксин, назначаемый для профилактики предменструального напряжения, при приеме в избыточном количестве дает нейротоксические эффекты.

Определенные витамины применяются в высоких дозах при некоторых наследственных метаболических заболеваниях (см. гл.15).

Микроэлементы

Для поддержания здоровья в состав рациона должно входить не только достаточное количество белков, энергетических субстратов и витаминов, но также различные неорганические соли и микроэлементы. Микроэлементы в организме, по определению, присутствуют в концентрациях, меньших чем 100 частей на миллион (ppm); они представлены в табл. 20-1. Потребность в каждом из них не превышает миллиграмма в день, а потребность в некоторых измеряется в микрограммах. Поэтому содержание этих микроэлементов в организме определить трудно.

Таблица 20-1. Микроэлементы в организме человека

Элемент	Функция
Хром	Дефицит вызывает непереносимость глюкозы
Кобальт	Входит в состав витамина В ₁₂
Медь	Кофактор цитохромоксидазы
Фтор ¹	Присутствует в костях и зубах
Йод	Входит в состав гормонов щитовидной железы
Железо	Входит в состав гема
Марганец	Кофактор нескольких ферментов
Молибден	Кофактор ксантинооксидазы
Селен	Кофактор глутатионпероксидазы
Кремний ¹	Присутствует в хряще
Олово ¹	?
Цинк	Кофактор многих ферментов

¹ Элементы, которые присутствуют в организме, но их значение неизвестно.

Дефицит микроэлементов

Недостаточность микроэлементов может развиваться по тем же основным причинам, что и дефицит витаминов.

Наиболее распространенным является дефицит железа; он часто наблюдается и в экономически развитых странах, в особенности у женщин репродуктивного возраста. Дефицит йода вызывает возникновение зоба и, в тяжелых случаях, гипотиреоз; в настоящее время он редко встречается в развитых странах, но по-прежнему распространен в некоторых регионах мира. Дефициты других микроэлементов наблюдаются редко, за исключением некоторых особых обстоятельств. К ним относятся тяжелая недостаточность питания, искусственное кормление (особенно длительное), недоношенность и наличие избыточных потерь микроэлементов организмом (например наружные кишечные свищи или тяжелая диарея). В этих ситуациях могут развиваться множественные дефициты, что приводит к неоднозначной клинической симптоматике и затрудняет постановку диагноза.

Лабораторные исследования

К сожалению, оценка содержания в организме микроэлементов лабораторными методами затруднена, поскольку для ее проведения необходимо специ-

альное оборудование и значительный опыт лабораторных работников. Измерения обычно выполняются в плазме, но они недостаточно точно отражают концентрацию микроэлементов в их местах действия (обычно внутри клеток). Хотя низкая концентрация в плазме необязательно указывает на недостаток микроэлемента в тканях, тканевой дефицит обычно сопровождается низкой концентрацией микроэлемента в плазме, при обнаружении которой рационально назначить соответствующую заместительную терапию. Следует помнить о группах пациентов с повышенным риском развития недостаточности микроэлементов и предпринимать соответствующие меры профилактики синдрома дефицита.

Цинк

Цинк играет в организме особую роль. Он необходим для функционирования многих ферментов, в том числе участвующих в синтезе нуклеиновых кислот и белков. Клинические проявления дефицита цинка включают дерматит и замедленное заживление ран; однако данных, свидетельствующих, что дополнительное назначение цинка пациентам, страдающим его дефицитом, ускоряет заживление ран, в настоящее время не существует. Дефицит цинка является хорошо известным потенциальным осложнением искусственного (в особенности парентерального) питания, если цинк не назначается дополнительно. При катаболических состояниях (после травмы или обширного оперативного вмешательства) наблюдаются потери большого количества цинка с мочой, и существует риск развития его дефицита. Тяжелая недостаточность цинка имеет место при энтеропатическом акродерматите, характеризующемся дефектом всасывания цинка в кишечнике.

Концентрации цинка в плазме следует интерпретировать с осторожностью; проба крови должна браться натощак, поскольку концентрация цинка после еды может снижаться на 20 %. Низкие концентрации могут наблюдаться не только при дефиците цинка, но и при злокачественных болезнях и хронических заболеваниях печени, клинические проявления дефицита цинка в тканях при этом отсутствуют. Концентрация цинка в плазме снижается при острофазовых реакциях в результате захвата цинка печенью. Кроме того, поскольку цинк интенсивно связывается с альбумином, концентрация цинка в плазме должна оцениваться в сопоставлении с концентрацией альбумина.

Медь

Медь также необходима для функционирования некоторых ферментов, в частности цитохромоксидазы и супероксиддисмутазы. В крови 80–90 % меди связано с церулоплазмином. Дефицит меди наблюдается редко и проявляется анемией и лейкопенией. Болезнь Вильсона, характеризующаяся избыточным отложением меди в тканях, описывается в гл. 5.

Селен

Селен входит в состав простетической группы глутатионпероксидазы, которая, вместе с токоферолом (витамином E), является частью антиоксидантной системы, защищающей клеточные мембраны и другие уязвимые структуры от оксидантного действия свободных радикалов. Высокоактивные свободнорадикальные формы могут образовываться, например, в результате активации фагоцитирующих клеток или воздействия ионизирующего излучения. Дефицит селена обычно возникает только в результате снижения его поступления в организм (является эндемичным заболеванием в некоторых областях Китая с низким содержанием селена в почве) и описан у пациентов, в течение длительного времени получавших парентеральное питание. Наиболее значимое клиническое проявление — миопатия (в особенности кардиомиопатия). Концентрация селена может быть определена в плазме, но определение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах более точно отражает содержание селена в тканях.

Обеспечение нутриционной поддержки

Пациентам, у которых имеется или существует риск возникновения питательного дефицита, требуется нутриционная поддержка. В случае специфического дефицита, например витамина D, его можно устранить введением препаратов витамина D в рацион. Общая недостаточность питания, связанная, как правило, с неадекватно низким потреблением белка, энергетических субстратов и микро-нутриентов (витаминов и минеральных веществ), требует уже полной нутриционной поддержки. Ее можно проводить энтерально (через желудочно-кишечный тракт), однако у пациентов с кишечной недостаточностью необходимо осуществлять парентеральное (внутривенное) питание.

Недостаточность питания повышает заболеваемость и смертность у пациентов, находящихся на госпитальном лечении, что относительно часто наблюдается до настоящего времени. Определение упитанности (питательного статуса) должно быть обычным элементом любого медицинского осмотра, как и питательная поддержка всем больным, которые не в состоянии есть нормально.

Все формы питательной поддержки требуют тесного взаимодействия между сотрудниками биохимической лаборатории и лечащими врачами. Данные лабораторных исследований важны для принятия решения о начале нутриционной поддержки, а также для определения текущих потребностей больного и контроля за правильностью проведения процедуры дополнительной пищевой поддержки, в том числе с целью предотвращения развития метаболических нарушений. В группу, осуществляющую мероприятия нутриционной поддержки, входят разные специалисты: врач-клиницист, фармаколог, диетолог, сестра-диетолог (нутриционист), лаборант. Такая группа может работать как с амбулаторными больными, так и с находящимися на лечении в госпитале.

Оценка пищевого статуса

При проведении оценки пищевого статуса используются различные методы, включая анализ потребления пищи, антропометрическое обследование (масса тела, рост, толщина подкожно-жировой ткани, длина окружности плеча), функциональные пробы (сила сжатия кисти), лабораторные исследования, особенно содержание белков плазмы крови.

Диагноз тяжелой недостаточности питания не требует проведения лабораторного обследования, поскольку он очевиден клинически. Также нет необходимости проведения обследования пациентов из групп повышенного риска, например перенесших обширную резекцию тонкого кишечника. Признаком недостаточности питания обычно считается концентрация белка плазмы крови ниже 30 г/л. Однако концентрация альбумина в плазме меняется при многих патологических процессах и не может рассматриваться как специфический и чувствительный показатель. При обычном голодании концентрация альбумина в плазме может несколько недель оставаться в пределах нормальных величин (снижение синтеза белка сопровождается уменьшением скорости катаболизма), в отличие от сепсиса или гиперкатаболизма, когда она снижается очень быстро за счет усиленного разрушения

белков и их перераспределения из сосудистого компартмента. Использование в качестве маркеров других белков плазмы (трансферрина, ретинолсвязывающего белка) не имеет преимуществ перед определением альбумина. Более того, даже применение нескольких биохимических показателей и антропометрических данных не имеет преимуществ перед тщательно проведенным клиническим обследованием пациента с целью определения необходимости осуществления нутриционной поддержки.

Технология общего питательного обеспечения

Энтеральное питание, как правило, более безопасно, дешевле и удобнее для пациента, чем парентеральное. Оно более физиологично, поскольку нутриенты попадают в порталное кровообращение, а не непосредственно в системное кровообращение, что важно для поддержания барьерной функции желудочно-кишечного тракта и предотвращения попадания бактерий из кишечника в систему циркуляции крови. А пациентов неспособных к приему пищи через рот (утрата функции глотания в результате инсульта или неврологического заболевания) потребности в жидкости могут быть возмещены ее введением через назогастральный зонд или, когда желательна энтеральная поступление пищи, через гастро- или еюностому. Последние накладываются на срок от нескольких дней до недель.

Если у пациента питательные потребности не могут быть удовлетворены полностью энтеральным способом введения, осуществляют парентеральное питание. Так, больным с кишечной недостаточностью требуется проведение полного парентерального питания (ППП), при котором внутривенно вводят все требуемое количество аминокислот, глюкозы, жиров, витаминов и минеральных веществ.

Причины кишечной недостаточности рассмотрены в гл. 6. Если пациент имеет нормальный питательный статус, кратковременная утрата функции кишечника, например после полостной операции, не считается показанием для проведения ППП. Но, как правило, питательная поддержка должна проводиться в тех случаях, когда пациент не способен нормально принимать пищу в течение более чем пяти дней. Предоперационная нутриционная поддержка проводится больным с пониженным пищевым статусом (например, при опухолях пищевода) на протяжении 8–10 дней, но только при условии, что она улучшит исход операции. Больным с необратимой утратой функции кишеч-

ника осуществляют пожизненную нутриционную поддержку, которую начинают в стационаре и продолжают в амбулаторных условиях.

Парентеральное питание

При ППП все необходимые человеку компоненты питания собраны в одном стерильном контейнере и вводятся с постоянной скоростью, желательна с помощью инфузора. Из-за высокой осмоляльности питательной смеси, в которой содержится в большой концентрации глюкоза — основной энергетический субстрат, она действует раздражающе на эндотелий сосудов. Поэтому обычно такие смеси вводят через специальный венозный катетер в центральной вене, что обеспечивает быстрое разведение смеси значительным объемом крови. Данная технология используется преимущественно при длительно проводимом ППП, а при коротких курсах допустимо задействовать периферические вены, особенно при применении жировой эмульсии, которая изосмотична плазме крови. Введение осуществляют в течение 24 ч, хотя если эту манипуляцию осуществлять за более короткие периоды, то повышается двигательная активность пациента. При проведении ППП в домашних условиях для этого используют ночное время. Важно помнить, что тогда надо постепенно уменьшать скорость введения смеси в последний час, чтобы не развилась возвратная гипогликемия (гипогликемия отдачи) (см. ниже).

Оценка питательных потребностей пациента должна быть строго индивидуализирована. Энергетические потребности определяют по уравнению Гарриса–Бенедикта, принимая во внимание такие факторы, как двигательную активность человека, наличие высокой температуры тела, скорость катаболических процессов (они повышают энергетические потребности). На практике это удается сделать правильно. Энергетический компонент смеси — это глюкоза и жиры (содержат также незаменимые жирные кислоты). Потребности в азоте возмещаются эссенциальными и другими 1-аминокислотами: базовые потребности составляют обычно 0,15 г/кг массы тела, но часто этого оказывается достаточно для возмещения ранее существовавшего дефицита. Однако если при введении больших количеств аминокислот не удается устранить катаболическое состояние, то возникает опасность повышения содержания азота, который должен быть выведен почками, а это, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации мочевины в крови. Величины типичных потребностей в минеральных

Таблица 20-2. Состав для ежедневного парентерального питания человека массой тела 60 кг

Энергетический компонент	1800 ккал (1000 мл 20 % глюкозы, 500 мл 20 % жировой эмульсии)
Азот	12 г (в виде аминокислот)
Натрий	60–100 ммоль
Калий	60–100 ммоль
Кальций	5–10 ммоль
Магний	5–10 ммоль
Фосфор	30 ммоль
Вода (общий объем)	2,5 л

Потребности конкретного пациента определяются индивидуально на основе результатов клинического и лабораторных обследований. Натрий обычно вводят в виде натрия хлорида, калий — фосфата. Витамины и микроэлементы назначаются в стандартных количествах.

соединениях приведены в табл. 20-2, но они изменяются при действии многих факторов. Например, при объемной назогастральной аспирации, диарее или при наличии фистулы требуется увеличить поступление натрия, тогда как при заболеваниях печени или почечной недостаточности — уменьшить. Микронутриенты (микроэлементы) вводятся в составе коммерчески поставляемых “коктейлей”, содержащих их в нужном количестве, хотя иногда требуется дополнительное введение тиамина, цинка и др., в соответствии с потребностями пациента.

История болезни 20.3

30-летняя женщина, страдающая болезнью Крона, была доставлена в госпиталь с тяжелой диареей. В течение предыдущего месяца она похудела на 7 кг и при поступлении весила 36 кг. Были назначены лоперамид и преднизолон, установлен подключичный катетер для проведения парентерального питания. Начато стандартное ППП.

Лабораторные данные

	При поступлении	Через 24 ч ППП
Сыворотка крови:		
натрий	136 ммоль/л	132 ммоль/л
калий	42 ммоль/л	2,9 ммоль/л
фосфаты	0,9 ммоль/л	0,32 ммоль/л
креатинин	58 мкмоль/л	56 мкмоль/л
глюкоза	4,6 ммоль/л	9,2 ммоль/л

Комментарии

Снижение концентрации калия и фосфатов, несмотря на введение их в достаточном количестве (60 и 30 ммоль, соответственно) наблюдается нередко при начале ППП. Это обусловлено быстрым перераспределением данных ионов внутрь клеток, что частично стимулируется инсулином, который секретируется в ответ на перегрузку глюкозой, а последняя обусловлена полным восстановлением внутриклеточных высокоэнергетических соединений. При начале проведения ППП необходим обязательный круглосуточный биохимический мониторинг, для того чтобы контролировать его адекватность питания и избежать возникновения осложнений. У пациентов, имеющих кatabолическое состояние и получающих кортикостероиды, нередко формируется непереносимость глюкозы, что может потребовать введения инсулина с целью предотвращения гипергликемии. Обратите также внимание на близкую к пиковой границе нормы концентрацию креатинина, что свидетельствует о небольшой мышечной массе у пациентки.

Осложнения, возникающие при парентеральном питании, подразделяют на две группы — связанные с установленным катетером и метаболические. Первые включают в себя повреждения близлежащих структур, инфекции, венозный тромбоз и закупорку катетера. Тщательное соблюдение стерильности — обязательное условие при постановке катетера и при смене пакета с питанием. Метаболические осложнения приведены в табл. 20-3. Это гипо- и гиперкалиемия, гипергликемия и т. д. Гипогликемия отдачи возникает, когда введение питательной смеси прекращается резко. Умеренная гипонатриемия (концентрация натрия ниже 125–135 ммоль/л) наблюдается нередко у пациентов, находящихся на ППП.

