

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса всех факультетов
медицинских вузов**

**Гомель
ГомГМУ
2015**

УДК 616-008.9(07)

ББК 54.159я7

Т 43

Авторы:

Т. С. Угольник, И. А. Атаманенко, Я. А. Кутенко, И. В. Манаенкова

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Белорусского государственного медицинского университета

Ф. И. Висмонт;

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д. А. Маслакова
Гродненского государственного медицинского университета

Н. Е. Максимович

Типовые формы нарушений обмена веществ: учеб.-метод. пособие
Т43 для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов / Т. С. Уголь-
ник [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 96 с.
ISBN 978-985-506-767-3

В учебно-методическом пособии в соответствии с типовой учебной программой по специальностям «Лечебное дело» и «Медико-диагностическое дело» содержатся сведения об этиологии, патогенезе, классификации, диагностике и принципах терапии типовых форм нарушений обмена веществ: обмена белков, витаминов, нуклеиновых кислот, обмена углеводов и липидов.

Предназначено для студентов 3 курса всех факультетов медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 24 июня 2015 г., протокол № 4.

УДК 616-008.9(07)

ББК 54.159я7

ISBN 978-985-506-767-3

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений	4
Нарушения обмена белков, витаминов, нуклеиновых кислот	6
Мотивационная характеристика темы	6
Типовые нарушения белкового обмена	8
Нарушение процессов синтеза белка	10
Наследственные нарушения белкового обмена	11
Нарушения конечных этапов белкового обмена	16
Нарушения белкового состава плазмы крови	17
Гипо- и гипервитаминозы. Антивитамины	20
Методы диагностики типовых расстройств обмена витаминов	28
Нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых оснований	29
Голодание	33
Методы диагностики нарушений белкового обмена	38
Принципы коррекции и терапии нарушений обмена белков	40
Задания для самостоятельной работы студентов	41
Ситуационные задачи	41
Тестовые задания	42
Литература	44
Патофизиология углеводного обмена	46
Мотивационная характеристика темы	46
Сахарный диабет	54
Принципы коррекции и терапии нарушений углеводного обмена	63
Задания для самостоятельной работы студентов	64
Ситуационные задачи	64
Тестовые задания	67
Литература	70
Патофизиология липидного обмена	70
Типовые формы патологии липидного обмена	72
Дислиппротеинемии	76
Ожирение	78
Холестерин	82
Атеросклероз	84
Модифицированные липопротеины	86
Антифосфолипидный синдром	87
Задания для самостоятельной работы студентов	89
Ситуационные задачи	89
Тестовые задания	91
Литература	94

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IQ (intelligence quotient)	— коэффициент интеллекта
АГ	— артериальная гипертензия
АДГ	— антидиуретический гормон
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АПК	— антигенпрезентирующие клетки
апо	— апопротеины
АС	— атеросклероз
АТФ	— аденозинтрифосфат
Ауто-АТ	— ауто-антитела
АФЛС	— антифосфолипидный синдром
БО	— белковый обмен
ВЭО	— водно-электролитный обмен
ГЛЮТ	— белок-транспортер глюкозы
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГТТ	— глюкозо-толерантный тест
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДК	— дыхательный коэффициент
ДЛП	— дислиппротеинемии
ЖК	— жирные кислоты
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	— интерлейкин 1
ИЛ-6	— интерлейкин 6
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
КОС	— кислотно-основное состояние
ЛО	— липидный обмен
ЛП	— липопротеины
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
МК	— мочевая кислота
НЭЖК	— неэтерифицированная форма жирных кислот
НЭХ	— неэтерифицированный холестерин
ОПН	— острая почечная недостаточность
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПЖ	— поджелудочная железа
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПЦР	— полимеразная цепная реакция

СД	— сахарный диабет
СКВ	— системная красная волчанка
ССС	— сердечно-сосудистая система
СТГ	— соматотропный гормон
ТГ	— триглицериды
ТХУ	— трихлоруксусная кислота
УО	— углеводный обмен
ФА	— фенилаланин
ФКУ	— фенилкетонурия
ФЛ	— фосфолипиды
ФНО- α	— фактор некроза опухоли альфа
ХМ	— хиломикрон
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭХ	— эфиры холестерина
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма
ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот
ЦНС	— центральная нервная система

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ, ВИТАМИНОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Мотивационная характеристика темы

Белки — наиболее важные биологические вещества живых организмов, служащие основным пластическим материалом, из которого строятся клетки, ткани и органы тела человека. Они составляют основу гормонов, ферментов, антител и других образований, выполняющих сложные функции в жизни человека, такие как информационная, рецепторная, каталитическая, гомеостатическая, структурная и другие, способствуют нормальному обмену в организме витаминов и минеральных солей.

Обмен белка отличается высокой интенсивностью: за 24 ч обновляется около 1 г/кг белка организма. Цикл полной замены молекул белка в организме взрослого человека составляет 130–160 суток. Белок в организме не депонируется, при его дефиците мобилизуются белки мышц, кожи, костей, а при более тяжелых состояниях — паренхиматозных органов. Потребность в белке складывается из потребности в общем азоте и незаменимых аминокислотах. Не менее 10 % (2–14 %) диеты должно обеспечиваться белками (1,0–1,5 г/кг веса/день).

Нарушения белкового обмена возможны на всех этапах, начиная с всасывания и заканчивая выделением из организма конечных продуктов катаболизма белка, и приводят к существенным расстройствам функций органов, их систем и организма в целом. При недостатке белков в организме возникают серьезные нарушения: замедление роста и развития детей, изменения в печени взрослых, деятельности желез внутренней секреции, состава крови, снижение работоспособности и сопротивляемости к инфекционным заболеваниям.

Изучение патологических и приспособительных механизмов нарушений белкового обмена является важным условием для диагностики и патогенетической терапии заболеваний обмена веществ.

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, клинические проявления типовых нарушений обмена белков, витаминов, нуклеиновых кислот.

Задачи занятия. Студент должен:

1. Узнать:
 - типовые формы нарушений БО;
 - этиологию и патогенез различных видов белковой недостаточности;
 - роль белка в основном обмене веществ;
 - причины нарушений БО;
 - причины и патофизиологические механизмы периодов полного голодания.
2. Научиться:
 - анализировать параметры, характеризующие обмен белков;

— давать патогенетическую оценку изменений показателей белкового и аминокислотного состава крови и мочи, отображающих обмен белков;

3. Приобрести навыки:

— решения ситуационных задач, включающих изменения показателей белкового и аминокислотного состава крови и мочи.

4. Ознакомиться:

— с клиническими проявлениями нарушений обмена белков, витаминов и нуклеиновых кислот;

— с принципами диагностики, профилактики и терапии нарушений обмена белков, витаминов и нуклеиновых кислот.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

— из *курса биологической химии*: обмен и функции аминокислот, первичные и вторичные ферментопатии, нарушение обмена нуклеотидов; биохимию питания: роль витаминов А, С, Е как клеточных антиоксидантов; роль витамина С в процессах микросомального окисления;

— из *курса общей и биоорганической химии*: строение и свойства белков, витаминов, нуклеиновых кислот;

— из *курса нормальной физиологии*: функции белков, витаминов, нуклеиновых кислот.

Контрольные вопросы

1. Типовые формы нарушений БО. Положительный и отрицательный азотистый баланс.

2. Нарушения конечных этапов БО, синтеза мочевины.

3. Гиперазотемия: виды, причины, механизмы развития.

4. Причины и механизмы нарушения белкового состава крови: гипер-, гипо- и диспротеинемия.

5. Гипо- и гипервитаминозы: причины, механизмы нарушений физиологических функций и обмена веществ, основные проявления. Антивитамины.

6. Методы диагностики типовых расстройств обмена витаминов.

7. Нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых оснований. Подагра: роль экзо- и эндогенных факторов, патогенетические механизмы, клинические проявления.

8. Голодание: определение понятия, виды, причины. Периоды полного голодания: изменения обмена веществ и физиологических функций в разные периоды полного голодания.

9. Виды белково-калорийной (белково-энергетической) недостаточности. Понятие о лечебном голодании.

10. Понятие о протеинограммах. Клинико-лабораторные показатели расстройств белкового и нуклеинового обменов, белковые и аминокислотные показатели состава мочи и крови, их значение.

11. Принципы коррекции расстройств белкового и нуклеинового обменов.

Типовые нарушения белкового обмена

К типовым нарушениям обмена белков в организме относятся:

- 1) несоответствие поступления белка в организм его потребностям;
- 2) нарушения трансмембранного переноса аминокислот;
- 3) нарушения содержания белков в плазме крови;
- 4) нарушение расщепления белка в ЖКТ;
- 5) расстройства метаболизма аминокислот;
- 6) расстройства конечных этапов катаболизма белков.