Таблица 20-3. Метаболические осложнения при парентеральном питании¹

Гипергликемия
Гипокалиемия/гиперкалиемия
Гипонатриемия/гипернатриемия
Гипофосфатемия
Нарушение тестов функции печени
Ацидоз
Гипогликемия (эффект отдачи)

Длительное парентеральное питание
Метаболические заболевания костей
Дефицитные состояния

¹ Приведены в примерном порядке убывания их распространенности.

Как правило, она имеет несколько причин своего возникновения и не является показанием к увеличению содержания натрия в смеси. Снижение содержания натрия в крови подтверждается его низкой концентрацией в моче, при условии что функция почек нормальная. Ложная гипонатриемия (с. 36) отмечается при низком клиренсе липидов из плазмы крови. В этом случае плазма становится липемической: при нормальном удалении липидов плазма слегка опалесцирует. Для разрешения вопроса о причине гипонатриемии необходимо определить концентрацию триглицеридов в плазме. Иногда изменяются показатели функциональных проб печени, напоминая таковые при холестазах: определенный вклад вносит печеночный стеатоз вследствие образования избыточного количества макроэргических соединений, а также билиарный стаз. Это — обратимое состояние у взрослых, но иногда у детей, находящихся на ППП, происходит необратимое нарушение функции печени.

Лабораторный контроль

При осуществлении парентерального питания обязательно проводится клинический мониторинг, особенно таких показателей, как масса и температура тела, жидкостный статус. Частота выполнения лабораторных исследований зависит от заболевания пациента, а также требований, связанных с проведением ППП. Показатели, определяемые с помощью автоматических анализаторов, можно измерять чаще, чем обычно предписывают. Особенно тщательный контроль должен быть в первые дни ППП, тем бо-

Таблица 20-4. Частота проведения лабораторного контроля у пациентов, находящихся на парентеральном питании

Показатель (в плазме/в крови)	Частота
Натрий, калий, глюкоза, фосфат, мочевины, креатинин	Ежедневно
Функциональные печеночные тесты, кальций, альбумин	Дважды в неделю
Магний, общий анализ крови, индексы эритроцитов	Еженедельно
Цинк, медь	Дважды в месяц
Селен	Ежемесячно

Величины всех показателей, кроме меди и селена (при условии, что не было длительного дефицита питания), необходимо определить до начала проведения ППП. У пациентов с гипергликемией определение содержания глюкозы необходимо проводить чаще.

Если у больного имеется дефицит многих компонентов питания или его состояние нестабильно. У пациентов, находящихся в стабильном состоянии аналитический контроль можно проводить реже, а у амбулаторных больных — каждые 6–8 недель. Рекомендации по этому поводу даны в табл. 20-4.

При правильном режиме проведения ППП у пациентов, не имевших до этого дефицита питания, будет нейтральный азотистый баланс, а имевших дефицит — положительный. Концентрация белков плазмы крови чутко реагирует на азотистый статус, однако ее изменение нужно трактовать осторожно, поскольку многие факторы способны повлиять на этот показатель. У альбумина очень большой период полусуществования, и его содержание изменяется медленно при нормализации питания. Определение экскреции азота в суточной порции мочи с целью контроля баланса азота технически сложно. Большая часть азота выводится с мочой в форме мочевины, поэтому подсчет содержания мочевины (при условии, что функция почек у пациента стабильна) дает только весьма приблизительные сведения о величине экскреции азота (500 ммоль мочевины содержит 14 г азота). Однако доля азота, выводимого в форме мочевины, может значительно колебаться, и часть азота не будет учтена. Кроме того, существуют и другие источники потерь, например белок в моче или азот в составе секрета слизистых оболочек. На практике большинству пациентов ППП проводится не дольше 12–14 дней, поэтому точное определение у них азотистого баланса не требуется. При ППП, проводимом в течение длительного времени, используют антропометрические показатели, а поскольку количество выделяемого с мочой креатинина отражает величину мышечной массы, то этот показатель также можно использовать для характеристики азотистого баланса.

Иногда рекомендуют определять при ППП экскрецию натрия и калия, но опыт показывает, что значение данных показателей при практической работе невелико. Их необходимо оценивать, зная потребляемое количество и клиническое состояние пациента. Например, баланс калия отрицательный при катаболическом состоянии больного, но он становится положительным при переходе в анаболическое состояние.

Ожирение

В противоположность распространенному мнению, ожирение, определяемое как превышение индекса массы тела ($\text{масса тела} : \text{рост}^2$) величины 30 кг/м²,

при нормальной величине 20–25 кг/м², редко является следствием специфического эндокринного заболевания. В редких случаях из-за гипоталамических расстройств возникает гиперфагия, вследствие нарушения взаимодействия центров аппетита и насыщения. Даже пациенты с синдромом Кушинга, гипотиреозом и гипогонадизмом, которые склонны к избыточному весу, обычно не имеют ожирения.

Избыточный вес и ожирение считаются следствием потребления энергетических субстратов в неадекватно большом количестве, и на это влияют многие факторы — генетические, социально-экономические и поведенческие. Определение конкретных механизмов, ответственных за потребление пищи, позволит понять, как бороться с проблемой ожирения в тех случаях, когда диетическими методами ее решить не удастся.

У людей с ожирением, как правило, имеется умеренный стеатоз печени и незначительное нарушение печеночных тестов (особенно повышение активности аминотрансфераз). Кроме того, у них выявляется гиперурикемия, гиперлипидемия и низкая толерантность к глюкозе. Ожирение, особенно висцеральное или абдоминальное, — это главный фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа. При ожирении формируется резистентность к инсулину за счет неоднозначного и малопонятого механизма. Возможно, вследствие воздействия незатерифицированных жирных кислот, содержащихся в крови в высокой концентрации, на функцию β -клеток поджелудочной железы. Имеется тесная связь между резистентностью к инсулину, гипертриглицеридемией голодания (особенно по липопротеинам очень низкой плотности), низкой концентрацией в плазме холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальной гипертензией. Такое сочетание признаков называют "синдромом X", метаболическим синдромом и синдромом Ривенса. Его относят к главным факторам риска развития ИБС.

Заклучение

Нарушения питания могут быть связаны с недостатком или избытком питательных веществ. Синдромы дефицита включают состояния, связанные с недостатком одного питательного вещества, и общую недостаточность питания. Некоторые эссенциальные питательные вещества оказываются вредны при их избыточном поступлении в организм, а при потреблении человеком энергетичес-

ких субстратов в количестве, превышающем его потребности, развивается ожирение.

Для диагностики дефицитов водорастворимых витаминов разработаны специальные лабораторные методики, однако они редко применяются в клинической практике, за исключением определения фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Дефицит жирорастворимого витамина А в экономически развитых странах наблюдается редко, но дефицит витамина D, приводящий к развитию рахита и остеомаляции, встречается относительно часто, особенно у пожилых людей, недоношенных детей, пациентов с мальабсорбцией и представителей некоторых этнических групп. Диагноз может быть подтвержден низкой концентрацией 25-гидрохолькальциферола в плазме. Дефицит витамина К приводит к нарушениям свертывания крови с увеличением протромбинового времени; определение концентрации самого витамина в плазме для постановки диагноза гиповитаминоза не требуется.

Недостаточность минеральных веществ, необходимых организму в больших количествах (натрий, калий, кальций, магний), обычно может быть установлена на основании клинических данных и измерения их концентраций в плазме. Труднее диагностировать дефициты микроэлементов, таких как цинк, марганец и медь, поскольку их концентрации в плазме не отражают точно содержание этих элементов в организме.

Пациенты с общей недостаточностью питания имеют характерные, хотя и неспецифические, биохимические нарушения, например низкую концентрацию в плазме альбумина, трансферрина и некоторых других белков и снижение почечной экскреции креатинина. Могут также иметь место специфические дефициты витаминов и минеральных веществ. Такие пациенты нуждаются в дополнительном питании. По возможности, дополнительное питание должно быть энтеральным, т. е. осуществляться через желудочно-кишечный тракт либо путем добавок к рациону, либо через зонд. У пациентов с недостаточностью функции кишечника, однако, приходится использовать парентеральное питание. Оно заключается во внутривенном введении питательных веществ и является потенциально опасной процедурой. Существует риск развития метаболических осложнений, например гипергликемии, гипофосфатемии, гипо- или гиперкалиемии, но эти осложнения можно предотвратить путем частого мониторинга биохимических показателей. Для оценки азотного баланса и реакции больного на проводимое лечение также необходим биохимический и клинический мониторинг состояния пациента.

Люди старшего возраста

При обследовании и лечении пожилых людей как у врача, так и у клинического биохимика возникает ряд специфических проблем:

- необычный спектр заболеваний;
- необычные начало и симптоматика заболевания;
- снижение с возрастом всех функций организма;
- другие значения биохимических показателей считаются нормальными.

Многие заболевания встречаются чаще у пожилых людей, чем у лиц молодого возраста; примерами таких заболеваний, представляющих особый интерес для клинического биохимика, являются сахарный диабет (см. гл. 11), заболевание костей — болезнь Педжета (с. 276) и заболевания щитовидной железы (с. 176). Кроме того, симптомы заболевания у пожилых людей могут отличаться от типичных симптомов, наблюдающихся у более молодых пациентов. Так, инфаркт миокарда может проявляться спутанностью сознания, связанной с уменьшением мозгового кровотока, а не болями в грудной клетке; первым проявлением сахарного диабета может быть одно из его осложнений, например трофические язвы, а не полиурия и жажда. В историях болезни 21.1–21.4 приведены конкретные примеры таких ситуаций.

Функции некоторых органов с возрастом снижаются, и это снижение может усилиться даже при легких формах заболевания. С возрастом уменьшаются скорость клубочковой фильтрации, а также клиренс креатинина. Однако концентрация креатинина в плазме изменяется незначительно, так как его продукция по мере старения также падает, что связано с уменьшением мышечной массы и с меньшим употреблением в пищу мяса. Несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, функция почек остается достаточной для поддержания гомеостаза, но она может оказаться недостаточной для полного

выведения из организма лекарственного препарата или для сохранения гомеостаза в условиях дальнейшего снижения клубочковой фильтрации.

Пожилые люди, особенно если у них снижена двигательная активность или они проживают одни, могут иметь недостаточность питания. Кроме того, они гораздо чаще других категорий населения принимают лекарства, нередко много, которые могут вызывать вместо лечебного повреждающий эффект.

Значения биохимических показателей в норме

Возрастные изменения функций органов означают, что нормы биохимических показателей, установленные для здоровых взрослых, могут быть неприменимы для пожилых людей, хотя увеличение у них частоты многих заболеваний затрудняет получение данных, характерных для здоровых людей. В идеале лаборатории должны разрабатывать относительные нормативы биохимических показателей с учетом возраста пациентов для изменяющихся параметров (табл. 21-1), но на практике это делается не всегда.

Таблица 21-1. Вещества, концентрация которых изменяется с возрастом пациента

Холестерин	Прогрессивно увеличивается на протяжении взрослой жизни
Глюкоза	Увеличивается (толерантность к глюкозе с возрастом уменьшается)
Щелочная фосфатаза	Увеличивается
Мочевая кислота	Увеличивается
Общий белок	Уменьшается (легкое снижение, связанное, по-видимому, с уменьшением употребления в пищу белков)
Альбумин	Уменьшается (как и общий белок)

В качестве примера можно привести фермент щелочную фосфатазу. Распространенными причинами повышения ее активности в плазме у людей старшего возраста являются злокачественные новообразования с метастазами в кости или печень, остеомалация и болезнь Педжета. В Великобритании частота болезни Педжета у лиц старше 60 лет составляет более 5 %. Во многих случаях имеет место легкая форма заболевания, протекающая бессимптомно, и болезнь обнаруживается только при выявлении высокой активности щелочной фосфатазы в плазме, что нередко происходит при скрининговом биохимическом обследовании. Пациенты с бессимптомным течением болезни Педжета не нуждаются в лечении, но теоретически скрининговые программы оправдывают себя, только если при обнаружении патологических результатов анализов за пациентом устанавливается наблюдение. Насколько интенсивно может это наблюдение осуществляться, зависит от экономических факторов. Во многих лабораториях введено правило: при отсутствии клинических или других лабораторных доказательств заболевания активность щелочной фосфатазы, превышающая верхнюю границу нормы для молодых взрослых, не является основанием для проведения у пожилого пациента дальнейших исследований.

Скрининг

Увеличение распространенности многих заболеваний среди людей старшего возраста в некоторой степени оправдывает введение скрининговых программ. Если заболевание имеет высокую распространенность в популяции, прогностическая ценность положительного результата теста гораздо выше, чем при низкой распространенности заболевания (см. гл. 1). Скрининг может проводиться врачами общей практики, во время специализированных приемов для пациентов старше 60 лет, в геронтрических центрах или в период госпитализации. Набор биохимических тестов, составляющих часть такого скрининга (табл. 21-2), отражает спектр заболеваний, часто встречающихся в данной возрастной группе, некоторые из них упоминались выше. В этот набор входит концентрация калия в плазме, поскольку людям старшего возраста часто назначаются диуретики, которые, в зависимости от типа, могут вызывать либо гипокалиемию, либо гиперкалиемию. Следует помнить о возможном влиянии сопутствующих заболеваний на результаты тестов функции щитовидной железы. Результаты этих те-

Таблица 21-2. Биохимические тесты, используемые для скрининга у людей старшего возраста

Анализируемое вещество	Распространенные нарушения
Калий плазмы	Гипокалиемия (вызванная приемом диуретиков и слабительных) Гиперкалиемия (калийсберегающие диуретики при сниженной функции почек)
Креатинин плазмы	Увеличение (нарушение функции почек)
Кальций плазмы	Гиперкальциемия (гиперпаратиреоз)
Щелочная фосфатаза плазмы	Гипокальциемия (остеомалация) Увеличение (остеомалация, болезнь Педжета и злокачественные новообразования)
Глюкоза плазмы ¹	Увеличение (сахарный диабет)
ТТГ и сТ4 плазмы	Гипотиреоз и гипертиреоз
Скрытая кровь в кале	Карцинома толстого кишечника

¹ Глюкозурия как проявление возможного сахарного диабета у пожилых людей не относится к чувствительным признакам, потому что у молодых людей почечный порог по глюкозе ниже.

стов могут ошибочно наводить на мысль о заболевании щитовидной железы у пациента, страдающего каким-либо другим заболеванием (синдром "эутиреоза больных"), поэтому лучше избегать проведения тестов функции щитовидной железы на фоне сопутствующих заболеваний.

История болезни 21.1

Врач общей практики был вызван в дом для престарелых к мужчине, который ранее чувствовал себя хорошо. У пациента 2 ч назад, вскоре после завтрака, остро развилась одышка и появился кашель с пенистой белой мокротой.

Он жаловался также на головокружение, но отрицал боли в грудной клетке. При физикальном обследовании над всеми легочными полями выслушались рассеянные крепитирующие хрипы; артериальное давление 120/70 мм рт. ст., но при осмотре врача 2 мес назад — 150/90 мм рт. ст.

Пациенту было назначено мочегонное, давшее положительный эффект. На ЭКГ были выявлены изменения, соответствующие недавно перенесенному инфаркту миокарда. Врач взял кровь для опре-

деления активности креатинкиназы и был удивлен, когда из лаборатории сообщили, что результат нормальный.

Комментарии

Одышка, кашель и крепитации являются классическими признаками левожелудочковой недостаточности. Вероятной их причиной, как и причиной снижения артериального давления, был инфаркт миокарда; боли в грудной клетке присутствуют не всегда, в особенности у людей старшего возраста. Врач общей практики не должен был удивляться по поводу нормальной активности креатинкиназы, так как кровь была взята вскоре после предполагаемого инфаркта. Клинический биохимик посоветовал врачу сделать повторный анализ крови, который и был проведен спустя 26 ч после появления симптомов; активность креатинкиназы возросла до 280 МЕ/л.