Особенности БО

Белковый обмен организма жестко зависит от условий питания, так как в организме в виду неэффективности депонирования запасов белка нет. Поэтому для обеспечения устойчивости роста организм должен постоянно снабжаться белками.

Источником синтеза белков служат аминокислоты экзогенного и эндогенного происхождения. Определенные аминокислоты (незаменимые) не могут образовываться в результате эндогенных трансформаций, но они необходимы для синтеза.

Источником энергии служат углеводы, жиры, а при их недостатке — белки. В случае недостаточного поступления с пищей углеводов и жиров для обеспечения энергетических нужд, аминокислоты вместо включения в белки, будут расщепляться до субстратов.

Биологическую ценность белков определяет эффективность их утилизации. Белки с высокой биологической ценностью (незаменимые аминокислоты) отличаются количественными характеристиками и распределением, благоприятными для ресинтеза тканей организма и небольших затрат энергии. При белковой недостаточности белки мышц могут разрушаться, становиться источником для образования ферментов и обеспечения потребностей тканей мозга.

На белки приходится около 20 % от массы тела взрослого человека. Составляющие их аминокислоты относятся к незаменимым питательным веществам, участвующим в образовании протоплазмы клеток. Вид, число и строение аминокислот определяют характеристики белковой молекулы. Все аминокислоты делятся на незаменимые, заменимые и условно-незаменимые.

Десять аминокислот (*треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, метионин, гистидин и аргинин*) считаются незаменимыми для детей первого года жизни. Кроме того, *цистин* и *таурин* незаменимы для детей с низкой массой тела при рождении.

Для здорового взрослого человека незаменимыми являются восемь аминокислот: *треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, метионин*.

Очень важно, что аминокислотная недостаточность возникает не только при недостатке одной или нескольких незаменимых аминокислот, но и при нарушении количественных соотношений между незаменимыми аминокислотами, поступающими в организм. Эти нарушения могут возникнуть при однообразном питании или недостатке аминокислот.

Отдельную группу аминокислот составляют полунезаменимые (условно незаменимые) аминокислоты. Условно незаменимыми эти кислоты называются потому, что они синтезируются в организме, при патологических состояниях и заболеваниях их дефицит во внутренней среде может развиваться сравнительно быстро. К ним относятся: **глутамин** (необходим для синтеза нуклеотидов, белков скелетных мышц, образования аммиака в почках и глюконеогенеза в гепатоцитах); **аргинин** (является субстратом для синтеза контринсулярных гормонов, инсулина, необходим для синтеза протеинов). Заменяемые аминокислоты могут быть синтезированы в организме, поэтому они необязательно должны содержаться в диете.

Азотистый баланс организма

Интегральным показателем общего уровня обмена белков в организме является азотистый баланс.

Азотистый баланс — разница между суточным количеством поступающего с пищей азота и количеством азота, выделенного за тот же период в составе азотосодержащих компонентов мочи и кала (мочевая кислота, мочевины, креатинин, аминокислоты, аммиак, индикан и др.).

У здорового взрослого человека процессы распада и синтеза белка уравновешены, т. е. имеется *азотистое равновесие*. При этом суточная деградация белка составляет 30–40 г.

Азотистый баланс может быть положительным и отрицательным.

Положительный азотистый баланс — состояние, когда азота в организм поступает больше, чем выводится, т. е. синтез белка преобладает над его распадом.

При нормальных условиях: рост, интенсивная регенерация, лактация, беременность.

При патологии: полицитемия, большие доброкачественные и некоторые злокачественные опухоли, гиперсекреция гормона роста.

Отрицательный азотистый баланс — состояние азотистого обмена, при котором количество азота, выводимого из организма, превышает количество азота, вводимого с пищей. Наблюдается при голодании, белково-энергетической недостаточности, СД 1 типа, гиперкортицизме, нехватке любой незаменимой аминокислоты, экстремальных состояниях (стресс), ожогах.

Последствиями отрицательного азотистого баланса являются дистрофические изменения в органах, похудание, у детей — задержка роста и умственного развития.

Нарушение процессов синтеза белка

Белки синтезируются в организме непрерывно на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно в период внутриутробного развития, в детском и юношеском возрасте.

Виды синтеза белка в зависимости от его назначения (по В. Н. Никитину):

- *регенерационный* — связан с процессами физиологической и репаративной регенерации;
- *синтез роста* — сопровождается увеличением массы и размеров тела;
- *стабилизирующий* — связан с возмещением структурных белков, утраченных в процессе диссимиляции, способствует поддержанию структурной целостности организма;
- *функциональный* — связан со специфической деятельностью различных органов (синтез гемоглобина, белков плазмы крови, антител, гормонов и ферментов).

Причины нарушения синтеза белка:

- отсутствие достаточного количества аминокислот;
- дефицит энергии в клетках;
- расстройства нейроэндокринной регуляции;
- нарушение процессов транскрипции или трансляции информации о структуре того или иного белка, закодированной в геноме клетки.

Последствия нарушения синтеза белка:

- развитие дистрофических и атрофических нарушений в органах и тканях вследствие недостаточного обновления структурных белков;
- замедление процессов регенерации;
- отставание в росте, физическом и умственном развитии;
- снижение синтеза различных ферментов и гормонов (СТГ, АДГ, инсулин и др.), приводящее к развитию эндокринопатий и нарушению других видов обмена (углеводного, водно-электролитного, основного);
- снижение онкотического давления крови;
- уменьшение продукции антител и других защитных белков, приводящее к снижению иммунологической реактивности организма;

В наиболее выраженной степени эти расстройства возникают в результате длительного нарушения усвоения белков пищи при различных хронических заболеваниях органов пищеварения, а также при длительном белковом голодании, особенно если оно сочетается с дефицитом жиров и углеводов.

Наиболее частой причиной нарушения синтеза белка является *недостаток аминокислот в организме* вследствие расстройств пищеварения и всасывания, пониженного содержания белка в пище либо употребления белков, в которых отсутствуют или имеются в незначительном количестве незаменимые аминокислоты, не синтезирующиеся в организме. Недостаток хотя бы одной из незаменимых аминокислот ведет к снижению синтеза того или иного белка даже при избытке остальных (таблица 1).

Таблица 1 — Проявления дефицита незаменимых аминокислот

Гистидин	Дерматит, анемия, снижение продукции гистамина, ухудшение умственной деятельности
Изолейцин	Поражение почек, щитовидной железы, анемия, гипопроотеинемия
Лейцин	Поражение почек, щитовидной железы, гипопроотеинемия
Метионин (с цистеином)	Ожирение, некрозы печени, ускорение атерогенеза, надпочечниковая недостаточность, дефицит холина и адреналина
Лизин	Анемия, миодистрофия, остеопороз, поражение печени и легких, головная боль, повышенная чувствительность к шуму
Фенилаланин с тирозином	Гипотиреоз, недостаточность мозгового вещества надпочечников
Аргинин	Нарушение сперматогенеза, цикла мочевины
Триптофан	Пеллагра, катаракта, помутнение роговицы, анемия, облысение, гипопроотеинемия, атрофия семенников, рассасывание плода
Валин	Расстройство координации движений и гиперстезии
Треонин	Отеки и снижение массы тела

Дефицит заменимых аминокислот в пище реже приводит к понижению синтеза белка, так как они могут образовываться в организме из кетокислот, являющихся продуктами метаболизма углеводов, жиров и белков.

Наследственные нарушения белкового обмена

Фенилкетонурия

ФКУ — это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот. Впервые было описано в 1934 г. норвежским врачом Иваром Асбьорн Феллингом под названием «фенилпировиноградная имбецильность».

Заболевание характеризуется дефицитом печеночного фермента фенилаланингидроксилазы (фенилаланин-4-монооксигеназы), который катализирует превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин. При дефиците фенилаланингидроксилазы фенилаланин не расщепляется, а накапливается и превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая при этом заболевании обнаруживается в моче.

Клинические симптомы: при рождении дети выглядят совершенно здоровыми, манифестация заболевания появляется в 2–6 месяцев в виде вялости, отсутствия интереса к окружающему, срыгивания; мышечной гипотонии, судорог, отставания статико-моторного и психо-речевого развития. Отмечается повышенная раздражительность, беспокойство, в последующем — глубокая степень умственной отсталости; аллергический дерматит, гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз; «мышиный» запах мочи.

Критерии диагностики ФКУ

Диагноз основывается на совокупности *генеалогических данных* (возможный родственный брак родителей больного ребенка, аналогичная патология у родных или двоюродных сибсов), результатов *клинического* (судороги, нарушение мышечного тонуса, экзематозные изменения кожи, гипопигментация волос, кожи, радужной оболочки глаз, своеобразный «мышиный» запах мочи) и *биохимического обследования* (повышенный уровень фенилаланина в крови более 900 мкмоль/л, присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот, положительная проба Феллинга).