История болезни 21.2

Пожилая женщина обратилась с жалобами на обострение застойной сердечной недостаточности. Она принимала дигоксин и тиазидный диуретик.

Лабораторные данные

Сыворотка: дигоксин (12 ч после предыдущей дозы)	3,2 ммоль/л
калий	3,0 ммоль/л
мочевина	11,2 ммоль/л
креатинин	160 мкмоль/л

Комментарии

Взаимодействия лекарств являются важной причиной ухудшения состояния здоровья, в особенности у пожилых людей. Усиление сердечной недостаточности у пациента, принимающего дигоксин, заставляет предполагать интоксикацию дигоксином. Концентрация дигоксина в сыворотке подтверждает такую возможность, а гипокалиемия еще более усиливает токсичность дигоксина; одной из причин гипокалиемии являются тиазидные диуретики. Повышение концентрации креатинина в сыворотке указывает на нарушение функции почек, что ведет к снижению экскреции дигоксина и его накоплению в плазме (см. также "История болезни 2.7").

Петлевые диуретики и слабительные средства, принимаемые в избыточном количестве, считаются частыми причинами гипокалиемий у стариков.

История болезни 21.3

Женщина, 70 лет, обратилась к врачу по поводу болезненной язвы на подошве левой ноги. При осмотре конечность холодная на ощупь, выглядит ишемизированной; ниже бедренных артерий на обеих ногах пульсация не определялась.

В моче обнаружена глюкоза в следовых количествах, концентрация глюкозы в случайной пробе крови 15 ммоль/л, хотя наличие жажды и полиурии женщина отрицала.

Комментарии

Концентрация глюкозы в случайной пробе крови подтверждает диагноз сахарного диабета. Классические проявления сахарного диабета — жажда и полиурия — могут быть выражены не всегда, особенно у пожилых людей, у которых в результате снижения скорости клубочковой фильтрации почечный порог для глюкозы обычно повышен. Снижение клубочковой фильтрации может быть проявлением возрастного снижения функции почек, но может усугубляться болезнью почек, которая развивается как осложнение сахарного диабета.

История болезни 21.4

Пожилая женщина была доставлена в больницу после того, как она упала дома и сломала бедро. Она жила затворницей и выходила из дома только в тех случаях, когда некому было сделать для нее необходимые покупки. Помимо перелома бедра при рентгенографическом исследовании были обнаружены типичные признаки остеопороза.

Лабораторные данные

Сыворотка: кальций	1,75 ммоль/л
фосфат	0,70 ммоль/л
щелочная фосфатаза	440 МЕ/л
альбумин	30 г/л

По поводу перелома была выполнена заместительная пластика сустава. После операции студент-медик собрал у пациентки подробный анамнез и выяснил, что недавно у нее возник запор и из прямой кишки выделилось небольшое количество свежей крови. Он обнаружил у женщины увеличение печени, а при ирригоскопии была выявлена стенозирующая карцинома сигмовидной кишки. Была выполнена лапаротомия, и опухоль удалена, но в печени

было обнаружено несколько метастазов опухоли. В крови была увеличена активность и костного, и печеночного изоферментов щелочной фосфатазы.

Комментарии

Низкая концентрация кальция в сыворотке (даже учитывая низкое содержание альбумина), несколько сниженное содержание фосфата (показатель вторичного гиперпаратиреоза) и увеличенная активность щелочной фосфатазы (отражение повышения активности остеокластов) типичны для остеомалации. Остеомалация чаще наблюдается у лиц старшего возраста, и в патогенезе ее могут играть роль и недостаточное питание (отражением этого является низкое содержание альбумина), и снижение эндогенного синтеза витамина D (из-за отсутствия воздействия солнечного света). Концентрация 25-гидроксиолекальциферола в плазме обычно низкая. Типичная рентгенологическая картина наблюдается не всегда; методом окончательного подтверждения диагноза является гистологическое исследование биоптата кости, но биопсия является специальной инвазивной процедурой, и на практике диагноз обычно подтверждается ответом на пробную терапию витамином D. Любой пациент может страдать более чем одним заболеванием, но все же чаще сочетанная патология наблюдается в пожилом возрасте.

Истории болезни пожилых людей приведены также на с. 37, 64 и 170.

Детский возраст

Как при обследовании пожилых людей, так и при обследовании детей клинический биохимик сталкивается с рядом особых проблем. Наиболее очевидные проблемы связаны с объемом анализируемой крови. У самых маленьких детей необходимо применять аналитические методы, позволяющие использовать наименьшие количества плазмы, а для этого обычно требуется специальное оборудование. Небольшие количества капиллярной крови обычно берутся из пятки, но эта процедура должна выполняться квалифицированным персоналом, а на получаемые результаты могут повлиять гемолиз и загрязнение тканевой жидкостью.

У детей очень трудно полностью и в нужное время собрать мочу. Поэтому более надежно интерпретировать концентрации компонентов мочи, соотнося их с концентрацией креатинина в моче.

Многие заболевания встречаются исключительно или преимущественно в периоде новорожденности; примерами являются многие врожденные заболевания и наследственные нарушения обмена веществ (см. гл. 16). Другие состояния могут проявиться в любом детском возрасте, в частности нарушения роста, половой дифференциации и развития.

Современная педиатрия уже не начинается только с момента рождения ребенка. В настоящее время появляются возможности для лечения некоторых заболеваний *in utero* — в период внутриутробного развития, и при осуществлении таких методов лечения необходима помощь клинического биохимика.

В книге такого объема, как эта, возможно лишь кратко осветить некоторые области взаимодействия педиатрии и клинической биохимии. Читателю, желающему получить более полную информацию, рекомендуем ознакомиться со специальной литературой.

Значения биохимических показателей в норме

Область нормальных значений биохимических показателей у новорожденных отличается от таковой у взрослых (табл. 21-3) и может изменяться на протяжении детского возраста; на концентрации некоторых

Таблица 21-3. Вещества, значения концентраций которых в плазме в детском возрасте отличаются от нормальных значений у взрослых

Показатель	Отличия
Калий плазмы	Средние значения и верхняя граница нормы выше у новорожденных
Кальций плазмы	Выше при рождении; достигает нормальных (для взрослых) значений к 72 ч жизни
Фосфат плазмы	Выше при рождении; затем снижается, но остается выше, чем у взрослых, на протяжении всего детского возраста; повышается в период полового созревания, затем снижается до уровня, характерного для взрослых
Щелочная фосфатаза плазмы	См. Фосфат

веществ, например фосфата и кальция, оказывают влияние особенности питания. Результаты всегда должны интерпретироваться в соответствии с нормативами, разработанными для данного возраста. Возрастные изменения активности в плазме щелочной фосфатазы содержания иммуноглобулинов описаны в гл. 13. При оценке клиренса креатинина должна делаться поправка на площадь поверхности тела ребенка, поскольку она увеличивается по мере роста ребенка.

Скрининг

Прочно вошедшие в практику программы скрининга новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз описаны в гл. 16. В настоящее время прогресс в области выявления мутаций, отвечающих за многие наследственные нарушения обмена веществ, и развитие технологий получения и анализа ДНК плода увеличивают возможности достоверного дородового скрининга, особенно в случаях беременностей с высоким риском (т. е. при наличии выраженной семейной предрасположенности к тому или иному заболеванию).

Болезни детского возраста

Гипогликемия новорожденных

Это важное состояние описывается в гл. 11. Вероятность его возникновения выше у детей с низкой массой тела при рождении — недоношенных и маловесных для гестационного возраста; у детей, чьи матери страдают сахарным диабетом; у больных детей или имеющих проблемы с кормлением. У таких детей концентрация глюкозы в крови должна определяться каждые 4 ч в течение первых 48 ч жизни, затем с определенными интервалами с целью мониторинга лечения (если возникла гипогликемия). Персистирующая гипогликемия или необходимость инфузии глюкозы со скоростью, превышающей 10 мг/(кг массы тела × мин), для предупреждения гипогликемии, являются показаниями к выявлению метаболических и эндокринных причин (табл. 11-14).

Гипокальциемия и гипомагниемия новорожденных

Клиническими признаками гипогликемии являются раздражительность, мышечные судороги и конвульсии. Если концентрация глюкозы в крови у ре-

Таблица 21-4. Причины гипокальциемии в раннем детском возрасте¹

Прием с пищей большого количества фосфата (необработанное коровье молоко)
Дефицит витамина D
Гипопаратиреоз
Синдром Ди Георге
Псевдогипопаратиреоз
Переливание крови (обменное переливание)
Гипомагниемия

¹ За исключением транзиторной гипокальциемии новорожденных.

бенка не понижена, следует предполагать гипокальциемию, которая имеет такие же проявления.

Концентрация кальция в плазме, которая при рождении превышает нормальный уровень для взрослых (до 3,00 ммоль/л), быстро снижается, а затем растет, достигая к 3-му или 4-му дню жизни значений, которые характерны для взрослых. Транзиторная, физиологическая гипокальциемия редко проявляется клинически, но у недоношенных детей, чьи матери страдают диабетом, и у перенесших родовую асфиксию имеется тенденция к усилению гипокальциемии и появлению клинической симптоматики. Это можно предотвратить путем назначения необходимого количества кальция; если ребенок не получает нормального вскармливания, то может потребоваться внутривенное введение кальция.

Гипокальциемия редко возникает после первых 2–3 дней жизни. Возможные ее причины приведены в табл. 21-4. Большинство из представленных состояний описываются в гл. 12. Гипокальциемия является потенциальным осложнением обменного переливания крови (для предотвращения свертывания донорской крови используются связывающие кальций ионы), и ее можно предотвратить, вводя кальций во время трансфузии.

Гипокальциемия часто сопровождается гипомагниемией, и при лечении гипокальциемии одновременно с кальцием должен дополнительно назначаться и магний. Если ребенок не получает магний, гипокальциемия часто оказывается резистентной к лечению. Изолированная гипомагниемия встречается редко; чаще всего она возникает у детей, матери которых страдают диабетом.

Желтуха

У большинства детей вскоре после рождения развивается легкая желтуха. Эта “физиологическая” желтуха обусловлена незрелостью конъюгирую-

Таблица 21-5. Обстоятельства, при которых необходимо проводить исследования неонатальной желтухи

Наличие желтухи при рождении или появление ее в первые 24 ч жизни
Сохранение желтухи после 14-го дня жизни
Концентрация общего билирубина в плазме > 250 мкмоль/л
Гипербилирубинемия с преобладанием конъюгированного билирубина
Желтуха при наличии других признаков или симптомов заболевания

Таблица 21-6. Причины гипербилирубинемии с неконъюгированным билирубином у новорожденных

Повышение гемолиза

Несовместимость группы крови по резус-фактору
Несовместимость группы крови по системе АВ0
Дефекты ферментов эритроцитов:
дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
дефицит пируваткиназы

Уменьшение конъюгации билирубина

Синдром Криглера–Найяра (врожденная негемолитическая желтуха I типа)
Гипотиреоз
Желтуха, связанная с грудным молоком (доброкачественное состояние, встречающееся у некоторых детей, получающих грудное вскармливание, и обусловленное, по-видимому, вмешательством свободных жирных кислот в процесс конъюгации билирубина)

Таблица 21-7. Причины гипербилирубинемии с конъюгированным билирубином у новорожденных

Гемолитические состояния (кишечно-печеночная циркуляция билирубина)
Нарушения функции печени ("гепатит новорожденных"), связанные с:
инфекцией:
врожденной (например, краснуха, цитомегаловирус, сифилис)
приобретенной (например, инфекции мочевыводящих путей, септицемия, гепатит)
метаболическим нарушением:
дефицит α_1 -антитрипсина
галактоземия
тирозинемия
врожденной патологией:
билиарная атрезия

щих ферментов печени, происходящим в норме послеродовым гемолизом и кишечно-печеночной циркуляцией билирубина (превращение билирубина в уробилиноген в кишечнике невозможно, пока не произойдет колонизация кишечника бактериями). При физиологической желтухе в крови определяется преимущественно неконъюгированный билирубин, и концентрация его редко превышает 100 мкмоль/л; желтуха всегда отсутствует в момент рождения и не сохраняется после 14-го дня жизни. Различные факторы могут усиливать физиологическую желтуху: дегидратация, гипоксия, недоношенность и родовая травма, ведущая к образованию гематом на теле или гематомы головки.

При высоких концентрациях несвязанного билирубина (> 350 мкмоль/л) существует риск развития ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии). Поскольку неконъюгированный билирубин связывается в крови с альбумином, возрастает риск ядерной желтухи при снижении концентрации альбумина в плазме и при вытеснении билирубина из комплекса с альбумином (ионами водорода при ацидозе, некоторыми лекарственными препаратами и свободными жирными кислотами в высоких концентрациях). Лечение неконъюгированной гипербилирубинемии предполагает увеличение приема жидкости, фототерапию или, при необходимости, обменное переливание крови и, конечно же, лечение основного причинного заболевания, если оно диагностировано и поддается терапии. Обстоятельства, при которых показано тщательное исследование неонатальной желтухи, приведены в табл. 21-5.

Причины неконъюгированной гипербилирубинемии у новорожденных перечислены в табл. 21-6.

Существует также множество причин конъюгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста, которые всегда патологичны. Некоторые из них перечислены в табл. 21-7.

История болезни 21.5

Девочка родилась на 38-й неделе гестации; у матери первые роды, беременность первая. Роды спонтанные, через естественные родовые пути. После рождения ребенок выглядел нормально, но не сразу взял грудь, и после кормления часто возникала рвота. На 3-й день после рождения у девочки была замечена желтуха. При осмотре обнаружены увеличение печени и двусторонние катаракты.

Лабораторные данные

Сыворотка:

билирубин (общий)	168 мкмоль/л
(прямой)	45 мкмоль/л
аспартатаминотрансфераза	122 МЕ/л
щелочная фосфатаза	244 МЕ/л

Моча: Клинитест положительный

Комментарий

Прямой билирубин — это конъюгированный билирубин, и его присутствие в плазме является патологией. Повышение активности трансаминазы при нормальной (для этого возраста) активности щелочной фосфатазы типично для "гепатита новорожденных" — термин, используемый для обозначения воспаления печени при нормальной проходимости желчных протоков. Причинами такого гепатита являются инфекции (врожденные и приобретенные) и различные метаболические нарушения. Наличие катаракт и восстанавливающих веществ характерно для галактоземии (с. 291).

Девочке были назначены несодержащие галактозу питательные смеси, и клинически ее состояние улучшилось. Обнаружение низкой активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах подтвердило диагноз. Биохимические тесты не всегда позволяют провести четкое различие между гепатитом новорожденных и внепеченочной билиарной атрезией. Для дифференциальной диагностики может потребоваться ультразвуковое исследование или проба с экскрецией изотопа.

Нарушения обмена веществ

Хотя наследственные болезни обмена веществ встречаются редко, все вместе они составляют большую группу заболеваний у новорожденных. В неонатальный период могут проявляться, *inter alia*, нарушения обмена аминокислот, органических кислот, углеводов и цикла мочевины. Если возникает подозрение о наличии у ребенка врожденной болезни обмена веществ, жизненно важным является установление точного диагноза. Это относится и к случаям с летальным исходом, так как установление диагноза имеет значение для последующих беременностей. При этом родителям может быть предложено генетическое консультирование или пренатальная диагностика.