Методы диагностики ФКУ

1. Проба Феллинга — выявление фенилпирувата в моче при помощи хлорида 3-валентного железа (FeCl_3). При положительном анализе появляется сине-зеленое окрашивание мочи.

2. В крови выявление избытка фенилаланина возможно с помощью бактериального экспресс-теста Гольдфарба или теста Гатри (т. к. в течение первых дней жизни фенилпировиноградная кислота в моче может отсутствовать).

3. Хроматография аминокислот плазмы крови и мочи.

4. Молекулярно-генетические методы выявления генного дефекта.

Оптимальные сроки обследования новорожденных — 6–14 день жизни, начало терапии — не позднее 21 дня жизни.

Алкаптонурия

Редкое врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение БО, а именно их структурных компонентов — аминокислот (тирозина и фенилаланина) — с образованием промежуточного продукта — *алкаптона*. Он накапливается в тканях человека, придавая им черно-коричневую окраску, а также выделяется с мочой.

Формы:

- *генетическая* — возникает вследствие мутации гена, который кодирует синтез фермента, расщепляющего аминокислоты (тирозин и фенилаланин);

- *приобретенная* (симптоматическая) — при дефиците витамина С.

Причиной данного заболевания является мутация в гене, который отвечает за фермент, необходимый для расщепления структурных компонентов белка — аминокислот, а именно тирозина и фенилаланина. Мутация в гене нарушает этот процесс. В результате продукты неполного аминокислотного обмена откладываются в тканях и органах в виде красящегося вещества (пигмента) и выделяются с мочой, придавая ей темный цвет. Отложение черного пигмента наблюдается главным образом в области склер, в хрящах ушных раковин, в суставах, связках, слизистых оболочках, в неко-

торых участках кожи. В результате отложения пигмента хрящ теряет эластичность, становится хрупким. Часто присоединяется воспалительный компонент, особенно со стороны суставов.

Диагноз алкаптонурии основывается на клинической картине (таблица 2), исследовании мочи и генетическом анализе.

Исследование мочи:

— ферментативная спектрофотометрия и жидкостная хроматография — методы разделения смесей на составляющие их вещества для количественного определения в моче промежуточных продуктов белкового обмена (гомогентезиновой кислоты и бензохиноуксусной кислоты);

— оценка цвета мочи через 12–24 ч после пребывания ее на воздухе: моча темнеет.

Генетический анализ: ПЦР — для обнаружения мутированного гена, отвечающего за данное заболевание.

Таблица 2 — Симптомокомплекс алкаптонурии

Органы и системы	Проявления
Кожные покровы	В области носа, вокруг глаз и губ, на шее, животе, в подмышечных и паховых складках кожа приобретает коричневый цвет; ушные раковины становятся более плотными на ощупь, с голубовато-серым оттенком. На склере (белок) глаз выявляются очаги коричневого цвета в виде треугольных пятнышек или точек
Костная система	Тупые боли и чувство скованности в позвоночнике, ограничение движения вплоть до полной потери подвижности. Изгибы позвоночника выпрямляются, становятся сглаженными. Позднее появляются боли в коленных, тазобедренных и плечевых суставах
ССС	Наиболее часто развивается стеноз (сужение) аортального клапана из-за отложения кальция в его створках и восходящем отделе аорты, реже поражается митральный клапан
ЖКТ	Боль при глотании из-за отложения красящегося вещества в хрящах гортани
Почки	Образование камней. Бурый или черный цвет мочи

Гомоцистинурия

Заболевание впервые описано в 1962 г. Carson и Neil. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота гомоцистинурии составляет 1:200 000 новорожденных.

В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, что ведет к нарушению обмена метионина. Кофактором цистатионсинтетазы является витамин В₆. Поэтому наблюдается

пиридоксинчувствительная и *пиридоксинрезистентная* формы. У родителей и родственников больных часто обнаруживают шизофрению. Рядом авторов отмечается фенотипическое сходство с болезнью Марфана. Однако при гомоцистинурии, в отличие от болезни Марфана, более выражены изменения нервной системы, снижение интеллекта и судорожный синдром.

Формы:

1. Классическая.
2. Связанная с дефицитом утилизации витамина В₆.
3. Обусловленная нарушением метаболизма фолиевой кислоты.

Клинически дети, больные классической формой, при рождении выглядят здоровыми. Возможны лишь задержка роста и развития. Диагноз обычно устанавливается после 3 лет, когда выявляется подвывих хрусталика. Основной рентгенологический признак — генерализованный остеопороз.

При гомоцистинурии наблюдается клинический полиморфизм. Однако можно выделить своеобразный комплекс признаков (таблица 3).

Таблица 3 — Симптомокомплекс гомоцистинурии (по Ю. И. Барашневу, Ю. И. Вельтищеву, 1978)

Симптомы	Фенотипические проявления
Изменение скелета	Укороченное туловище, удлиненные конечности, нарушенная осанка, «башенная» форма черепа, неправильный прикус и рост зубов, высокое небо, «крыловидные» лопатки, деформация грудной клетки, вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие, умеренный остеопороз
Изменение нервной системы	Сниженный интеллект, патологический характер ЭЭГ, спастическая походка
Нарушение зрения	Подвывих хрусталиков, вторичная глаукома, изменения глазного дна
Сердечно-сосудистые расстройства	Нарушение обменных процессов в миокарде (по данным ЭКГ)
Внешние признаки	Светлые, мягкие, вьющиеся крупными завитками волосы, голубой цвет радужной оболочки

Необходимо отметить, что гомоцистинурии свойственен прогрессирующий характер течения патологического процесса. При рождении дети обычно не имеют каких-либо внешних дефектов. Но в результате наследственных нарушений постепенно начинают выявляться изменения в отдельных органах и системах. Существует зависимость клинической картины от возраста. Чем старше ребенок, тем больше органов и систем вовлекается в патологический процесс. Диагностическим признаком является избыточная экскреция с мочей гомоцистина (необходима свежесобранная моча, т. к. гомоцистин разрушается при хранении).

Гистидинемия

Заболевание впервые описано в 1961 г. Ghadimi с соавторами, а термин «гистидинемия» предложен Auerbach с соавт. в 1962 г.

Заболевание возникает в результате отсутствия или недостаточности активности фермента гистидазы. Наследуется аутосомно-рецессивно. Высказывается мнение об аутосомно-рецессивной передаче с неполной пенетрантностью, сцепленном с X-хромосомой наследовании.

При гистидинемии происходит нарушение самого эффективного активного пути катаболизма — превращение гистидина в уроганиновую кислоту (этим путем в норме катаболизируется большая часть гистидина). В результате метаболического блока происходит накопление в крови и моче гистидина. Увеличение активности трансаминирования и усиленный перевод гистидина в имидозолпировиноградную, имидозолмолочную и имидозолуксусную кислоты является компенсаторно-приспособительной реакцией организма.

Клиническая картина варьибельна: от тяжелой умственной отсталости до полного отсутствия каких-либо симптомов. Снижение интеллекта выявляется лишь у 50 % больных детей. Больные гистидинемией имеют светлый цвет волос, голубые глаза. На первый план выступает поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги, а у детей с нормальным интеллектом можно выявить особенности психики при гистидинемии: эмоциональную лабильность, агрессивность. Иногда гистидинемия сочетается с аномалиями развития, патологией почек, костной системы.

Для диагностики заболевания необходимо выявление повышенного уровня гистидина в плазме. Окончательный диагноз подтверждает определение гистидазы в ороговевающем эпителии или печени.

Наследственные нарушения обмена триптофана

Процессы метаболизма триптофана идут по трем основным направлениям: серотониновому, индольному и кинурениновому.

К наследственно обусловленным нарушениям обмена триптофана относятся ряд клинических синдромов и заболеваний:

1. Болезнь Гартнепа.
2. Индиканурия.
3. Синдром Тада.
4. Синдром Прайса.

Болезнь Гартнепа

Впервые описана Baron с соавторами в 1956 г. Аутосомно-рецессивный тип наследования. При данном заболевании наблюдается генетическое изменение транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника и

проксимальных отделов почечных канальцев. Это ведет к изолированному дефекту транспорта моноаминокарбоновых кислот. Нарушение кишечной абсорбции триптофана приводит к его бактериальному расщеплению в кишечнике до индола и индоксила. Генерализованная аминоацидурия обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции.

Для болезни Гартнепа характерны кожная фоточувствительность, пеллагроподобный дерматит, мозжечковая атаксия с вовлечением в процесс пирамидных путей, нарушение функции ЖКТ. У некоторых детей выявляется умственная отсталость.

Индиканурия

Впервые описана в 1965 г. Vickel. В основе заболевания лежит нарушение всасывания триптофана в кишечнике с образованием избыточного количества индола, который всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана. Последний окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в синий цвет (болезнь «голубых пеленок»).

При индиканурии наблюдается гиперкальциемия, нефрокальциноз, периодическая гипертермия.

Синдром Тада

Данный синдром впервые описан в 1963 г. Tada с соавторами под названием «триптофанурия с нанизмом». Аутосомно-рецессивный тип наследования. При синдроме Тада наблюдается недостаток фермента триптофанпирролазы, катализирующего превращение триптофана в кинуренин. Нарушения связаны с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком индольных соединений. При синдроме Тада отмечается глубокая умственная отсталость, нанизм, мозжечковая атаксия.

Синдром Прайса

Впервые описан в 1967 г. Price с соавторами. Генетический дефект кинуренингидроксилазы. Наблюдается избыточное выделение с мочой кинуренина за счет блока фермента. Основное проявление синдрома Прайса — склеродермия.

Нарушения конечных этапов белкового обмена

Конечные этапы белкового и нуклеинового обмена приводят к формированию экскретируемых из организма азотистых соединений — аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, индикана. Основным показателем выведения и образования азотистых продуктов служит *уровень*

остаточного азота, который в норме колеблется от 14,3 до 28,6 ммоль/л и состоит на 50 % из азота мочевины; другие 50 % составляет резидуальный (немочевинный) азот, входящий в состав аминокислот (25%), аммиака и других азотистых соединений.

Из всех компонентов остаточного азота наиболее токсичным является аммиак, так как может беспрепятственно проникать через биологические мембраны, в том числе через ГЭБ.

Основным механизмом обезвреживания аммиака в организме является биосинтез мочевины, который происходит в печени в цикле Кребса-Гензелейта (орнитиновый цикл мочевинообразования Кребса) в несколько этапов с участием ряда ферментных систем и сопровождается поглощением энергии, источником которой является АТФ.

Гиперазотемия

Гиперазотемия — это увеличение остаточного (небелкового) азота в крови.

Виды гиперазотемии

Продукционная гиперазотемия: при нарушении синтеза мочевины количество ее в крови и моче снижается, и нарастает содержание резидуального азота. Избыток аммиака может в некоторой степени устраняться за счет повышенного образования глутамина и присоединения к α -кетоглутаровой кислоте, которая при этом превращается в глутаминовую, и ее окисление в ЦТК резко снижается. Вследствие этого снижается образование АТФ.

Ретенционная гиперазотемия: при нарушении выделительной функции почек или нарушении проходимости мочевыводящих путей. При этом концентрация остаточного азота в крови возрастает до 140–215 ммоль/л, а содержание небелковых азотистых продуктов в моче снижается. Является одним из факторов, играющих роль в развитии уремической комы.

Смешанная (комбинированная) гиперазотемия: при сочетании повышенного распада белка в тканях с недостаточным выведением азотистых продуктов с мочой (ОПН на почве септического аборта или обширное сдавление тканей). К комбинированной форме гиперазотемии относится гипохлоремическая гиперазотемия, возникающая при неукротимой рвоте, стенозе привратника и профузных поносах.

Нарушения белкового состава плазмы крови

В плазме крови человека присутствуют более 200 белков, имеющих различную концентрацию. Количественно наиболее представлен альбумин. Содержание отдельных белков изменяется при многих физиологических и патологических состояниях.

Большинство белков плазмы представлено гликопротеинами обычно с содержанием углеводов от 10 до 25 %, исключение составляет альбумин, который не гликозилирован.

С клинической точки зрения удобно разделять белки по их функции, поэтому специфический индивидуальный белок может быть отнесен более чем к одной группе.

Функции белков крови:

- рецепторно-сигнальная роль;
- структурная;
- транспортная;
- энзиматическая;
- сократительная;
- гормональная;
- энергетическая;
- защитная;
- регулирующая;
- гомеостатическая;
- повреждающая.

Концентрация белка в плазме зависит от скорости синтеза, скорости удаления и объема распределения. Альбумины, α -глобулины и часть β -глобулинов синтезируются в печени, γ -глобулины и часть β -глобулинов — в клетках лимфоидной ткани. Концентрация белка в плазме может быстро меняться — через 30 мин в положении стоя после длительного лежания она может увеличиться на 10–20 %, после венопункции может измениться в течение нескольких минут. В обоих случаях это связано с перераспределением жидкости между внутрисосудистым пространством и интерстицием.

На концентрацию белков в плазме влияют следующие факторы:

- возраст (у недоношенных детей содержание белка в крови составляет 36–60 г/л, у новорожденных — 46–70 г/л, у детей 2–12 лет — 50–75 г/л, у взрослых — 65–85 г/л);
- пол (мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию α -фетопротеина, ферритина, IgM и многих других белков);
- фенотипы, связанные с расовыми различиями;
- наследственный дефицит отдельных белков;
- окружающая среда (у жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем у живущих в зоне с холодным климатом);
- физическая нагрузка (активная физическая работа повышает концентрацию белка в крови до 10 %);
- сон;
- питание;
- беременность (влияет в первую очередь на концентрацию транспортных белков);

- прием лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, тестостерон, фенотиазины, эстрогены).

Факторы, обуславливающие изменение концентрации белка в организме:

- потеря белка через поврежденный орган (нефротический синдром, клубочковая и канальцевая протеинурия, патология кишечника);
- нарушение синтеза белка (заболевания печени, почек);
- изменение ОЦК в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами организма;
- усиление катаболизма белка (воспаление, опухоли);
- изменение скорости утилизации белка (воспаление, патология почек).

Патология белкового состава сыворотки крови связана с нарушением водного обмена и обмена белков плазмы крови. Она выражается в различных изменениях белкового состава:

1. Гипопротеинемия.
2. Гиперпротеинемия.
3. Диспротеинемия.
4. Парапротеинемия.

Гипопротеинемия — уменьшение общей концентрации белков в плазме крови:

а) *гипосинтетическая* (истинная):

- первичная (наследственная или врожденная — гипопротеинемия при болезни Брутона);
- вторичная (приобретенная, симптоматическая — при печеночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, гипоаминоацидемии различного генеза, ожоговой болезни);

б) *гемодиллюционная* (ложная): обусловлена гиперволемией (гиперальдостеронизм или почечная недостаточность).

Гиперпротеинемия — увеличение общей концентрации белков в плазме крови:

а) *гиперсинтетическая* (истинная, протеосинтетическая): результат гиперпродукции белка, парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитомах, множественной миеломе);

б) *гемоконцентрационная* (ложная): в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Диспротеинемия — нарушение нормального соотношения между различными фракциями белков крови. Возникает при различных заболеваниях органов пищеварения, воспалительных заболеваниях.

Парапротеинемия — появление в крови патологических белков: парапротеинов, пироглобулинов, криоглобулинов.

Парапротеины соответствуют разным вариантам нормальных иммуноглобулинов (чаще IgG и IgM), но отличаются однотипностью тяжелых и

легких цепей или представляют собой структурно аномальные молекулы иммуноглобулинов (фрагменты легких или тяжелых цепей). Появление таких белков в крови наблюдается при парапротеинемических гемобластозах — опухолях системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции моноклонального иммуноглобулина (солитарная плазмоцитома, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей и др.).

Пироглобулины — глобулины, подвергающиеся коагуляции при нагревании до 56 °С. Обнаруживаются при саркоидозе, сифилисе, СКВ.

Криоглобулины — глобулины, которые осаждаются при охлаждении и вновь растворяются при нагревании до 37 °С. Выявляются при циррозах печени, аутоиммунных заболеваниях, идиопатической криоглобулинемии.

Гипо- и гипервитаминозы. Антивитамины

Витамины — это незаменимые компоненты пищи, которые, присутствуя в небольших количествах, обеспечивают нормальное протекание биохимических и физиологических процессов путем участия в регуляции обмена веществ в организме, не используя при этом для пластических и энергетических нужд организма.

Свойства витаминов:

1. Биосинтез витаминов осуществляется вне организма человека, но эндогенный биосинтез некоторых из них осуществляется кишечной микрофлорой.

2. Витамины не являются пластическим материалом и не служат источником энергии.

3. Витамины биологически активны в малых количествах и необходимы для всех жизненных процессов.

4. Недостаточное поступление в организм отдельных витаминов или нарушение их усвоения ведет к развитию патологических процессов в виде гипо- и авитаминозов.

Витаминная недостаточность

Клинические проявления болезней витаминной недостаточности возникают постепенно, по мере расходования витаминов, депонированных в различных органах и тканях (запасы большинства витаминов, за исключением витаминов А и В₁₂, в организме невелики).

Различают 3 стадии развития витаминной недостаточности:

Стадия I — прегиповитаминоз (субнормальная обеспеченность витаминами): малоспецифические общие изменения некоторых функций внутренних органов, снижение общего тонуса, сопротивляемости организма, работоспособности. Наличие витаминной недостаточности на этой стадии подтверждается лишь специальными лабораторными исследованиями.