Клинические проявления метаболических нарушений редко бывают специфичными для какого-

либо одного заболевания; в этом отношении исключением являются потери солей и вирилизация девочек при недостаточности стероид-21-гидроксилазы (с. 158). Некоторые клинические признаки, такие как тяжелый ацидоз и кома, предполагают расстройства метаболизма, но во многих случаях симптомы неспецифичны и заболевания проявляются рвотой или недостаточной прибавкой массы тела.

Для постановки точного диагноза болезни обмена веществ может потребоваться комплексное и длительное обследование, поэтому необходимо иметь возможность проведения каких-либо простых скрининговых тестов, которые покажут, может ли нарушение метаболизма быть причиной имеющихся у ребенка симптомов. Соответствующий набор тестов приведен в табл. 21-8. Если результаты всех тестов нормальные, то диагноз метаболической болезни маловероятен; если выявлены отклонения, то их характер позволит поставить предварительный диагноз или составить план дальнейших исследований. Важно, чтобы в момент проведения этих тестов, если возможно, ребенок получал нормальное питание; в противном случае возможные нарушения могут быть пропущены. Так, нарушения, связанные с патологическим характером секреции аминокислот, могут быть упущены, если ребенок не получал нормального количества белка.

Если велика вероятность, что ребенок с подозреваемой наследственной болезнью обмена веществ умрет прежде, чем будет установлен диагноз, важно проследить за тем, чтобы пробы крови, мочи и кожи (для культуры фибробластов) были взяты при жизн-

Таблица 21-8. Скрининговые тесты на метаболические нарушения у новорожденных

Моча	
Восстанавливающие вещества	Билирубин Хроматография
Глюкоза	сахаров и
Кетоны	аминокислот
Кровь	
Глюкоза	Ионы водорода
Плазма	
Натрий	Магний
Калий	Связанный билирубин
Мочевина	Аммиак
Креатинин	Хроматография
Кальций	аминокислот
Фосфат	Молочная кислота

ни или сразу же после смерти. Постановка диагноза после смерти важна для консультирования родителей и ведения следующей беременности, если такая планируется. Образцы печени и мышц также могут быть полезны для постановки диагноза.

История болезни 21.6

Спустя 36 ч после рождения у мальчика началась рвота, возникло "всхлипывающее" дыхание, быстро развилось затемнение сознания и исчезла реакция на внешние раздражители. Физически ребенок выглядел нормальным, родился в срок, беременность была первой и протекала нормально. Родители являлись двоюродными сестрой и братом. Биохимический скрининг выявил очень высокую концентрацию аммиака в плазме (> 1000 мкмоль/л). Концентрация мочевины в плазме была на нижней границе нормы, а хроматография аминокислот плазмы показала избыток глутамина и аланина. Несмотря на интенсивное лечение, включая перитонеальный диализ, ребенок скончался спустя 72 ч после рождения.

Комментарии

Гипераммониемия является важной причиной заболеваемости и смертности у детей раннего возраста. Данный случай служит типичной иллюстрацией гипераммониемии; выраженным проявлением заболевания обычно является токсическая энцефалопатия. Хотя существует много причин гипераммониемии (табл. 21-9), такой тяжелый случай, без признаков поражения печени, у ребенка, родившегося от брака

Таблица 21-9. Некоторые причины гипераммониемии в раннем детском возрасте

Транзиторная гипераммониемия новорожденных ¹
Наследственные нарушения цикла мочевины ¹
Другие наследственные нарушения обмена веществ ¹ , такие как органические ацидемии
Заболевания печени (в том числе синдром Рейе)
Тяжелые системные заболевания ¹
(асфиксия, инфекция, сепсис)
Парентеральное питание
(избыточное введение аминокислот)
Терапия натрия вальпроатом

¹ Значимые причины у новорожденных.

Примечание. Синдром Рейе является причиной энцефалопатии у детей, связанной с жировой инфильтрацией печени и гипераммониемией; причина неизвестна, но прослеживается связь с лечением аспирином.

двоюродных брата и сестры, по всей видимости, связан с наследственным нарушением цикла мочевины. Избыток аминокислот в плазме крови, низкая или нормальная концентрация мочевины и отсутствие ацидоза также свидетельствуют в пользу этого диагноза. Пациенты, у которых наблюдается органическая ацидемия и гипераммониемия, обычно имеют ацидоз, а при нарушении цикла мочевины этого не наблюдается. В моче у ребенка была обнаружена высокая концентрация оротовой кислоты. Такой характер нарушений предполагает недостаточность орнитинкарбамойлтрансферазы (ОКТ), что было подтверждено при посмертном анализе ткани печени.

Встречается дефицит любого из ферментов цикла мочевины. Аминокислотный профиль плазмы крови характеризуется цитруллинемией (дефицит синтетазы аргинин-глутаратной кислоты), ацидозом, высоким аргининиямидной кислотой. (дефицит аргининсукциназы), и дефицитом аргиназы. В то же время эти показатели могут быть нормальны или неспецифически изменены при недостаточности ОКТ и карбамойлфосфатсинтетазе. Из последних двух избыточное содержание оротовой кислоты отмечается только при дефиците ОКТ. Все пять нарушений удается выявить при анализе биоптатов печени.

Недостаточная прибавка в массе

Недостаточная прибавка в массе — частая проблема в педиатрии; некоторые ее причины приведены в табл. 21-10. При отсутствии клинических проявлений в анамнезе и во время объективного исследования результаты анализов, указанных в табл. 21-8, наряду с простыми гематологическими тестами и скринингом на инфекционные заболевания, во многих случаях служат отправной точкой для дальнейших исследований.

Таблица 21-10. Некоторые причины недостаточной прибавки в массе

Недостаточное питание
Нарушения всасывания (мальабсорбция)
Наследственные болезни обмена веществ
Инфекция
Хронические заболевания почек, печени, легких, сердца
Психосоциальная депривация
Гипотиреоз
Гиполитуитаризм

Нарушения половой дифференциации и патология полового созревания

Преждевременное половое развитие, проявляющееся вскоре после рождения, наблюдается редко; некоторые причины этого явления приведены в табл. 21-11. Важно различать истинное преждевременное половое созревание, при котором половые железы достигают полного развития и содержат гаметы, и псевдопреждевременное половое созревание, при котором гонады не достигают зрелости. Псевдопреждевременное половое созревание часто поддается лечению, хотя бы паллиативному, в то время как истинное раннее половое созревание — нет. Чаще встречается позднее половое созревание, которое рассмотрено в гл. 10. Женская вирилизация также рассматривается в этой главе. Эти состояния достаточно редко наблюдаются у детей, и их причинами могут быть врожденная гиперплазия надпочечников, синдром Кушинга, опухоли надпочечников и преждевременное созревание (во всех случаях надпочечники — источник избытка андрогенов), а также опухоли яичников. Нарушения половой дифференциации могут быть очень сложными, некоторые примеры представлены в табл. 21-12. Хотя они также наблюдаются редко, все эти состояния имеют огромное значение для пациентов и их родителей, и лабораторные исследования составляют неотъемлемую часть их диагностики и лечения.

Нарушения роста

Многие расстройства могут вызывать задержку роста, в том числе и большинство из причин недостаточной прибавки в массе тела, приведенных в табл. 21-10. Значительное ускорение роста отмечается в пубертатном периоде, а задержка в его наступлении может быть диагностирована, особенно у мальчиков, по низкому росту. Простые лабораторные исследования могут предоставить в таких случаях важную диагностическую информацию, но они не отменяют необходимости проведения тщательного клинического и антропометрического обследования пациента. Дефицит гормона роста встречается редко; диагностика этого состояния описывается в гл. 7. При этом заболевании показана гормональная заместительная терапия. Эффекты и диагностика избытка гормона роста также описываются в гл. 7.

Таблица 21-11. Причины преждевременного и псевдопреждевременного полового созревания

Преждевременное половое созревание
Идиопатическое
Опухоли шишковидной железы, гамартумы гипоталамуса
Последствия менингита или энцефалита
Гипотиреоз
Псевдопреждевременное половое созревание
Гонадотропинсекретирующие опухоли
Врожденная гиперплазия надпочечников
Опухоли надпочечников
Опухоли яичников и яичек

Таблица 21-12. Причины нарушения половой дифференциации

Мужской псевдогермафродитизм (генотипические мужчины с неполной маскулинизацией)
Уменьшение выработки тестостерона: различные наследственные аномалии ферментов
Нарушение метаболизма тестостерона: недостаточность 5 α -редуктазы
синдромы нечувствительности к андрогенам
Врожденные аномалии
Женский псевдогермафродитизм (генотипические женщины с вирилизацией)
Врожденная гиперплазия надпочечников
Синдром Кушинга
Опухоли надпочечников
Преждевременное половое созревание
Опухоли яичников
Поликистоз яичников
Синдромы нарушения дифференциации гонад
Синдром Тернера (кариотип 45X0)
Синдром Клайнфельтера (кариотип 47XXY)
Другие хромосомные аномалии
Истинный гермафродитизм

Заключение

Многие биохимические и физиологические функции изменяются с возрастом; некоторые из этих изменений связаны с важными этапами развития организма, например с половым созреванием и менопаузой, другие протекают более постепенно, например снижение скорости клубочковой фильтрации в процессе старения. Об этом следует помнить при интерпретации результатов биохимических тестов у людей старшего возраста, и лучше всего

оценивать результаты по специальным нормативам, разработанным для конкретных возрастных групп. Так, концентрации холестерина и мочевой кислоты в плазме с возрастом увеличиваются, а толерантность к глюкозе снижается. Некоторые заболевания у пожилых людей имеют отличную от молодых пациентов симптоматику, поэтому биохимические исследования приобретают особое значение при постановке диагноза. Кроме того, многие заболевания чаще встречаются у пожилых людей, что делает необходимым скрининг на заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и остеопороз среди лиц старшего возраста.

У детей диапазон нормальных значений для некоторых биохимических показателей также отличается от такового у взрослых. Примерами являются концентрация в плазме фосфата и активность щелочной фосфатазы (выше у детей), концентрации в плазме холестерина и мочевой кислоты (ниже у детей). Многие состояния встречаются чаще или исключительно в детском возрасте, например наследственные болезни обмена веществ, которые проявляются в момент рождения или вскоре после рождения.

Метаболические нарушения, наиболее часто наблюдающиеся у новорожденных, включают гипогликемию, гипокальциемию и гипомagneмию. У многих детей в первые дни жизни возникает желтуха, но в большинстве случаев она носит доброкачественный характер. Эта "физиологическая" жел-

туха связана с увеличением концентрации в плазме несвязанного билирубина. Гипербилирубинемия с повышением конъюгированного билирубина всегда носит патологический характер.

Клинические проявления наследственных болезней обмена веществ, возникающие в раннем и более позднем детском возрасте, часто неспецифичны. У детей с нарушением прибавки в массе, раздражительностью или вялостью должны выполняться простые скрининговые анализы мочи и плазмы для выявления любых отклонений, которые могут быть следствием наследственной метаболической болезни.

Нарушения половой дифференциации встречаются редко; после клинического обследования результаты простых биохимических тестов (например, концентрации надпочечниковых и половых гормонов, гонадотропинов) играют важнейшую роль в дифференциальной диагностике заболеваний и планировании дальнейших исследований. Это также относится и к позднему половому созреванию, более распространенному состоянию. Существует множество причин задержки роста, в том числе системные заболевания, социальная депривация и мальабсорбция; относительно небольшое число случаев связано с дефицитом гормона роста. Результаты тщательного клинического обследования в сочетании с простыми лабораторными методами и в этих ситуациях помогут установить диагноз и назначить правильное лечение.

Приложение

Относительные нормы биохимических показателей, используемые в лаборатории, где работает автор книги, приводятся для анализа данных, представленных в историях болезней. Читатели должны помнить о том, что разные лаборатории могут

использовать неодинаковые биохимические нормы, в особенности это касается гормонов и ферментов. Если нет отдельных примечаний, все показатели обозначают концентрацию веществ (активность ферментов) в сыворотке или плазме крови.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ): в 9.00	10–80 нг/л	Ионы водорода: артериальная кровь	35–46 нмоль/л (рН 7,36–7,44)
Альбумин	35–50 г/л	Инсулин: при гипогликемии	< 20 ппмоль/л
Альдостерон: в горизонтальном положении	100–500 пмоль/л	Лютеинизирующий гормон (ЛГ): взрослые мужчины	2,0–10 Е/л
Щелочная фосфатаза	30–150 МЕ/л	взрослые женщины: фолликулярная фаза	2,0–10 Е/л
Альфа-фетопrotein (АФП)	< 10 мкг/л	после менопаузы	> 20 Е/л
Аммиак	10–47 мкмоль/л	Магний	0,7–1,0 ммоль/л
Амилаза	< 300 МЕ/л	Осмолярность	280–295 ммоль/л
Аспартаттрансаминаза (АсАТ)	10–50 МЕ/л	Кислород (P _{O₂}): артериальная кровь	11–15 кПа (85–105 мм рт. ст.)
Общий бикарбонат (СО ₂)	22–30 ммоль/л	Паратиреоидный гормон	10–65 пг/мл
Билирубин: общий	3–20 мкмоль/л	Фосфат	0,8–1,4 ммоль/л
Кальций	2,2–2,6 ммоль/л	Калий	3,6–5,0 ммоль/л
Диоксид углерода (P _{CO₂}) артериальная кровь	4,5–6,0 кПа (35–46 мм рт. ст.)	Пролактин	50–400 МЕ/л
Холестерин: общий	< 5,2 ммоль/л ¹	Белок: общий	60–80 г/л
липопротеины высокой плотности (ЛВП)	> 1,2 ммоль/л ¹	Ренин (активность ренина плазмы, АРП): в горизонтальном положении	1,2–2,4 пмоль/ч/мл
низкой плотности (ЛНП)	< 3,2 ммоль/л ¹	Натрий	135–145 ммоль/л
Медь	12–19 мкмоль/л	Тестостерон: взрослые мужчины	9–30 нмоль/л
Кортизол: в 9.00	140–690 нмоль/л	взрослые женщины	0,5–2,5 нмоль/л
в 24.00	< 100 нмоль/л	Тиреостимулирующий гормон (ТТГ, тиреотропный гормон)	0,3–4,0 МЕ/л
Креатинкиназа (общая)	< 90 МЕ/л	Тироксин (Т4): общий	60–150 нмоль/л
Креатинин	60–120 мкмоль/л	свободный	9–26 пмоль/л
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ): взрослые мужчины	2–10 Е/л	Триглицериды: натощак	0,4–1,8 ммоль/л
женщины: фолликулярная фаза	2–8 Е/л	Трийодтиронин (Т3): общий	1,2–2,9 нмоль/л
после менопаузы	> 15 Е/л	свободный	3,0–8,8 пмоль/л
Глюкоза: натощак	2,8–6,0 ммоль/л	Мочевина	3,3–6,7 ммоль/л
γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ)	< 60 МЕ/л	Мочевая кислота	0,1–0,4 ммоль/л
Гормон роста: после нагрузки глюкозой	< 2 МЕ/л	Цинк	12–20 мкмоль/л
после стресса	> 20 МЕ/л		
Гемоглобин: мужчины	130–180 г/л		
женщины	120–160 г/л		

¹ Идеальные показатели — см. с. 268.

Контрольные вопросы

Вопросы составлены с использованием результатов клинических и лабораторных обследований. Они построены таким образом, чтобы выяснить понимание и знания обучающимися сути рассматриваемой темы. К каждому вопросу даны пять ответов или заключений, расположенных в алфавитном порядке. Может быть несколько правильных ответов.