Стадия II — гиповитаминоз: является следствием относительного дефицита витамина (витаминов) и характеризуется явными клиническими проявлениями, зависящими от преимущественного дефицита того или иного витамина; последнее подтверждается лабораторными исследованиями (определением содержания витамина в сыворотке крови, выделения его или продуктов метаболизма с мочой).

Стадия III — авитаминоза: крайняя степень витаминной недостаточности вследствие полного (или почти полного) отсутствия поступления витаминов в организм. Проявляется характерной яркой клинической картиной и значительным снижением содержания витаминов в организме (при лабораторных исследованиях).

Различают также **моногопо- и моноавитаминоз**, развивающиеся при недостаточности в организме какого-то одного витамина, и **полигипо- и полиавитаминоз**, развивающиеся при недостаточности нескольких или многих витаминов. Следует особо отметить, что стертые эндогенные формы гиповитаминозов, особенно наблюдающиеся при хронических заболеваниях органов пищеварения и нарушениях процессов всасывания кишечной стенкой, встречаются достаточно часто и представляют известные трудности для ранней диагностики.

Полигиповитаминозы, полиавитаминозы встречаются чаще, чем изолированная относительная или полная недостаточность одного из витаминов. В патогенезе гиповитаминозов и полиавитаминозов следует учитывать взаимное влияние некоторых витаминов, их синергизм и антагонизм.

Клиническая картина полиморфна, но в основном проявляется симптомами недостаточности тех витаминов, поступление которых в организм и утилизация наиболее нарушены. Особенно часты слабость, снижение памяти и трудоспособности, нарушение сна, снижение аппетита, одышка при обычной физической нагрузке.

Профилактика: своевременная диагностика и лечение заболеваний ЖКТ, при которых нарушается всасывание пищевых веществ и витаминов; включение витаминотерапии в курс лечения хронических заболеваний пищеварительного тракта.

Причины гиповитаминозов

I. Алиментарная недостаточность витаминов:

1. Низкое содержание витаминов в суточном рационе питания.
2. Разрушение витаминов вследствие их длительного и неправильного хранения и нерациональной кулинарной обработки.
3. Действие авитаминовых факторов, содержащихся в продуктах.
4. Нарушение баланса химического состава рационов и нарушение оптимальных, соотношений между витаминами.

5. Пищевые извращения и религиозные запреты, налагаемые на ряд продуктов у некоторых народностей.

6. Анорексия.

II. Угнетение нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов:

1. Болезни ЖКТ.

2. Нерациональная химиотерапия.

III. Нарушения ассимиляции витаминов:

1. Нарушения всасывания витаминов в ЖКТ:

а) заболевания желудка;

б) заболевания кишечника;

в) поражение гепатобилиарной системы;

г) конкурентные отношения с всасыванием других витаминов и нутриентов;

д) врожденные дефекты транспортных и ферментных механизмов всасывания витаминов;

е) злоупотребление слабительными средствами.

2. Утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой.

3. Нарушение нормального метаболизма витаминов и образования их биологически активных форм:

а) наследственные аномалии;

б) приобретенные заболевания, действие токсических и инфекционных агентов.

4. Нарушение образования транспортных форм витаминов.

5. Антивитаминное действие лекарственных веществ.

IV. Повышенная потребность в витаминах:

1. Особые физиологические состояния организма (интенсивный рост, беременность, лактация).

2. Интенсивная физическая нагрузка.

3. Значительная нервно-психическая нагрузка, стрессовые состояния;

4. Инфекционные заболевания и интоксикации.

5. Заболевания внутренних органов и желез внутренней секреции (СД, заболевания щитовидной железы).

6. Курение, употребление алкоголя.

7. Особые климатические и экологические условия.

8. Повышенная экскреция витаминов.

Основные причины и клинические проявления гипо- и авитаминозов

Витамин А (ретинол)

Этиология:

1) недостаточное содержание в пище витамина А или β-каротина;

2) нарушение всасывания в ЖКТ;

- 3) нарушение превращения β -каротина в витамин А;
- 4) нервное и физическое перенапряжение, утомление, плохой сон;
- 5) воздействие яркого света, напряжение зрения при слабом освещении.

Патогенез: В патогенезе особое значение имеют нарушения окислительных процессов, расстройства функций эпителия слизистых оболочек, эндокринных желез и нервной системы, что является причиной морфологических и функциональных изменений в организме.

Клинические проявления: специфические поражения глаз: ксерофтальмия, кератомалация, амблиопия, гемералопия; поражения кожи: фолликулярный папулезный гиперкератоз — «жабья кожа», вторичные инфекции; поражение слизистых оболочек мочеполовой и дыхательной систем, ЖКТ: циститы, пиелиты, пневмонии, ларинготрахеобронхиты; нарушения противосвертывающих механизмов крови: повышение толерантности плазмы к гепарину, гиперфибриногенемия.

Ксерофтальмия — сухость конъюнктивы и роговой оболочки глаза.

Кератомалация — конъюнктивит, отек, изъязвление и размягчение роговицы.

Амблиопия («ленивый глаз») — функциональное, обратимое понижение зрения, при котором один глаз почти (или вообще) не задействован в зрительном процессе.

Гемералопатия — куриная, или сумеречная, слепота.

Витамин D (эргокальциферол)

Этиология:

- 1) недостаточное поступление с пищей;
- 2) нарушение образования активного витамина в коже из провитамина под воздействием УФ лучей;
- 3) ацидоз;
- 4) недоношенность, раннее прекращение грудного вскармливания;
- 5) заболевания ЖКТ.

Патогенез: Особенностью развития остеопороза является снижение содержания кальция в костях и нарушение обызвествления костной ткани, уменьшение прочности и деформация костей. Снижение окислительных процессов обуславливает накопление в тканях недоокисленных продуктов промежуточного обмена, кислотно-щелочное равновесие изменяется в сторону ацидоза, что еще больше нарушает обмен веществ и приводит к изменению функции внутренних органов.

Клинические проявления: нарушение процессов минерализации костной и хрящевой ткани, нарушение деятельности нервной, мышечной, репродуктивной, иммунной систем, развитие рахита у детей и остеомаляции у взрослых.

Витамин E (токоферол)

Этиология:

Первичная недостаточность:

- 1) искусственное вскармливание;
- 2) недостаток белка в рационе.

Вторичная недостаточность:

- 1) нарушение пищеварения;
- 2) заболевания тонкой кишки;
- 3) синдром короткой кишки;
- 4) абетапопротеинемия;
- 5) гипогаммаглобулинемия;
- 6) дефект токоферолсвязывающего белка.

Клинические проявления: дегенеративные изменения в скелетных мышцах, миокарде, гипотрофия, дегенеративные изменения клеток спинного мозга, нарушение походки, парез глазодвигательных мышц, повышение проницаемости и ломкости капилляров, жировое перерождение печени, дислипопротеинемии, нарушение спермато- и овогенеза, нарушение развития плаценты, увеличение числа самопроизвольных абортов.

Витамин К (филлохинон)

Этиология:

- 1) прекращение поступления в кишечник желчи;
- 2) хронические заболевания кишечника;
- 3) передозировка дикумарина;
- 4) подавление кишечных бактерий антибиотиками и сульфаниламидами;
- 5) заболевания органов дыхания.

Клинические проявления: снижение содержания в крови активных факторов свертывания крови II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса), X (фактор Стюарта — Прауэра), приводящее к самопроизвольным паренхиматозным и капиллярным кровотечениям, гематомам, гемартрозам и т. д.

Витамин В₁ (тиамин)

Этиология:

- 1) недостаточное содержание в пище;
- 2) повышенный расход (беременность, лактация и т. д.);
- 3) нарушение всасывания;
- 4) нарушение усвоения при тяжелых заболеваниях печени;
- 5) гемодиализ;
- 6) алкоголизм.

Клинические проявления: слабость, снижение аппетита, тошнота, нарушение периферической чувствительности, онемение пальцев, ощущение ползанья «мурашек», боли по ходу нервов, поражение ССС.

Формы болезни бери-бери:

- *сухая* — двустороннее симметричное поражение нервов нижних конечностей;
- *влажная* — нарушение деятельности ССС.

• *церебральная* (синдром Вернике — Корсакова, геморрагический полиэнцефалит), проявляющаяся энцефалопатией Вернике (мозжечковая атаксия, судороги, арефлексия, нистагм, дезориентация, спутанность сознания, паралич глазных мышц) и корсаковским психозом (неспособность усваивать информацию, ретроградная амнезия, дезориентировка во времени и пространстве, слабая способность сосредоточиваться, болтливость, иногда эйфория).

Витамин В₂ (рибофлавин)

Этиология:

- 1) недостаток поступления с пищей;
- 2) нарушение всасывания в кишечнике;
- 3) нарушение усвоения (хроническая диарея, заболевания печени, алкоголизм);
- 4) парентеральное питание с недостаточным количеством витамина.

Клинические проявления: слабость, повышенная утомляемость, склонность к простудным заболеваниям, ангулярный стоматит, глоссит, шелушение кожи, помутнение хрусталика, светобоязнь, снижение остроты зрения, обесцвечивание и выпадение волос.

Витамин В₃ (пантотеновая кислота)

Этиология: недостаточное поступление с пищей.

Клинические проявления: дерматиты, невриты, язвы слизистых оболочек пищеварительного тракта, нарушения продукции стероидных гормонов.

Витамин В₆ (пиридоксин)

Этиология:

- 1) искусственное вскармливание;
- 2) подавление бактериальной флоры кишечника антибиотиками, сульфаниламидами и противотуберкулезными препаратами;
- 3) синдром мальабсорбции.

Клинические проявления: повышенная раздражительность и заторможенность, ухудшение аппетита, судороги, себорейный дерматит, хейлит, стоматит, глоссит, гипохромная анемия.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин)

Этиология:

- 1) нарушение всасывания и утилизация;
- 2) повышенное расходование (беременность, лактация, пубертатный период, гипертиреоз, заболевания печени, злокачественные новообразования);

3) конкурентное потребление (широким лентецом при дифиллоботриозе, патологической микрофлорой при дивертикулезе кишечника, синдроме «слепой кишки»);

4) нарушение транспорта;

5) недостаточное поступление с пищей.

Клинические проявления: мегалобластическая анемия (нарушение созревания эритроцитов), атрофия слизистой оболочки ЖКТ, а также поражения нервной системы, проявляющееся фуникулярным миелозом (вовлечением в процесс задних и боковых столбов спинного мозга).

Витамин С (аскорбиновая кислота)

Этиология:

1) недостаточное поступление с пищей;

2) повышенная потребность организма;

3) нарушение процессов всасывания или усиленного разрушения (ахилия, дизентерия, диарея);

4) нарушение метаболических процессов;

5) нарушение окислительных процессов.

Патогенез: развитие гиповитаминоза С характеризуется признаками геморрагического диатеза, нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме. При недостатке витамина С затрудняется выведение токсических продуктов из организма, нарушается клеточное дыхание, снижается образование антител, и организм становится более восприимчивым к инфекционным болезням.

Клинические проявления: повышенная утомляемость, снижение аппетита, снижение устойчивости к простудным заболеваниям, кровоточивость десен.

Цинга (скорбут) — нарушение проницаемости капилляров, расшатывание и выпадение зубов, геморрагический парадонтит с гингивитом, отеки и боли в суставах, поражение костей, нарушение заживления ран.

Витамин РР (никотиновая кислота)

Этиология:

1) недостаточное поступление с пищей;

2) генетически детерминированные ферментопатии.

Клинические проявления: *пеллагра* — симптомокомплекс «три Д»: *дерматит* (покраснение кожи, пигментация на лице в виде крыльев бабочки, шелушение), *диарея*, *деменция*.

Фолиевая кислота (витамин В₉)

Этиология:

1) недостаточное поступление с пищей;

2) нарушение всасывания и утилизация;

3) повышенное расходование: (беременность, лактация, пубертатный период, гемолитические анемии, множественная миелома, сублейкемический миелоз);

4) нарушение депонирования фолиевой кислоты: (гепатиты, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак и др.)

Клинические проявления: слабость, потеря веса, замедление процесса регенерации, нарушение функций ЖКТ, глоссит, язвенный стоматит, макроцитарная анемия, лейкопения.

Витамин Н (биотин)

Этиология:

1) длительный прием сульфаниламидов и антибиотиков;

2) потребление большого количества сырого яичного белка.

Клинические проявления: себорейный дерматит, тошнота, выпадение волос, боли в мышцах.

Основные причины и клинические проявления гипervитаминозов

Гипervитаминозы — патологические состояния, вызванные поступлением в организм чрезмерно большого количества витаминов и характеризующиеся нарушениями физиологических процессов, связанными со специфической ролью витаминов в обмене веществ, а отчасти имеющие характер неспецифического отравления.

Более других токсичны жирорастворимые витамины А и D.

Гипervитаминоз А

Этиология: потребление продуктов, содержащих большое количество витамина А или токсических доз препаратов витамина А.

Клинические проявления: головокружение, головная боль, сонливость, ступор, диспептические явления, шелушение кожи, выпадение волос, боль в суставах и костях, отек вдоль трубчатых костей, повышенная ломкость костей, кальциноз связок, анорексия, потеря массы тела, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, симптомы экзофтальмии и повышения давления спинно-мозговой жидкости, отек соска зрительного нерва.

Гипervитаминоз D

Этиология: продолжительная передозировка или однократный прием токсической дозы витамина, активация почечного и внепочечного синтеза кальцитриола.

Клинические проявления: остеопения, гиперкальциемия, гиперкальциурия, снижение активности щитовидной железы и гонад, мышечная ригидность, гипертензия, неспецифические симптомы отравления. У детей — раннее зарастание родничков, прекращение роста скелета в длину, утолщение диафизов и эпифизов.

Антивитамины

Антивитамины — это соединения, частично или полностью выключающие витамины из обменных реакций организма путем их разрушения, инактивации или препятствия их ассимиляции.

Большинство антивитаминов представляет собой производные синтетически полученных витаминов с замещенными функциональными группами. Этими же свойствами обладает и ряд синтетически полученных лекарственных препаратов. Установлено, что при пероральном применении сульфаниламидных препаратов может нарушаться синтез бактериями кишечника таких витаминов, как тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, цианокобаламин, биотин и витамин К.

Основные механизмы действия антивитаминов

1. Блокада внутриклеточного метаболизма витамина.
2. Разрушение витаминов.
3. Модификация молекулы витамина.
4. Блокада рецепторов клеток для витаминов.

Методы диагностики типовых расстройств обмена витаминов

Витамин А и каротин: метод качественного и количественного определения основан на цветной реакции, обусловленной окрашиванием некоторых реактивов при связывании их с витамином А или его предшественником.

Цель:

- оценить недостаточность или избыток витамина А;
- уточнение причины «куриной» слепоты и ксерофтальмии;
- уточнение причины некоторых кожных заболеваний, таких как фолликулярный кератоз и ихтиоз;
- выявление пациентов с синдромом нарушенного всасывания.

Витамин В₂: определение его уровня в сыворотке — более точный и надежный метод, чем определение его в моче, т. к., например, после хирургических операций или при длительном голодании уровень витамина В₂ в моче оказывается повышенным.

Витамин В₁₂: уровень в сыворотке крови определяют радиоиммунологическим методом обычно одновременно с уровнем фолиевой кислоты.

Цель:

— дифференциальная диагностика мегалобластной анемии;
— дифференциальная диагностика заболеваний ЦНС, проявляющихся симптомами поражения миелиновых волокон спинного мозга и периферических нервов.

Витамин С: определяют в плазме крови с целью диагностики истощения, синдрома нарушенного всасывания.

Витамин D: анализ основан на определении в сыворотке крови методом конкурентного связывания с белком уровня 25-гидроксиколекальциферола после хроматографического отделения его от других метаболитов витамина D.

Цель:

— диагностика заболеваний костей скелета (рахит, остеомаляция);
— диагностика гиперкальциемии;
— выявление интоксикации витамином D;
— контроль за эффективностью лечения витамином D₃.

Фолиевая кислота: уровень в сыворотке крови определяют радиоизотопным методом, основанным на конкурентном связывании фолиевой кислоты.

Цель:

— дифференциальная диагностика мегалобластическая анемии;
— оценка запасов фолиевой кислоты у беременных.

Нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых оснований

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуются расстройствами синтеза и деструкции пиримидиновых и пуриновых оснований и связаны с:

1. Нарушением редупликации и репарации ДНК.
2. Нарушением синтеза и-РНК, т-РНК, р-РНК.
3. Конформационными изменениями ДНК и РНК.
4. Аутоиммунными процессами.

Подагра

Подагра — заболевание, обусловленное патологией пуринового обмена в организме, проявляющееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, очаговой кристаллизацией мочевой кислоты и ее солей в коже, суставах, костях, почках с последующим асептическим воспалением суставов, интерстициальным поражением почек (рисунок 1).

Первичная, или идиопатическая, подагра является генетически детерминированным заболеванием. Нарушена структура генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в метаболизме пуринов. У некоторых пациентов регистрируется снижение активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша — Найхана), аденинфосфорибозил-пирофосфатсинтетазы,

глюкозо-6-фосфатазы, повышение активности 5-фосфорибозил-1-синтетазы. Такие нарушения сопровождаются избыточным синтезом мочевой кислоты (МК). Генетические дефекты сцеплены с X хромосомой, поэтому к заболеванию подагрой склонны почти исключительно мужчины.