Истории болезней

1. Относительно здоровый пожилой человек прошел текущее обследование. Единственное выявленное отклонение от нормы — повышенная активность щелочной фосфатазы сыворотки — 200 МЕ/л. Возможные причины:
 - a. Доброкачественная гипертрофия предстательной железы.
 - b. Остеомаляция.
 - c. Остеопороз.
 - d. Поражение костей при болезни Педжета.
 - e. Опухолевые метастазы в печени.
2. Мужчине среднего возраста выполнен тест супрессии дексаметазоном в течение ночи. Концентрация кортизола в крови в 9.00 равнялась 180 нмоль/л. Такой результат может наблюдаться при:
 - a. Алкоголизме.
 - b. Аденоме надпочечников, секретирующей кортизол.
 - c. Болезни Кушинга.
 - d. Депрессии.
 - e. Тяжелом стрессе.
3. Образец пробы плазмы крови, взятый натощак, липемический. Возможные причины этого:
 - a. Хиломикронемия.
 - b. Высокая концентрация триглицеридов в крови.
 - c. Высокая концентрация холестерина ЛПВП.
 - d. Высокая концентрация холестерина ЛПНП.
 - e. Нелеченый сахарный диабет.
4. У пожилой женщины, жалующейся на боли в спине, содержание в сыворотке крови белков 90 г/л, альбумина — 30 г/л. Наличие каких из нижеперечисленных состояний можно предположить?
 - a. Хронический остеомиелит.
 - b. Множественная миелома.
 - c. Остеоартрит.
 - d. Поражение костей при болезни Педжета.
 - e. Почечная остеодистрофия.
5. Пожилой мужчина поступил с признаками острого нарушения сознания. Концентрация натрия в сыворотке крови, взятой на исследование, составила 108 ммоль/л. Какие имеющиеся у него признаки свидетельствуют, что такое состояние пациента обусловлено, скорее всего, водной перегрузкой, а не снижением концентрации натрия в крови?
 - a. Низкое кровяное давление.
 - b. Концентрация альбумина в сыворотке крови — 28 г/л.
 - c. Осмоляльность сыворотки крови — 230 ммоль/кг.
 - d. Концентрация мочевины в сыворотке — 3,0 ммоль/л.
 - e. Концентрация натрия в моче — 5 ммоль/л.

Ответы

1. b, d, e.

При остеопорозе активность щелочной фосфатазы в крови не повышается до тех пор, пока не произойдет патологический перелом или разовьется сопутствующая остеомаляция. Активность щелочной фосфатазы не повышается при доброкачественной гипертрофии предстательной железы, поскольку предстательная железа выделяет кислую фосфатазу.

2. a, b, c, d, e.

В норме дексаметазон подавляет секрецию АКТГ и, как следствие, облегчает секрецию кортизола. Отсутствие подавления секреции характерно для синдрома Кушинга, но может наблюдаться также и при других состояниях.

3. a, b, e.

Из всех липопротеинов только хиломикроны и ЛПОНП (они оба переносят триглицериды) достаточно велики, чтобы рассеивать свет, поэтому при их избытке плазма становится липемической. Эти образования присутствуют в избыточном количестве при нелеченом сахарном диабете (1-го и 2-го типов)

4. a, b.

При остеомиелите может происходить поликлональное увеличение содержания γ -глобулинов, а при миеломе — моноклональное. Такие изменения не наблюдаются при других состояниях. С низким содержанием альбумина в крови часто ассоциируется опухолевая патология и хроническая инфекция.

5. b, d.

Осмоляльность плазмы крови коррелирует с концентрацией натрия и не относится к рассматриваемым причинам. Низкие концентрации альбумина и мочевины обусловлены перегрузкой водой, приведшей к дилуционной гипонатриемии. Гипотензия и преренальная уремия встречаются при снижении концентрации натрия, вторично по отношению к снижению объема внеклеточной жидкости. Низкая экскреция натрия предполагает наличие почечной задержки натрия, которая более соответствует уменьшению содержания натрия.

6. Женщина средних лет, длительно страдающая ревматоидным артритом, предъявляет жалобы на периодически возникающие эпизоды потери сознания. У нее отмечается постуральная гипотензия. Концентрация натрия в плазме крови — 128 ммоль/л. Концентрация натрия в случайной пробе мочи — 80 ммоль/л. Какой из диагнозов соответствует обнаруженным изменениям?
- Недостаточность надпочечников.
 - Нефропатия, обусловленная приемом обезболивающих препаратов.
 - Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
 - Передозировка диуретиков.
 - Избыточный прием слабительных средств.
7. Пожилой мужчина поступил в госпиталь с задержкой мочи. Концентрация мочевины сыворотки крови — 48 ммоль/л, креатинина — 520 мкмоль/л. Какие из других дополнительных признаков свидетельствуют о том, что у мужчины хроническая почечная недостаточность?
- Анемия.
 - Высокая активность щелочной фосфатазы в сыворотке.
 - Гиперфосфатемия.
 - Гипонатриемия.
 - Маленькие размеры почек при сонографии.
8. Молодой человек доставлен в госпиталь в бессознательном состоянии, после того как был сбит поздно ночью автомобилем. Концентрация натрия в сыворотке — 140 ммоль/л, калия — 4,2 ммоль/л, бикарбонатов — 25 ммоль/л, мочевины — 6,2 ммоль/л, глюкозы — 7,1 ммоль/л, осмоляльность — 322 ммоль/кг. Возможный диагноз:
- Острая надпочечниковая недостаточность.
 - Отравление этанолом.
 - Несахарный диабет вследствие травмы головы.
 - Отравление салицилатами.
 - Водная интоксикация.
9. У мужчины среднего возраста наблюдается почечная колика. На основании каких из наблюдаемых симптомов можно предположить возможную причину заболевания?
- Ксантомагтоз сухожилий.
 - Признаки мальабсорбции.
 - В анамнезе перенесенный в прошлом году артрит большого пальца ноги.
 - Концентрация кальция в сыворотке крови — 2,82 ммоль/л.
 - Неконъюгированная гипербилирубинемия.
10. Пожилая женщина предъявляет жалобы на мышечную слабость и запоры. Концентрация калия в сыворотке крови — 2,4 ммоль/л, бикарбонатов — 42 ммоль/л; экскреция натрия с мочой — 50 ммоль/24 ч. Каков возможный диагноз?
- Острая почечная недостаточность.
 - Синдром Конна.
 - Передозировка слабительных средств.
 - Почечный канальцевый ацидоз.
 - Лечение тиазидными диуретиками.
11. У младенца, родившегося в положенный срок, через 48 ч после рождения отмечается слабо выраженная желтуха. Постепенно желтушность усиливается, моча становится темного цвета, а стул — бледным. Каков возможный диагноз?
- Несовместимость крови (по АВ0).
 - Атрезия билиарного тракта.
 - Синдром Криглера-Найяра
 - Гипотиреоз.
 - Неонатальный гепатит.
12. Шестилетнего ребенка обследуют по поводу маленького роста. Результаты каких анализов позволят предположить возможную причину отставания в росте?
- Определение содержания гормона роста в сыворотке крови при проведении теста толерантности к глюкозе.
 - Концентрация креатинина в сыворотке крови.
 - Концентрация ТСТ в сыворотке крови.
 - Концентрация натрия в пробе пота.
 - Исследование осадка мочи.
13. Семейный врач отправил на анализ пробу крови 52-летнего пациента, страдающего гипертензией. Результаты анализа: концентрация натрия в сыворотке крови — 138 ммоль/л, калий — 5,6 ммоль/л, мочевины — 6,2 ммоль/л, креатинин — 118 мкмоль/л. Признаков гемолиза в сыворотке не было. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Возможно, что будет высокой концентрация бикарбонатов в плазме крови.
 - Данные результаты обусловлены выходом *in vitro* из эритроцитов калия.
 - У пациента высокий риск развития остановки сердца.
 - Пациента необходимо обследовать на предмет наличия синдрома Кронна.
 - Такие результаты могут быть при лечении тиазидными диуретиками.

6. a, b, d.

Если на фоне гипонатриемии наблюдается гипотензия, то это свидетельствует об уменьшении содержания натрия в организме (сниженный объем внеклеточной жидкости). Экскреция натрия почками неадекватно высокая, что предполагает повышенное его выведение. Прием избыточного количества слабительных приводит к увеличению потерь натрия через желудочно-кишечный тракт. При синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона возникает гипонатриемия, но не уменьшается объем внеклеточной жидкости.

7. a, b, e.

Гиперфосфатемия и гипернатриемия отмечаются как при острой, так и при хронической почечной недостаточности. Малый размер почек отмечается при хронической почечной недостаточности (кроме случаев, когда она вызвана поликистозом или амилоидозом). Больные с хронической почечной недостаточностью обычно анемичны вследствие снижения синтеза гемопэтина, у них отмечается почечная остеодистрофия, которая становится причиной повышенной активности щелочной фосфатазы.

8. b.

Имеет место "анионная разница", свидетельствующая о присутствии в плазме неизмеряемого растворенного соединения в концентрации 30 ммоль/л. Этим веществом может быть спирт (этанол). При других состояниях анионной разницы не бывает.

9. b, c, d.

Ксантомагоз сухожилий обусловлен гиперхолестеринемией, которая не может приводить к образованию почечных камней, как и гипербилирубинемия (при неконъюгированной гипербилирубинемии формируются камни в желчном пузыре). Гиперкальциемия обычно сопровождается повышенной почечной экскрецией кальция, а мальабсорбция приводит к оксалурии. Оба состояния считаются predisposing факторами к образованию камней в почках. Моноартрит, с поражением большого пальца ноги, позволяет предположить наличие подагры, при которой гиперурикемия сопровождается повышенным выделением уратов и образованием камней, состоящих из солей мочевой кислоты.

10. b, e.

Высокая концентрация бикарбоната дает основание предполагать, что гипокалиемия обусловлена уменьшением содержания калия. Это связано с почечными причинами, о чем свидетельствует величина содержания калия в моче. При передозировке слабительных выведение калия через желудочно-кишечный тракт не увеличивается. При острой почечной недостаточности возникает гиперкалиемия. Почечный канальцевый ацидоз может привести к гипокалиемии, но в данном случае имеет место системный ацидоз, и концентрация бикарбоната в плазме низкая.

11. b, e.

Темная моча и светлый стул — свидетельства конъюгированной гипербилирубинемии. При несовместимости крови по АВ0-показателям, синдроме Криглера-Найяра желтуха обусловлена повышенным содержанием неконъюгированного билирубина.

12. b, c, d, e.

При проведении теста толерантности к глюкозе секреция гормона роста обычно подавляется, что используют для диагностики избыточной секреции гормона. Результаты других исследований могут свидетельствовать о наличии почечной недостаточности, гипотиреоза, муковисцидоза и диабета, соответственно, при которых может происходить задержка роста.

13. b.

Выход калия из клеток (псевдогиперкалиемия) может произойти до того момента, когда признаки гемолиза станут видимыми. Риск развития остановки сердца невелик, пока концентрация калия в крови не достигла 6,0 ммоль/л. При болезни Крона и приеме тиазидов возникают, как правило, почечные потери калия, что приводит к гипокалиемии. Гипокалиемия часто связана с алкалозом и высокой концентрацией бикарбоната в плазме; гиперкалиемия преимущественно связана с ацидозом.

14. Через 4 дня после операции по поводу удаления камней из желчного пузыря обнаружено, что пациент стал желтушным. Концентрация билирубина в сыворотке — 90 мкмоль/л, активность щелочной фосфатазы — 205 МЕ/л, результаты других функциональных печеночных проб в норме. Возможным объяснением развития желтушности является:
- Одновременно развившийся инфекционный гепатит.
 - Повреждение общего желчного протока.
 - Вызванный лекарственными препаратами холестааз.
 - Внутрибрюшной сепсис.
 - Рассасывание гематомы.
15. У пожилого человека, страдающего фибрилляцией предсердий и застойной сердечной недостаточностью, на фоне лечения дигоксином и тиазидными диуретиками нет симптоматики болезней. Через 10 ч после последнего приема дигоксина его концентрация в сыворотке крови составила 2,9 нмоль/л. Какое из следующих утверждений правильное?
- Необходимо измерить концентрацию калия в плазме крови.
 - Концентрация калия должна быть определена через 3 часа после следующего приема препарата.
 - Возможно, что в лечении дигоксином нет необходимости и препарат допустимо отменить без ущерба для больного.
 - Не исключено, что пациент не соблюдает режим приема препарата.
 - Существует опасность неизбежного развития почечной недостаточности.
16. Молодая женщина приняла парацетомол в очень высокой дозе. Она была обнаружена и доставлена в госпиталь примерно через 36 ч после принятия препарата. Какой из обнаруженных признаков не обусловлен передозировкой парацетомола?
- Артериальное $P_{CO_2} = 7,8$ кПа.
 - Концентрация глюкозы в крови равна 34 ммоль/л.
 - Увеличено протромбиновое время.
 - Активность аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови равна 450 МЕ/л.
 - Активность креатинкиназы в сыворотке равна 320 МЕ/л.
17. Пациента с хронической почечной недостаточностью лечат с помощью гемодиализа. При последних четырех сеансах концентрация креатинина в сыворотке крови перед проведением диализа была приблизительно 450 мкмоль/л, а мочевины — 50 ммоль/л. В настоящее время, спустя трое суток после диализа, концентрация креатинина — 448 мкмоль/л, мочевины — 68 ммоль/л. Данные показатели свидетельствуют о:
- Дегидратации.
 - Развитии септицемии.
 - Желудочно-кишечном кровотечении.
 - Улучшении почечной функции.
 - Повышенном потреблении белка с пищей.
18. 40-летний журналист, имеющий в анамнезе злоупотребление алкоголем, проходит обязательное медицинское обследование. Какие данные биохимических анализов свидетельствуют, что у него есть, помимо злоупотребления алкоголем, другие проблемы со здоровьем?
- Активность аспаратаминотрансферазы — 60 МЕ/л.
 - Активность ГГТ — 120 МЕ/л.
 - Общий холестерин — 9,6 ммоль/л.
 - Триглицериды (натошак) — 4,2 ммоль/л.
 - Концентрация мочевой кислоты — 0,48 ммоль/л.
19. Результаты анализов пациента, находящегося со множественными травматическими повреждениями в отделении интенсивной терапии, следующие: $[H^+] 80$ нмоль/л (рН 7,0), $P_{CO_2} 8,5$ кПа, $[HCO_3^-] 16$ ммоль/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Возможно, что у пациента одновременно имеется дыхательная и почечная недостаточность.
 - Имеет место дыхательная компенсация нереспираторного алкалоза.
 - Наблюдается нарушение реабсорбции бикарбоната в почках.
 - Имеет место смешанный респираторный и нереспираторный ацидоз.
 - Имеет место почечная компенсация первичного респираторного ацидоза.

14. b, c, d.

Причин послеоперационной желтухи может быть много. В данном случае, когда повышенная активность щелочной фосфатазы свидетельствует о холестазае, это может произойти вследствие побочного действия лекарственных препаратов, повреждения билиарного тракта или сепсиса.

Наличие гепатита исключается нормальными величинами показателей других функциональных проб. Рассасывание гематомы сопровождается конъюгированной гипербилирубинемией, а не холестатической желтухой.

15. a.

Проба крови взята в требуемое время после последнего приема препарата. Его концентрация немного выше терапевтического уровня, токсичность дигоксина может потенцироваться гипокалиемией. Почечная недостаточность не является причиной токсических эффектов дигоксина. Очевидно, что пациент регулярно принимает препарат и данные необходимости его отмены отсутствуют.

16. a, b, e.

Отравление парацетамолом не приводит к задержке углекислоты, как и тяжелая гипергликемия. Респираторный алкалоз и гипокалиемия более вероятны при развитии печеночной недостаточности. Повреждение печени сопровождается увеличением активности АсАТ и протромбинового времени. Повреждения мышц нет, поскольку активность креатининкиназы не увеличена.