Рисунок 1 — Основные этиологические факторы подагры (по П.Ф. Литвицкому, 2012)

Унаследованная предрасположенность может реализоваться в заболевание при определенных обстоятельствах. В первую очередь это пищевой рацион с преобладанием продуктов богатых пуринами (мясо молодых животных и птицы, блюда из бобовых культур), систематическое употребление алкоголя (сухие красные вина).

Вторичная подагра возникает как сопутствующая патология при заболеваниях, сопровождающихся интенсивным распадом нуклеиновых кислот или нарушением выведения уратов через почки (СД, гемобластозы и другие диссеминированные опухоли, гемолитические анемии, псориаз, саркоидоз, ХПН и др.). Вторичная подагра может появиться у пациентов, длительно принимающих некоторые лекарственные препараты — эуфиллин, кофеин, димедрол, аспирин, салуретики, цитостатики, кортикостероиды, витамин В₁₂ и др., при отравлении солями свинца.

Патогенез

В основе развития болезни лежит нарушение метаболизма мочевой кислоты. Выделяют следующие фазы патогенеза:

1. Гиперурикемия и накопление уратов в организме.
2. Отложение уратов в тканях.
3. Острое подагрическое воспаление.

Гиперурикемия и накопление уратов в организме развиваются вследствие повышенного их биосинтеза и снижения экскреции с мочой. При гиперурикемии секреция МК в дистальных канальцах нефрона возрастает, но почка не в состоянии удалить из организма весь избыток МК. У здоровых людей клиренс МК составляет 6–7 мл/мин, суточная уратурия — 1,8–3,6 ммоль (300–600 мг).

Гиперурикемия и снижение экскреции уратов с мочой ведут к отложению уратов в тканях.

Острое подагрическое воспаление развивается вследствие отложения в суставной полости уратовых микрокристаллов, способных активизировать фактор Хагемана, компоненты комплемента, кинины, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, притоку нейтрофилов. Фагоцитоз кристаллов сопровождается высвобождением лизосомальных ферментов и цитокинов, в результате чего развивается воспаление. Кристаллы уратов откладываются также и в интерстиции почек и канальцах, что приводит к развитию подагрической нефропатии (рисунок 2).



Рисунок 2 — Основные звенья патогенеза подагры
(по П.Ф. Литвицкому, 2012)

Клиническая картина

В развитии подагры выделяют следующие стадии:

Латентная стадия с бессимптомной гиперурикемией: клинические признаки поражения суставов, почек, кожи и других органов отсутствуют. При случайном обследовании выявляют повышенный уровень МК в крови, повышенное содержание уратов в моче.

Дебютная, или острый подагрический артрит: у пациентов с высоким уровнем МК в крови впервые возникает острый артрит, как правило, одного сустава. Чаще всего поражается плюснефаланговый сустав первого пальца стопы. Реже возникает острый полиартрит голеностопных, локтевых, лучезапястных и других суставов. Артрит начинается внезапно, обычно рано утром, характеризуется исключительно интенсивной болью. Кожа над пораженным суставом горячая, малинового цвета. Температура тела достигает 39–40 °С. Под влиянием лечения или спонтанно клинические проявления артрита стихают в течение 1–7 дней.

Межприступный период: может прерываться повторными атаками острого артрита с вовлечением других суставов. С каждой новой атакой межприступный период сокращается. На этой стадии болезни начинают появляться тофусы — очаговые отложения уратов. В суставах тофусы поражают синовиальную оболочку, хрящ, околосуставные ткани. Внесуставные тофусы обнаруживаются на ушных раковинах, лбу, перегородке носа, локтевой поверхности предплечий, вблизи ахиллова сухожилия и др. Они представляют собой образования желтого или кремового цвета, выступающие над поверхностью кожи. Пальпаторно тофусы тестоватые, безболезненные. При их разрушении, вызванном самопроизвольным изъязвлением или травмой, выделяется белая пастообразная масса.

Хронический подагрический артрит: формируется при длительном течении заболевания, являясь финальной стадией заболевания. Наиболее выраженные изменения возникают в голеностопных и коленных суставах, суставах пальцев кистей. Появляются многочисленные тофусы. Костные разрастания вызывают дефигурацию, ограничение подвижности суставов. Появляется грубый хруст при движении в коленных и голеностопных суставах. Возникают подвывихи суставов пальцев кистей. Хотя анкилозы суставов не типичны для подагры, пациенты постепенно утрачивают способность передвигаться и становятся глубокими инвалидами.

Почти у половины пациентов с подагрой имеет место почечнокаменная болезнь, которая может осложняться хроническим пиелонефритом. Возможно формирование подагрического интерстициального нефрита с дальнейшим переходом в нефросклероз. Поражение почек проявляется коликами, симптоматической АГ, ХПН.

Оротовая ацидурия

Нарушение пиримидинового обмена проявляется в виде **оротаацидурии** (повышенное выделение с мочой оротовой кислоты), возникающей в результате наследственного (аутосомно-рецессивного) дефекта ферментов, катализирующих синтез уридинтрифосфата. Избыток оротовой кислоты образует кристаллы, способные закупорить мочеточники и даже уретру. У больных детей наблюдается отставание в умственном и физическом развитии, возникают тяжелая мегалобластическая анемия и лейкопения.

Голодание

В изучении проблемы голодания большой вклад внесли В. В. Пашутин и его ученики: П. М. Альбицкий, П. П. Авроров, А. А. Лихачев.

Голодание — патологическое состояние, характеризующееся дефицитом энергии и массы в органах и клеточных элементах. Голодание развивается при снижении поступления в клетки необходимых веществ, а также при усилении метаболических процессов. Голодание вызывает низкая относительно потребностей клеток доставка к ним нутриентов или устойчивый сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов.

Виды голодания

I. Экзогенное:

1. Абсолютное — полное отсутствие пищи и воды.
2. Полное — отсутствие пищи, но сохранение воды.
3. Неполное — калорийность пищи ниже энергетических затрат организма.
4. Частичное (качественное) — снижение поступления в составе пищи тех или иных веществ, витаминов, микроэлементов. Калорийность пищи соответствует энергетическим затратам организма.

II. Эндогенное:

1. Ускоренное — это голодание, развившееся при повышенных метаболических процессах в условиях повышенного потребления веществ по отношению к транспорту их в клетки (источников свободной энергии) и низкой доставке этих веществ в клетки организма

2. Стрессорное — это системный дефицит массы и энергии при катаболической стрессорной реакции, характеризуется сохранением анаболических процессов только в виде белкового синтеза в защитных системах организма.

III. Лечебное: никаких отрицательных последствий после перенесенного кратковременного голодания не отмечается. При часто повторяющихся голоданиях (4–5 раз) масса тела восстанавливается с каждым разом труднее, развивается жировая дистрофия печени.

Голодание с лечебной целью применялось в древней Индии, Греции, Египте, в начале 80-х гг. XIX в. стало использоваться и в Европе для лече-

ния СД, ревматизма, подагры, при заболеваниях почек, АГ, бронхиальной астме, некоторых кожных, нервно-психических болезнях.

В современных условиях чаще встречается неполное и частичное голодание. Абсолютное и полное голодание в настоящее время встречается редко (при экстремальных обстоятельствах). Однако при абсолютном и полном голодании наиболее четко представлены механизмы нарушений и стадийность процессов, возникающих в организме при прекращении поступления в него питательных веществ.

Периоды полного голодания

1-й период (1–2 суток) — *период начального приспособления* — энергетическая потребность организма обеспечивается расходом резервированных углеводов. ДК равен 1, снижается биосинтез тканевых белков и интенсивность процессов дез- и переаминирования аминокислот в печени, происходит уменьшение образования цитруллина и аргинина, соответственно снижается образование мочевины и мочевой кислоты, азотистый баланс отрицательный.

2-й период (до 70 суток и более) — *«стационарный»* — продолжительность периода зависит от предшествующей упитанности организма и интенсивности энергетических затрат в процессе голодания. Происходит окисление преимущественно липидов, ДК составляет 0,7, основной обмен снижен, т. к. энергопреобразующиеся системы, локализованные в митохондриях, переходят на более экономичное функционирование, азотистый баланс отрицательный. Увеличивается сопряженность процессов окислительного фосфорилирования. Экономичность энергетического обмена при голодании достигается за счет распада части митохондрий. Наблюдается снижение массы различных органов и тканей. Сердце, нервная система (жизненно важные органы) меньше подвержены снижению массы. Процесс при голодании подобен легкому диабету. В результате недостаточного использования ацетил-КоА происходит образование оксиметилглутарил КоА, который стимулирует образование кетоновых тел и холестерина. На 6–8 сутки голодания возникает спонтанная секреция пищеварительных желез. В крови гипопротеинемия, которая способствует развитию голодных отеков. Иммунологическая защита организма снижена.