17. a, b, c, e.

Повышение концентрации мочевины на фоне неизмененного содержания креатинина наблюдается при дегидратации (за счет обратной диффузии мочевины из канальцевой мочи), усилении синтеза мочевины из белков пищи, крови в кишечнике или в результате распада эндогенных белков. Утрата почечной функции необратима при хронической почечной недостаточности, а улучшение состояния может произойти при снижении концентрации в крови мочевины и креатинина.

18. c.

Увеличение активности АсАТ и ГГТ, гиперурикемия и гипертриглицеридемия, но не гиперхолестеринемия (до тех пор, пока не разовьется цирроз печени) могут быть вызваны чрезмерным потреблением алкоголя.

19. a, d.

Наличие ацидоза и повышенный уровень P_{CO_2} свидетельствуют о респираторном компоненте, хотя более высокий показатель $[H^+]$, чем можно было ожидать, — признак нереспираторного компонента. За возникновение данного состояния могут быть ответственны дыхательная и почечная недостаточность. Вероятно, нет оснований предполагать, что нарушена почечная реабсорбция бикарбоната (вследствие почечного канальцевого ацидоза), хотя и полностью исключить эту причину нельзя. Концентрация водородных ионов должна быть ниже, чем ожидалось, если бы происходила почечная компенсация респираторного ацидоза.

20. У пожилой женщины, доставленной в госпиталь с пневмонией и фибрилляцией предсердий, определены следующие показатели функции щитовидной железы: ТСГ — 1,5 мЕ/л, свободный Т4 — 11 пмоль/л. Какое из ниже приведенных утверждений правильное?
- Возможно, что у нее вторичный гипотиреоз, развившийся вследствие гипофизарной недостаточности.
 - Показано определение тироксинсвязывающего глобулина плазмы.
 - Ей требуется лечение противотиреоидными препаратами.
 - Наиболее вероятное объяснение — наличие слабого эутиреоидного синдрома.
 - Анализ необходимо провести повторно после выздоровления пациентки от острых заболеваний.
21. У пациента с потерей веса, диареей, жалующегося на дискомфорт в области живота получены следующие результаты анализов: концентрация кальция в сыворотке крови — 1,85 ммоль/л, фосфаты — 0,6 ммоль/л, альбумин — 32 г/л, активность щелочной фосфатазы — 230 МЕ/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Можно ожидать, что концентрация в сыворотке крови 25ОН-витамина D будет низкой.
 - Можно ожидать, что концентрация в плазме крови паратиреоидного гормона будет высокой.
 - Вероятно, концентрация ионизированного кальция в плазме крови будет нормальной.
 - Вероятно, имеет место плохое всасывание жиров в кишечнике.
 - Наиболее вероятно, что высокая активность щелочной фосфатазы обусловлена дисфункцией кишечника.
22. При хромосомном анализе, выполненном у новорожденного с неотчетливо сформированными гениталиями, выявлен кариотип 46XX. Какое из приведенных ниже положений правильное?
- Возможный диагноз — врожденная гиперплазия надпочечников.
 - Показано определение 17ОН-прогестерона в плазме крови.
 - У младенца существует риск развития гипогликемии.
 - Младенец генотипически женского пола.
 - Вероятный диагноз — синдром Турнера.
23. 26-летний мужчина обследуется по поводу бесплодия. Концентрация ФСГ в плазме крови — 18 Е/л, ЛГ — 19 Е/л, тестостерона — 4 нмоль/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Причиной бесплодия может быть перенесенный эпидемический паротит.
 - Можно ожидать увеличение концентрации тестостерона после назначения кломифена.
 - Результаты анализов свидетельствуют о первичной тестикулярной недостаточности.
 - На основании результатов обследования можно сделать вывод о наличии опухоли гипофиза, секретирующей гонадотропину.
 - Лечение тестостероном приведет к устранению бесплодия.
24. У пациента образовалась панкреатическая фистула после хирургического вмешательства по поводу псевдокисто́за поджелудочной железы. В сыворотке крови содержание натрия — 134 ммоль/л, калия — 3,5 ммоль/л, бикарбонатов — 14 ммоль/л, мочевины — 10 ммоль/л, креатинина — 90 мкмоль/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Можно ожидать наличие нормальной анионной разницы.
 - Вероятно, у него нереспираторный ацидоз.
 - Возможно, что после внутривенного введения раствора натрия хлорида кислотно-основное состояние нормализуется.
 - Такие результаты анализов объясняются потерей богатой бикарбонатами жидкости через фистулу.
 - Концентрация креатинина в сыворотке свидетельствует о нормальной скорости клубочковой фильтрации.

20. a, d, e.

Нормальный уровень ТСГ на фоне близкой к нижней границе нормы концентрации свободного тироксина можно было бы объяснить гипофизарной недостаточностью, хотя более вероятно, что в данном случае имеет место синдром “эутиреоидной слабости”. Это можно подтвердить повторным проведением тестов после выздоровления пациентки. Определение тироксинсвязывающего глобулина не требуется. Совершенно ясно, что пациентка не имеет гипертиреоза и назначать ей антигипертиреозные средства не нужно.

21. a, b, d.

Хотя концентрация альбумина низкая, скорректированная концентрация кальция также низкая (2.01 ммоль/л), что дает основание предполагать, что концентрация ионизированного кальция будет низкой. Вряд ли причиной состояния больного является дефицит витамина D вследствие мальабсорбции. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (вторичный гиперпаратиреоз), что приводит ко вторичному усилению почечной экскреции фосфатов. Повышенная активность щелочной фосфатазы при дефиците витамина D — это признак увеличенной активности остеобластов.

22. a, b, c, d.

Ребенок генотипически — женского пола. Обычный генотип при синдроме Турнера — 45XO, и неотчетливо сформированные гениталии не относятся к признакам данного синдрома. Врожденная гиперплазия надпочечников может вызвать вирилизацию у лиц женского пола, при которой в большинстве случаев повышено содержание 17ОН-прогестерона в сыворотке крови. Существует риск развития гипогликемии вследствие недостатка кортизола.

23. a, c.

Низкая концентрация тестостерона на фоне высокой — гонадотропинов позволяет предположить первичную тестикулярную недостаточность, общепризнанной причиной которой является перенесенный паротит. При первичной тестикулярной недостаточности попытки стимулировать кломифеном выработку тестостерона будет безрезультативным. Гонадотропинсекретирующие опухоли встречаются крайне редко, и при них содержание тестостерона не снижается. Экзогенный тестостерон не восстанавливает фертильность при первичной тестикулярной недостаточности.

24. a, b, d.

Нереспираторный ацидоз может возникнуть вследствие потери бикарбонатов через фистулу. Ацидоз в данном случае не обусловлен повышенной продукцией органических кислот, поэтому анионная разница будет нормальной. Уровень креатинина в плазме крови — нечувствительный тест, концентрация креатинина может быть нормальной при умеренно сниженной скорости клубочковой фильтрации.

25. Молодая женщина доставлена в отделение неотложной помощи после того, как была обнаружена вечером в своей комнате в полубессознательном состоянии. Утром она чувствовала себя хорошо. При обследовании установлено, что у нее состояние дегидратации, гиперпирексия и гипервентиляция. Концентрация водородных ионов в артериальной крови — 50 нмоль/л (рН 7,3), P_{CO_2} — 3,0 кПа, бикарбонаты — 10 ммоль/л, концентрация глюкозы — 6,5 ммоль/л, кетоны в моче не определяются. Какое из приведенных ниже заключений правильное?
- Наиболее вероятный диагноз — острое отравление алкоголем.
 - Такие результаты анализов бывают при остром отравлении салицилатами.
 - Диагноз — диабетический кетоацидоз.
 - Есть признаки нереспираторного кетоацидоза.
 - Есть признаки респираторного алкалоза.
26. У пожилой женщины наблюдаются желтуха, не сопровождающаяся болезненной симптоматикой, и потеря веса. Концентрация билирубина в сыворотке крови — 282 мкмоль/л, активность АсАТ — 55 МЕ/л, щелочной фосфатазы — 450 МЕ/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Нельзя исключить сопутствующее заболевание костей.
 - Вероятно, будет увеличена активность ГГТ.
 - У пациентки может быть моча темного цвета.
 - Результаты обследования свидетельствуют о раке головки поджелудочной железы.
 - Есть вероятность наличия ядерной желтухи.
27. Сделан запрос на проведение тестов по определению функции щитовидной железы у 60-летней женщины. Никаких клинических подробностей в запросе не содержится. Содержание ТСГ в сыворотке крови — 11 МЕ/л, свободного тироксина — 14 пмоль/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Концентрация тироксина нормальная, поэтому нет причин для беспокойства.
 - Помочь постановке диагноза может определение противотиреоидных антител.
 - Сначала необходимо излечить пациентку от острого заболевания.
 - Возможно, она принимает тироксин по поводу гипотиреоза, но в неадекватных дозах.
 - Возможно, что у нее компенсированный (пограничный) гипотиреоз.
28. 54-летний мужчина обратился к дерматологу по поводу высыпаний в виде пузырьков на лице и руках. При определении порфирина обнаружена сильно увеличенная экскреция уропорфирина с мочой, порфобилиноген в моче не определялся.
- Состояние пациента обусловлено потреблением большого количества алкоголя.
 - Можно ожидать наличия избытка порфиринов эритроцитов.
 - Возможно, появятся неврологические признаки заболевания.
 - Наиболее вероятный диагноз — кожная печеночная порфирия.
 - Моча будет флюоресцировать.
29. 55-летний мужчина, длительно страдающий хроническим обструктивным заболеванием легких, поступил в больницу по поводу застойной сердечной недостаточности. При анализе газов артериальной крови получены следующие результаты: $[H^+]$ 46 нмоль/л (рН 7,34), P_{CO_2} — 8,0 кПа.
- Можно ожидать низкую концентрацию бикарбоната в плазме крови.
 - Вероятное объяснение таких результатов — это острая задержка углекислоты на фоне существовавшего нереспираторного алкалоза.
 - Наиболее вероятная причина — частично компенсированный респираторный ацидоз.
 - У пациента нереспираторный ацидоз.
 - Можно предположить, что реакция его мочи щелочная.
30. Спустя три дня после перенесенной операции на органах брюшной полости у больного следующие показатели биохимических анализов сыворотки крови: мочевины — 9,6 ммоль/л, креатинин — 90 мкмоль/л, кальций — 2,72 ммоль/л, фосфаты — 1,25 ммоль/л, альбумин — 51 г/л. До операции не было патологически измененных биохимических показателей. Полученные результаты являются признаком:
- Острофазовой реакции.
 - Острого канальцевого некроза.
 - Дегидратации.
 - Нормальной концентрации ионизированного кальция.
 - Первичного гиперпаратиреоза.

25. b, d, e.

Она находится в состоянии ацидоза. Об этом свидетельствует низкое P_{CO_2} вследствие дыхательных причин, а кроме того, у пациентки респираторный алкалоз. Он может быть компенсаторным, но комбинация респираторного алкалоза и нереспираторного ацидоза — типичное явление при отравлении салицилатами. Алкоголь может вызывать кетоацидоз, но у нее не обнаружено повышенное содержание в моче кетонов.

26. a, b, c, d.

Вероятно, что желтуха возникла в результате обструкции. Избыток билирубина будет связан и не вызовет развитие ядерной желтухи. Вне зависимости от происхождения конъюгированной гипербилирубинемии активность ГГТ в плазме крови часто повышена. А высокая активность щелочной фосфатазы обусловлена, по-видимому, заболеванием костей.

27. b, c, d, e.

Несмотря на то что концентрация тироксина в норме, ТСГ — повышена. Такая комбинация характерна для ранней стадии гипотиреоза, когда увеличенное выделение ТСГ позволяет поддерживать продукцию тироксина на нормальном уровне (пограничный, или компенсированный, гипотиреоз). У всех таких пациентов необходимо определять содержание противотиреоидных антител, наличие которых повышает вероятность перехода заболевания в манифестный гипотиреоз.

28. a, d, e.

Кожная печеночная порфирия обусловлена фотосенсибилизацией и связана с экскрецией с мочой значительного количества уропорфирина, в результате чего моча становится флюоресцирующей. Предшественники порфиринов не вырабатываются в увеличенном количестве, и при данном виде порфирии отсутствует, как правило, неврологическая симптоматика. Хотя она может появиться, особенно при потреблении алкоголя в больших дозах. При этом состоянии порфирины эритроцитов не изменены.

29. b, c.

У пациента слабо выраженный ацидоз, а высокое P_{CO_2} дает основание предполагать, что ацидоз дыхательного происхождения. Но если бы это была единственная причина изменения концентрации водородных ионов, то концентрация была бы выше. Как правило, пациенты, страдающие хроническими обструктивными заболеваниями легких, имеют частично компенсированный респираторный ацидоз, компенсация происходит за счет усиления экскреции кислот почками. Однако имеющие данные могут свидетельствовать и об острой задержке углекислоты, если перед этим было состояние алкалоза, хотя в таком случае должна быть высокой концентрация бикарбонатов.

30. c, d.

Скорректированная концентрация кальция в норме, что исключает первичный гиперпаратиреоз; концентрация альбумина в плазме снижается при острофазовой реакции, но может быть повышенной при дегидратации. О дегидратации свидетельствуют незначительное увеличение концентрации мочевины и нормальный уровень креатинина. При остром канальцевом некрозе они должны быть гораздо выше.

31. 38-летний мужчина проходит обследование на предмет гиперхолестеринемии, после того как его старший брат перенес инфаркт миокарда. У него обнаружена гиперхолестеринемия. Концентрация холестерина в сыворотке крови не натошак — 13,0 ммоль/л, триглицеридов — 1,9 ммоль/л.
- Можно ожидать, что концентрация холестерина ЛПВП будет повышена.
 - Вероятно, потребуется проведение лечения с целью снижения уровня липидов в крови, даже если отсутствуют другие факторы риска развития ИБС.
 - Молекулярной основой данного нарушения является повышенный синтез аполипопротеина В.
 - Наиболее вероятный диагноз — семейная гиперхолестеринемия.
 - Концентрация холестерина в сыворотке не информативный показатель, поскольку ее определяли не натошак.
32. Пациент, находящийся на полном парентеральном питании, собирает суточную мочу с целью определения экскреции азота. При постоянном ежедневном поступлении азота в количестве 14 г величины экскреции мочевины за четыре последовательных дня составили 400, 480, 390 и 50 ммоль. Концентрация мочевины в сыворотке крови за эти дни оставалась на одном уровне, а объем выделяемой мочи соответствовал объему вводимой жидкости. Какое из ниже изложенных положений правильное?
- Возможной причиной уменьшения экскреции мочевины является острая почечная недостаточность.
 - Результат, полученный на четвертый день, обусловлен бактериальной контаминацией мочи.
 - Результат, полученный на четвертый день, обусловлен лабораторной ошибкой.
 - Приблизительный уровень экскреции азота (по мочеvine) в первые три дня равнялся 7,5 г.
 - Результаты первых трех дней свидетельствуют о том, что у пациента положительный азотистый баланс.
33. У ребенка на третий день после рождения в нормальный срок развилось тахипноэ. Концентрация водородных ионов в артериальной крови — 50 нмоль/л (рН 7,3), P_{CO_2} — 3,3 кПа. Анализ мочи на остаточные вещества дал отрицательные результаты. Постепенно у младенца начал нарастать ацидоз, а концентрация аммония в плазме, измеренная на следующий день, оказалась очень высокой. Возможный диагноз:
- Врожденный гипотиреоз.
 - Галактоземия.
 - Органическая ацидемия.
 - Респираторный дистресс-синдром.
 - Дефект цикла мочевины.
34. У 30-летнего мужчины, страдающего хроническим заболеванием печени, была обильная кровавая рвота (гематимезис). В госпитале, куда он был доставлен, кровотечение остановлено. В течение последующих двух дней значительное количество жидкости и крови было аспирировано из желудка. Пациенту проведены переливание крови и инфузии раствора Рингера с лактатом. У него развились признаки энцефалопатии. Газы артериальной крови: $[H^+]$ 20 нмоль/л (рН 7,71), P_{CO_2} 3,8 кПа. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Концентрация бикарбоната в плазме крови будет высокой.
 - Вероятно, ацидоз возник из-за инфузии значительного количества лактата.
 - Уровень водородных ионов в крови несовместим с жизнью, поэтому результаты ошибочные.
 - Низкое P_{CO_2} — это компенсаторная реакция.
 - У пациента смешанный респираторный и нереспираторный алкалоз.

31. b, d.

Наличие гиперхолестеринемии при нормальном уровне триглицеридов, а также гиперхолестеринемия у прямого родственника (в данном случае брата) — явное свидетельство семейной гиперхолестеринемии. При этом нарушении снижается экспрессия рецепторов ЛПНП, что приводит к повышению концентрации в плазме ЛПНП. Данное заболевание обычно плохо поддается коррекции с помощью диеты, а повышенный риск возникновения ИБС требует проведения лечения по снижению содержания липидов в крови. Концентрация холестерина изменяется незначительно после недавнего приема пищи.

32. b, c, e.

Нормальный уровень мочевины в сыворотке крови позволяет исключить почечную недостаточность. Один моль мочевины $\{CO(NO_2)\}$ содержит один моль азота (N_2 , м. м. 28). Количество выводимого азота можно приблизительно подсчитать, зная количество выводимой мочевины ($390/100 \times 28 = 10,9$ г). На другие источники потери азота приходится приблизительно 2 г. Полученные данные позволяют считать, что у пациентки положительный азотистый баланс (поступление — 14 г, потери — 13 г). Бактерии могут метаболизировать мочевину до аммиака. При получении такого неожиданного результата необходимо предположить, что допущена лабораторная ошибка.

33. c, e.

У ребенка частично компенсированный нереспираторный ацидоз, а при наличии гипераммониемии это соответствует дефекту цикла мочевины или органической ацидемии. При респираторном дистресс-синдроме возникает дыхательный (респираторный) или смешанный ацидоз. При болезни печени, сопровождающейся галактоземией, может наблюдаться гипераммониемия, но тогда должен быть положительный анализ мочи на остаточные соединения. Врожденный гипертиреоз проявляется иной клинической картиной.

34. a, e.

У пациента алкалоз с низким P_{CO_2} , что свидетельствует о респираторном алкалозе, но поскольку концентрация водородных ионов ниже, чем должна быть, то возможно наличие метаболического компонента. Гипервентиляция снижает P_{CO_2} как компенсаторное изменение при нереспираторном ацидозе, но не при алкалозе. Содержание бикарбоната повышено при нереспираторном алкалозе, а концентрация водородных ионов необычно низкая, но ее нельзя считать несовместимой с жизнью. Лактат метаболизируется до бикарбоната и может приводить к развитию алкалоза.

35. Пожилая женщина доставлена в госпиталь машиной “скорой помощи” после того как была обнаружена в своем доме в тяжелом состоянии. При осмотре выявлена крайняя степень дегидратации. Дыхание нормальное. В моче определяется глюкоза, кетоны не обнаружены. Концентрация в сыворотке крови: натрия — 150 ммоль/л, калия — 4,8 ммоль/л, бикарбонатов — 20 ммоль/л, глюкоза крови — 62 ммоль/л. Какое из ниже изложенных положений правильное?
- Можно ожидать, что осмоляльность плазмы будет на уровне 400 ммоль/кг.
 - У пациентки тяжелый ацидоз.
 - Наиболее вероятный диагноз — гиперосмолярная, некетогическая гипергликемия.
 - Величины концентраций мочевины и креатинина свидетельствуют, что диета пациентки содержит большое количество белков.
 - Концентрация натрия позволяет предполагать, что пациентка потребляет много соли.
36. Для определения клиренса креатинина у пожилой женщины, страдающей диабетом, выполнены следующие анализы: суточный объем мочи — 1,44 л; концентрация креатинина в сыворотке крови — 100 мкмоль/л; концентрация креатинина в моче — 6,6 ммоль/л.
- Можно ожидать выявления клинических признаков нарушения функции почек.
 - О нарушенной функции почек можно судить только по концентрации креатинина в сыворотке крови.
 - Необходимо срочно определить концентрацию калия в сыворотке крови.
 - Есть основания предполагать, что собрана не вся суточная порция мочи.
37. 18-летний мужчина обнаружил, что после перенесенной легкой простуды он слегка “пожелтел”. Никаких других отклонений от нормы не наблюдалось. Результаты биохимического исследования сыворотки крови следующие: билирубин — 80 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза — 42 МЕ/л, щелочная фосфатаза — 82 МЕ/л, альбумин — 44 г/л. Билирубин в моче не обнаружен. Какое из ниже изложенных положений правильное?
- Вероятный диагноз — синдром Жильбера.
 - Данное состояние обусловлено гемолизом.
 - У него существует риск развития заболевания печени.
 - Если у него гепатит, то активность аминотрансфераз повысилась слишком рано.
 - В сыворотке избыток неконъюгированного билирубина.
38. Пациент, страдающий инсулинзависимым сахарным диабетом, доставлен в госпиталь в коллаптоидном состоянии после того, как он совершил 50-мильный пробег на велосипеде. Концентрация глюкозы в крови — 0,5 ммоль/л. После того как ему внутривенно ввели 50 % раствор глюкозы, он быстро пришел в сознание. При поступлении активность креатининкиназы в плазме была нормальной, а через 12 ч достигла 280 МЕ/л. Проба мочи, взятая при поступлении, была положительной на глюкозу и белок. Какое из ниже представленных утверждений правильное?
- Можно ожидать, что уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациента низкий.
 - Известно, что при физической нагрузке потребность в инсулине снижается.
 - Поскольку при поступлении пациент находился в состоянии гипогликемии, то положительный результат теста мочи на глюкозу — ошибка.
 - Повышение активности креатинкиназы обусловлено физической нагрузкой.
 - Протеинурия свидетельствует о наличии у пациента диабетической нефропатии.

35. а, с.

Дана рассчитанная величина осмоляльности: уровень бикарбоната снижен незначительно, что позволяет предположить наличие умеренного нарушения кислотно-основного гомеостаза. Полученные результаты типичны для гиперосмолярной некетотической гипергликемии: избыточная потеря воды вызывает гипернатриемию, а дегидратация приводит к нарушению функции почек, когда концентрация мочевины в крови становится гораздо выше, чем креатинина, вследствие ее диффузии из просвета канальцев назад во внеклеточную жидкость.

36. d.

Клиренс креатинина равен $(6600 \times 1440/1440)/100 = 66$ мл/мин. При такой величине возможно повреждение почек, но концентрация креатинина в плазме крови нормальная. Клинические признаки нарушения функции почек вряд ли могут иметь место при таком уровне клубочковой фильтрации, как и маловероятна гиперкалиемия. Объем мочи в пределах нормальных величин, а поскольку пациентка является пожилой женщиной и имеет небольшую мышечную массу, то у нее низкий уровень эндогенной продукции и экскреции креатинина.

37. а, b, е.

Отрицательный результат тестирования мочи на билирубин свидетельствует, что желтуха обусловлена неконъюгированной гипербилирубинемией. Другие функциональные пробы печени в норме: увеличение активности аминотрансфераз обычно предшествует развитию желтухи при гепатите. При описанной клинической картине нередко наблюдается синдром Жильбера, хотя никакими отдаленными неблагоприятными последствиями он не отличается. Гемолиз считается другой важной причиной гипербилирубинемии.

38. b, d.

Гликозилированный гемоглобин после образования сохраняется в стабильной форме: его содержание не уменьшается в результате кратковременного эпизода гипогликемии. Физическая нагрузка повышает утилизацию глюкозы мышцами и снижает потребность в инсулине. Она также может привести к повышению активности креатинкиназы в плазме и транзиторной протеинурии. Наличие или отсутствие глюкозы в моче отражает концентрацию глюкозы в крови на момент опорожнения мочевого пузыря. Велосипедист мог отправиться в пробег, имея концентрацию глюкозы в крови выше, чем почечный порог.

39. Ребенок мужского пола, родивший в срок у родителей, которые являются двоюродными братом и сестрой. Отказывается от пищи, а через 12 часов после рождения у него стали наблюдаться подергивания. Концентрация глюкозы крови, измеренная с помощью индикаторной полоски, была меньше 1,0 ммоль/л. До того как было что-либо предпринято, у ребенка развились ограниченные судороги. При обследовании установлено: [H⁺] артериальной крови — 50 нмоль/л (рН 7,30), Pco₂ — 3,4 кПа. В моче не содержится остаточных соединений, реакция на кетоны положительная. Какое из представленных ниже утверждений правильное?
- Возможный диагноз — гликогеноз I типа.
 - Вероятный диагноз — врожденная непереносимость фруктозы.
 - Полезно с целью диагностики измерить концентрацию лактата в плазме крови.
 - Ацидоз имеет дыхательную причину.
 - Повышенное содержание в плазме крови мочевой кислоты требует проведения специфической диагностики.
40. Четырехлетнюю девочку обследуют по поводу отставания в росте. Получены следующие результаты анализов: концентрация кальция в сыворотке крови — 1,70 ммоль/л, фосфатов — 3,8 ммоль/л, альбумина — 39 г/л, щелочная фосфатаза — 245 МЕ/л, креатинин — 52 мкмоль/л. Какое из приведенных ниже утверждений правильное?
- Возможно обнаружение клинических признаков рахита.
 - Отставание в росте, возможно, обусловлено почечной недостаточностью.
 - Вероятный диагноз — гипопаратиреоз.
 - Активность щелочной фосфатазы нормальная для ребенка этого возраста.
 - Можно предположить дефицит витамина D.

39. а, с, е.

У пациента гипогликемия и кетоз, а также частично компенсированный респираторный ацидоз. Это типично для гликогеноза I типа (лактат-ацидоз), при котором нередко наблюдается гиперурикемия. Наследственная непереносимость фруктозы приводит к развитию гипогликемии при потреблении фруктозы (и сахарозы), она связана с фруктозурией, при которой тест на остаточные соединения положительный.

40. с, d.

Низкое содержание кальция в крови на фоне высокого содержания фосфатов — типичное явление при гипопаратиреозе. Гиперфосфатемия также наблюдается при почечной недостаточности, но в данном случае уровень креатинина в норме. При рахите, вызванном недостатком витамина D, концентрация фосфатов в плазме крови имеет тенденцию к снижению вследствие вторичного гиперпаратиреоза, а активность щелочной фосфатазы, которая в данном случае нормальная, повышается.

Предметный указатель

А

- Алкалоз, 60–63
нереспираторный (метаболический), 60–62
лечение, 62
причины, 61
респираторный, 62–63
лечение, 63
причины, 63
- Анионное несоответствие, 57–58
- Анионы
определение концентрации, 36
- Артериальная гипертензия, 271–272
биохимические исследования, 272
причины вторичной гипертензии, 271
- Ацидоз, 55–60
нереспираторный (метаболический), 55–58
анионное несоответствие, 57
лактатный, 56–57
лечение, 58
причины, 56
респираторный, 58
лечение, 60
причины, 59

Б

- Белки плазмы, 235–245
определение, 235
иммуноглобулины, 240
гипергаммаглобулинемия, 242
гипогаммаглобулинемия, 241–242
парапротеины, 242–244
структура, 240
характеристики, 240
общий белок, 235–236
специфические, 237
альбумин, 237–238
 α_1 -антитрипсин, 238–239
белки острой фазы, 239–240

- гаптоглобин, 239
 β_2 -макроглобулин, 239
трансферрин, 239
церулоплазмин, 239
цитокины, 244–245
электрофорез, 236–237
транссудаты и экссудаты, 245
функции, 235
- Беременность, 187–189
вторичные метаболические изменения, 188
метаболические эффекты оральных контрацептивов, 189
наблюдение за состоянием матери, 188–189
наблюдение за состоянием плода, 189
принудительная, 186–187
специфические гормональные изменения, 187–188
человеческий хорионический гонадотропин, 187
эстрогены, 187–189
- Бикарбонат, 50–57
потеря организмом, 57
реабсорбция, 50–52
- Билрубин, 94–96
метаболизм, 93–94
повышенная концентрация в крови, 95–96
свободного, 95
связанного, 96
экскреция печенью, 94
- Биохимические анализы, 13, 14, 15
аудит, 23
дискриминантные функции, 22–23
запрос на анализ, 14
источники ошибок, 17
клиническое значение, 20–21
коэффициенты подобия, 22
правильность, 15
при диагностике гипонатриемии, 41
прогностическое значение, 22
специфичность и чувствительность, 20–21

- точность, 15
у койки больного, 16
эффективность, 22
- Биохимические показатели, 352–353, 362
в норме, 362
у детей, 355
в норме, 355–356
скрининг, 356
у людей старшего возраста, 352
в норме, 352–353
скрининг, 353
- Болезни детского возраста, 356–360
гипогликемия новорожденных, 356
гипокальциемия новорожденных, 356
гипомагниемия новорожденных, 356
желтуха, 356–358
нарушение обмена веществ, 358–359
нарушения половой дифференциации, 360
нарушения роста, 360
недостаточная прибавка в весе, 359
патологии полового созревания, 360
- Болезни мышц, 283–285
маркеры повреждения мышц, 284
метаболические миопатии, 285
миодистрофии, 284–285
неметаболические миопатии, 285
причины, 284
- Болезни суставов, 277–283
гипоурикемия, 283
кристалловые артропатии, 283
подагра, 277, 281
гиперурикемия, 280
причины, 283
метаболизм мочевой кислоты, 278–280
лечение, 282
патогенез, 282

постановка диагноза, 281–282
 причины, 283
 стадии, 282–283
 Болезнь (синдром) Кушинга, 139,
 152–156

В

Витамины, 341–345
 дефициты, 341–342
 водорастворимые, 342–344
 витамин В₁ (тиамин), 342–
 343
 витамин В₁₂, 343
 витамин С (аскорбиновая
 кислота), 343–344
 никотиновая кислота, 343
 фолиевая кислота, 343
 жирорастворимые, 344–345
 витамин А, 344
 витамин D, 344–345
 витамин Е, 345
 витамин К, 345
 как лекарства, 345
 Вода, 25–48
 гомеостаз, 26–29
 избыток, 32–33, 37
 причины и клиническое про-
 явление, 33
 лабораторная оценка, 34–35
 обезвоживание, 29–32
 причины и клиническое про-
 явление, 29
 распределение, 25–26

Г

Газы крови, 49–68
 Гемопротейны, 301–302
 гемоглобин, 301–302
 и гемоглобинопатии, 301–302
 замены аминокислот, 301
 талассемии, 301–302
 патологические производные,
 302
 гематин, 302
 карбоксигемоглобин, 302
 метгемоглобин, 302
 Гипергаммаглобулинемия, 242
 патологические причины, 242
 физиологические причины, 242
 Гипернатриемия, 41–42
 Гипогаммаглобулинемия, 241–242
 патологические причины, 242
 физиологические причины, 241
 Гипогликемические синдромы,
 209
 гипогликемия голодания, 211–
 214
 вызванная алкоголем, 213
 инсулинома, 211–212
 заболевания печени и почек,
 213

заболевания эндокринной си-
 стемы, 213
 наследственные нарушения
 метаболизма, 214
 новообразования непанкреа-
 тического происхождения,
 213
 сепсис, 213
 реактивная гипогликемия, 209–
 211
 и алкогольная, 211
 на прием лекарственных пре-
 паратов, 209–210
 после приема пищи, 210–211
 Гипогликемия, 208–209
 в раннем детском возрасте, 214–
 215
 голодания, 211
 диагноз, 208–209
 клинические проявления, 208
 новорожденных, 214
 причины, 208
 реактивная, 209–211
 Гипонатриемия, 36–41
 диагностика, 40, 41
 лечение, 40–41
 причины, 36–40
 Гипоталамус, 126
 анатомические взаимоотноше-
 ния с гипофизом, 127
 Гипофиз, 126–144
 анатомические взаимоотноше-
 ния с гипоталамусом, 127
 гормоны задней доли, 139
 вазопрессии, 139
 гормоны передней доли, 126–133
 адренокортикотропный, 130–
 131
 гонадотропный, 128–130
 гормон роста, 126–128
 определение, 131–133
 инсулиновый и гипоглике-
 мический тест, 133
 пролактин, 128
 тиреотропный, 128
 нарушение функции передней
 доли, 133
 болезнь Кушинга, 139
 гиперпролактинемия, 138–
 139
 гипопитуитаризм, 133–136
 опухоли, 136–139
 акромегалия, 136–138
 гигантизм, 136–138
 Глюкоза
 в спинномозговой жидкости,
 207–208
 гипогликемия, 208–209
 опухолевая, 316
 гликолиз, 193
 глюкозурия, 207
 глюконеогенез, 193

гормоны, участвующие в обмене,
 192
 определение концентрации, 192–
 196

Глюкозурия, 207

Д

Диагноз, 13
 Диоксид углерода
 транспорт, 52–53

Ж

Железо, 308–311
 всасывание, 308
 дефицит, 310
 диагностические тесты, 308–309
 железо плазмы, 309
 общая железосвязывающая
 способность плазмы, 309
 респитор трансферрина, 309
 ферритин плазмы, 309
 избыточное содержание, 310
 наследственный (первичный)
 гемохроматоз, 310–311
 лечение и прогноз, 311
 транспорт, 308
 Желудочно-кишечный тракт, 110–
 125
 желудок, 110–112
 исследование функции, 110–
 112
 расстройство, 110–112
 поджелудочная железа, 112–116
 исследование функции, 115
 карцинома, 116
 нарушение функции, 112
 острый панкреатит, 112–
 114
 хронический панкреатит,
 114–115
 расстройство функции, 120–124
 гормоны, 124
 кишечная недостаточность, 123
 синдром недостаточности вса-
 сывания (мальабсорбция),
 120–121
 целиакия, 121
 тонкий кишечник, 116
 исследование функции, 116
 цебиохимические тесты
 функции кишечника, 120
 тестирование абсорбции
 аминокислот, 117–118
 тестирование абсорбции
 жиров, 118–119
 тестирование всасывания
 углеводов, 116–117
 тесты на бактериозы, 119
 тесты функции терминаль-
 ной подвздошной кишки,
 120

З

- Заболевания нервной системы, 285–287
 исследование спинномозговой жидкости, 286–287
 кома, 286
 периферические нейропатии, 286
 эпилепсия, 286

И

- Инфаркт миокарда, 269–271
 биохимический мониторинг, 270
 Ионы водорода, 49–68
 гомеостаз, 49–68
 забуферивание, 49–50
 клиническая и лабораторная оценка статуса, 53–54
 нарушения гомеостаза, 54–55
 снижение экскреции, 57
 увеличение образования, 56
 экскреция, 50–52

К

- Калий, 25, 42–47
 гиперкалиемия, 45
 клинические проявления, 47
 лечение, 47
 причины, 46
 гипокалиемия, 43–45
 клинические проявления, 45
 лечение, 45
 причины, 44–45
 гомеостаз, 42–43
 избыток, 45
 обеднение организма, 43–45
 распределение, 25
 Кальций, 218–231
 гомеостаз кальция и фосфора, 223
 гормоны, регулирующие обмен, 220–223
 кальцитонин, 223
 кальцитриол, 221–223
 паратиреоидный, 220–221
 кость, 219
 нарушение метаболизма, 223–231
 гиперкальциемия, 223–228
 вторичная и третичная гиперкальциемия, 226
 злокачественные заболевания, 223–225, 315–316
 лечение, 228
 обследование, 227–228
 первичный гиперпаратиреоз, 225–226
 гипокальциемия, 228
 гипопаратиреоз, 230
 заболевания почек, 230

- лечение, 231
 нарушение метаболизма витамина D, 229
 недостаточность витамина D, 229
 недостаточность магния, 230–231
 панкреатит, 231

- обмен, 218
 плазмы, 219–220
 функции, 219
 Карциноидные опухоли, 317–319
 клинические проявления, 319
 лечение, 319
 метаболизм 5-гидроксииндол, 318
 Кислотно-основное равновесие
 интерпретация результатов, 64–66

Л

- Лекарственные средства, 326–332
 мониторинг, 326–332
 антиаритмические препараты, 331
 антидепрессанты, 332
 дигоксин, 329–330
 иммуносупрессивные препараты, 331
 литий, 331
 метотрексат, 332
 теофиллин, 331
 фенитоин и другие противосудорожные средства, 328–329
 эритропоэтин, 332
 назначение, 326
 определение концентрации в плазме, 327–328
 скрининг на наличие в организме, 339
 Липиды, 253–273
 нарушения метаболизма, 262
 вторичные гиперлипидемии, 262–264
 классификация, 262
 первичные гиперлипидемии, 264
 лечение, 267–269
 “общая” (полигенная) гиперхолестеринемия, 265
 семейная гиперальфалипопротеинемия, 266
 семейная гиперхолестеринемия, 264–265
 семейная дисбеталипопротеинемия (болезнь “широкой β-полости”), 265–266
 семейная комбинированная гиперлипидемия, 266
 семейная хиломикронемия, 266

- нормативы и лабораторные исследования, 260–262
 кровь для исследования, 261
 отбор пациентов, 261–262

- Липопротеины, 253–269
 влияния, 261
 классификация, 254
 метаболизм, 255
 липопротеины высокой плотности (ЛПВП), 257–260
 липопротеины низкой плотности (ЛПНП), 256–258
 липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), 255–257
 хиломикроны (ХМ), 255–256
 недостаточность, 269
 абеталипопротеинемия, 269
 болезнь Танжье, 269
 гипобеталипопротеинемия, 269
 функции аполипопротеинов, 254
 характеристики, 254

М

- Магний, 232–233
 гипермагниемия, 232
 гипомагниемия, 232–233
 недостаточность, 230–231, 233
 Маркеры опухолей, 319–324
 карциноэмбриональный антиген (КЭА), 321–322
 маркеры рака предстательной железы, 323
 парапρωтеины, 322
 углеводные антигенные маркеры, 323–324
 ферменты как маркеры опухолей, 323
 α-фетопротеин, 320–321
 человеческий хорионический гонадотропин (чХГ), 322
 Метаболические болезни костной ткани, 274–277
 биохимические изменения в плазме, 274
 болезнь Педжета, 276–277
 остеопороз, 275–276
 первичный гиперпаратиреоз, 277
 почечная остео дистрофия, 277
 рахит и остеомаляция, 275
 наследственные, 288–300
 анализ ДНК, 297
 галактоземия, 291–292
 диагностика, 295
 лечение, 297
 дополнительное введение витаминных кофакторов, 298
 замещение дефектного гена, 299

замещение отсутствующего белка, 298–299
 обеспечение отсутствующим продуктом, 298
 ограничения поступления субстрата, 298
 повышенная экскреция токсичных веществ, 298
 муковисцидоз, 293–294
 недостаточность 21-гидроксилазы стероидов, 293
 недостаточность глюкозо-6-фосфатазы, 290–291
 пренатальная диагностика, 295–296
 муковисцидоз, 297
 обследование матери и плода, 296–297
 последствия ферментативных дефектов, 289–290
 скрининг у новорожденных, 295
 фенилкетонурия, 295
 фенилкетонурия, 292–293
 варианты, 293
 частота встречаемости, 288

Микроэлементы, 345–347
 в организме человека, 346
 дефицит, 346
 лабораторные исследования, 346
 медь, 347
 селен, 347
 цинк, 346

Множественные эндокринные неоплазии, 319–320
Мониторинг, 14
Мочевые конкременты, 89–91
 выявление, 90
 лечение, 90
 патогенез, 89–90

Н

Надпочечники, 145–161
 заболевания коры, 148
 врожденная гиперплазия, 158–159
 гипофункция (болезнь Аддисона), 148–152
 синдром Конна, 156–158
 синдром Кушинга, 152–156, 314–315
 заболевание мозгового вещества, 159–161
 стероидные гормоны, 145–148
 биосинтез, 145–146
 определение, 147–148
 альдостерон, 148
 андрогены, 148
 кортизол, 147

Натрий, 25–48
 гомеостаз, 26–29
 избыток, 33–34

лабораторная оценка, 34–35
 недостаток, 29–30
 потеря организмом, 36–37
 распределение, 25

Несахарный диабет, 140–143
 лечение, 143

Нефротический синдром, 85–87
 и протеинурия, 84–87
 исследование, 84–85
 механизмы возникновения, 85

О

Ожирение, 350–351
Осмоляльность, 35–36
Отравления, 332–340
 алкоголь, 337–338
 клинические проявления, 338
 эффекты, 338
 железо, 337
 парацетамол, 333–334
 клинические проявления, 333–334
 лечение, 334
 принципы лечения, 332–333
 салицилаты, 334–337
 лечение, 336
 свинец, 337
 клинические проявления, 337
 лечение, 337
 тесты, 337

Оценка пищевого статуса, 347–348

П

Паранеопластические эндокринные синдромы, 313–316
 опухолевая гиперкальциемия, 315–316
 опухолевая гипогликемия, 316
 происхождение и классификация, 313–314
 синдром Кушинга, 314–315
 эктопическая секреция антидиуретического гормона, 315

Периоперационная внутривенная терапия жидкостями, 48

Печень, 92–109
 белки плазмы, 96–97
 билирубин, 94–96
 метаболизм, 93–94
 заболевания, 98
 алкоголь, 102
 желтуха, 102–103
 желчные камни, 106
 изолированные аномалии печеночных ферментов, 105–106
 наследственные нарушения метаболизма билирубина, 105–106
 опухоли и инфильтрации, 102
 острая почечная недостаточность, 99–100

лечение, 99–100
 острый гепатит, 98–99
 редкие, 106
 трансплантация, 106
 у детей, 107
 хронический гепатит, 99
 цирроз, 100–101
 лекарства, 107–108
 строение, 92–93
 микроструктура, 93
 ферменты плазмы, 96
 функции, 92
 биохимические методы оценки, 94–98

Питательное обеспечение, 348
 парентеральное питание, 348–350
 лабораторный контроль, 350
 метаболические осложнения, 349
 технология, 348
 энтеральное питание, 348

Половые железы, 177–190
 андрогены, 177
 глобулин, связывающий половые гормоны, 178–179
 нарушение функции женских половых желез, 182
 аменорея и олигоменорея, 182–183
 бесплодие, 186
 гипогонадизм, 182
 гирсутизм и вирилизм, 184
 причины, 185–186
 климактерический период, 183–184
 нарушение функции мужских половых желез, 179–182
 гинекомастия, 181–182
 причины, 181
 гипогонадизм, 179–181
 вторичный, 179
 первичный, 179

прогестерон, 178
 функции яичек, 177
 функции яичников, 177–178
 эстрогены, 177

Порфирины, 302–308
 порфирии, 304
 классификация, 304, 306
 неострые, 305
 лечение, 305
 острые, 304–305
 диагноз, 305
 клинические проявления, 304–305
 лечение, 305

Почки, 69–91
 биохимические тесты, 71
 скорость клубочковой фильтрации, 71–74
 клиренс, 71–72
 креатинин плазмы, 73

- β_2 -микроглобулин плазмы, 74
мочевина плазмы, 73
цистатин С, 74
состояние гломерулярного аппарата, 74
почечные каналцы, 74–89
нарушения, 87
гипофосфатемический рахит, 89
глюкозурия, 88
нарушение концентрирования мочи, 88
повышенная концентрация аминокислот в моче, 88–89
почечный канальцевый ацидоз, 87–88
синдром Фанкони, 87
тесты, 74
почечные расстройства, 74–91
острая почечная недостаточность, 75–80
интратенальная, 76–78
лечение, 78–80
преренальная, 75–76
хроническая почечная недостаточность, 80–83
лечение, 83
последствия, 80–82
функции, 69–71
замещение, 83–84
строение, 69–71
- Прогноз**, 13
Психические заболевания, 287
- Р**
- Раковая кахексия**, 317
патогенез, 317
признаки, 317
- С**
- Сахарный диабет**, 194–200
диагностика, 197–198
толерантность к глюкозе, 197–198
инсулинзависимый (I типа), 194–196
инсулиннезависимый (II типа), 194–196
клинические проявления, 196–197
лечение, 198–200
мониторинг, 199–200
- метаболические осложнения, 200–204
гипогликемия, 206
кетозащитоз, 200–204
лечение, 202–204
патогенез, 201–202
метаболизм липопротеинов, 207
молочнокислый ацидоз, 206
некетотическая гипергликемия, 204
лечение, 204–206
нефропатия, 206–207
патофизиология, 196–197
этиология и патогенез, 194–196
Синдром большой клетки, 40
Скрининг, 14, 23–24
у детей, 356
у людей старшего возраста, 353
- Т**
- Транспорт кислорода**, 66–68
нарушения, 66–68
Триглицериды, 253–260
гипертриглицеридемия, 269
нормативы и лабораторные исследования, 260–262
кровь для исследования, 261
отбор пациентов, 261–262
- У**
- Углеводный обмен**
биосинтез инсулина, 191
нарушения, 191, 194–217
сахарный диабет, 194–200
- Ф**
- Ферменты плазмы**, 245–250
активность, 245–246
диагностическое значение, 246–250
амилаза, 250
 γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), 248–249
кислая фосфатаза, 247
креатинкиназа (КК), 249–250
лактатдегидрогеназа (ЛДГ), 249
трансферазы, 247–248
холинэстераза, 250
щелочная фосфатаза (ЩФ), 246–247
недостатки ферментного анализа, 246
- Фосфат**, 231–232
гиперфосфатемия, 231
лечение, 231
гипофосфатемия, 231–232
лечение, 232
причины, 232
гомеостаз кальция и фосфора, 223
- Фосфолипиды**, 253–260
- Х**
- Хиломикроны**, 254
метаболизм, 255–256
семейная хиломикронемия, 266
Холестерин, 253–260
гиперхолестеринемия, 268–269
нормативы и лабораторные исследования, 260–262
кровь для исследования, 261
отбор пациентов, 261–262
"общая" (политенная) гиперхолестеринемия, 265
семейная гиперхолестеринемия, 264–265
- Ч**
- Человеческий хорионический гонадотропин (чХГ)**
маркер опухолей, 322
при беременности, 187
- Щ**
- Щитовидная железа**, 162–176
гормоны, 163
в крови, 163–165
синтез, 163
функции, 163
заболевания, 170–176
гипертиреоз, 170–173
гипотиреоз, 173–175
зоб и рак, 175
скрининг, 176
тиреозидит, 175
тесты функции, 165–170
общий тироксин, 165–166
проблемы интерпретации результатов, 169–170
свободный тироксин и трийодтиронин, 166–167
тест с тиреотропинрилизинг-гормоном, 167–168
тиреотропный гормон, 167