3-й период — *терминальный* — заканчивается гибелью организма при потере 45–50 % веса тела. Характеризуется прогрессирующим увеличением распада белков жизненно важных органов. Смерть наступает от интоксикации организма и отсутствия питательных веществ в организме.

В целом, реакция на голодание состоит в сохранении незаменимого белка и в том, чтобы сделать переход зависимости от экзогенного питания к зависимости от эндогенного питания более плавным и экономичным. Голодание приводит в действие сложный комплекс адаптивных реакций, на-

правленных на сохранение компонентов тканей организма и перераспределение ресурсов. Различают кратковременную (мин) и долговременную адаптацию к меняющимся условиям питания.

Квашиоркор

Квашиоркор — заболевание, характеризующееся несбалансированной алиментарной белково-энергетической недостаточностью, в переводе «отлученный ребенок», т. е. ребенок рано лишенный грудного вскармливания. В переводе с диалекта народности Гиа (территория Ганы) «квашиоркор — болезнь, которую получает старший ребенок тогда, когда должен родиться младший». Заболевание проявляется в период раннего детства и до возраста 5 лет. Чаще начинается после отнятия груди. Впервые описано у африканских детей, которых после грудного вскармливания переводили на малобелковую, богатую углеводами диету. Поэтому данное заболевание относят к белковой недостаточности. Но, учитывая то, что развивается энергетический дефицит, можно говорить о белково-калорийной недостаточности. Наиболее часто квашиоркор встречается в Индии, Африке, Латинской Америке.

Длительность доклинического периода при квашиоркоре составляет от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от относительного количества белка и дополнительного стресса (инфекция). Ранние клинические проявления неспецифичны: сонливость, апатия или возбудимость. В нормальных условиях дети для своего роста и развития должны получать достаточное количество азотсодержащей пищи для поддержания положительного азотистого баланса (взрослые нуждаются в сохранении азотистого баланса). При квашиоркоре в результате дефицита поступления белка нарушается нормальный синтез белка в печени, что приводит к снижению содержания сывороточного альбумина и к развитию отеков. Отеки появляются обычно рано, но они могут маскировать отсутствие увеличение массы тела (вид у ребенка «упитанный»), т.к. часто локализуются во внутренних органах. Значительно позже они появляются на лице и конечностях. Скорость клубочковой фильтрации, почечный клиренс и функция канальцев почек снижены. У детей наблюдается анорексия, снижение тургора ткани, мышечная гипотония.

Развивается жировая инфильтрация печени и гепатомегалия, происходит снижение содержания ЛПОНП. По мере прогрессирования заболевания развивается кардиомегалия.

Для данного заболевания характерным симптомом является дерматит. После десквамации эпителия остаются очаги депигментации. Волосы тонкие, редкие, депигментированы — рыжие или серые (другое название этого заболевания «красные дети»).

При квашиоркоре развивается вторичная иммунологическая недостаточность: присоединяются инфекционные и паразитарные заболевания.

Клинически: анорексия, длительная диарея, рвота, снижение сопротивляемости к инфекционным агентам, нарушения функции ЦНС (в тяжелых случаях развиваются ступор, кома).

Среди *лабораторных показателей* наиболее характерно снижение сывороточного альбумина. Уровень глюкозы в крови понижен, однако, глюкозотолерантный тест имеет диабетический тип. Наблюдается аминоацидурия, снижение магния и калия, развивается анемия, абсолютная лимфопения. На ранних стадиях истощения появляется кетонурия, которая позднее исчезает.

Лечение включает экстренные мероприятия по коррекции острых состояний (тяжелая диарея, почечная недостаточность, шок). Введение белка производят постепенно, после начала коррекции остальных ингредиентов. Лечение присоединившихся инфекций проводят одновременно с диетотерапией. Необходимо помнить, что после начала лечения у ребенка масса тела может уменьшаться еще в течение нескольких недель (в результате исчезновения явных и скрытых отеков).

Выраженные нарушения роста и развития могут продолжаться в течение длительного времени (выраженность остаточных явлений у ребенка больше, если недостаточность питания развилась в более раннем возрасте). Влияние на развитие нервной ткани особенно неблагоприятно в интервале от 6 месяцев до 3 лет (в этот период в ЦНС осуществляются процессы глиогенеза, миелинизации, роста нервных клеток, а также формирование нервных связей).

Алиментарный маразм

Алиментарный маразм (истощение, атрекция, кахексия, мумифицированная или сухая форма алиментарной дистрофии) — хроническое заболевание детского или взрослого организма, возникающее в условиях длительного неполного голодания, потребления пищи с низким содержанием белка и углеводов. Характеризуется общим исхуданием, нарушением обмена веществ, расстройством функций большинства органов и систем. В крови уменьшается содержание холестерина и нейтрального жира, увеличивается концентрация молочной кислоты; появляется ацетонурия, развивается ацидоз. Со стороны белкового обмена наблюдается снижение синтеза протеинов, развивается гипопротеинемия.

Основные изменения, наблюдаемые в органах и системах, приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Формы белково-энергетической недостаточности (по А. Ш. Зайчику, Л. П. Чурилову, 2007)

Форма	Квашиоркор	Алиментарный маразм
Дефицит	В основном, белковый	И калорический, и белковый
Водно-солевой обмен	Отеки, асцит, задержка натрия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипوماгнемия	Без отеков, в финальной стадии — гиперкалиемия
Пищевое поведение	Апатия, отсутствие аппетита	Активное. Аппетит присутствует

Окончание таблицы 4

Форма	Квашиоркор	Алиментарный маразм
Печень	Увеличена, болезненна, выражен ее стеатоз, изредка возможен цирроз	Умеренная атрофия
Белки крови	Выраженная гипоальбуминемия, снижены трансферритин, трансферрин и ретинолсвязывающий белок, повышены глобулины острой фазы. Снижены ЛПОНП и ЛПНП	На нижней границе нормы. ЛПОНП могут повышаться
Внешний вид	Лунообразное лицо, вздутый живот. ППСМСП* не понижена	Атрофия лицевых мышц, ввалившиеся щеки и височные ямки. Стеблевидные конечности, резкое снижение ППСМСП, атрофия подкожного жира и скелетных мышц («кожа-дакости»). Задержка роста. Живот втянут.
Кожа и ее производные	Пятна нарушения пигментации и гиперкератоза, «малевый или чешуйчатый дерматоз». Полоски обесцвечивания на волосах (симптом флага), ногтях. Волосы светлеют и приобретают рыжеватый оттенок, становятся ломкими и легко выпадают	Сухая, морщинистая, с признаками полигиповитаминозов, пониженным тургором. Тусклые, сухие, тонкие волосы
Иммунная система	Выраженный Т- и В-клеточный иммунодефицит. Абсолютная лимфопения	Преимущественно нарушены Т-клеточные функции
Гормональный фон	Гиперальдостеронизм, высокий уровень кахектизирующих цитокинов, относительно меньше глюкокортикоидов	Крайне высокий уровень глюкокортикоидов, глюкагона и соматостатина
ЖКТ	Выраженная атрофия тонкого кишечника, паразитарные и микробные инфекции	Атрофические изменения менее выражены
Экскреция креатинина	Умеренно повышена	Сильно повышена
Прогноз	Более пессимистический, откармливание затруднено, высок риск инфекционных осложнений	Лучше, чем при квашиоркоре

Примечание: ППСМСП — площадь поперечного сечения мышц середины плеча

Алиментарная дистрофия

Алиментарная дистрофия — заболевание, обусловленное длительным голоданием недостаточным по калорийности и бедным белками питанием, не соответствующим энергетическим затратам организма. Развитию

алиментарной дистрофии способствуют холод, большая физическая нагрузка и эмоциональное перенапряжение.

Формы:

1. Отечная.
2. Безотечная (сухая).

Патогенез: при недоедании организм расходует, прежде всего, свои жировые запасы; уменьшаются также запасы гликогена в печени и мышцах. В дальнейшем организм тратит собственные белки. Развиваются атрофия мышечной системы, внутренних органов, эндокринных желез. В поздних стадиях болезни присоединяются признаки витаминной недостаточности.

Субъективно: усиленный аппетит, боли в мышцах ног, спины, быстрая утомляемость.

Объективно: прогрессирующая потеря веса, понижение температуры тела. Кожа сухая, шелушащаяся, бледная с желтоватым оттенком и пониженным тургором. Подкожный жировой слой отсутствует, мышцы атрофичны. У ряда больных появляются постепенно нарастающие отеки. Вначале отмечается нестойкая брадикардия. Малейшее движение, физическое напряжение вызывают учащение пульса. На поздних этапах алиментарной дистрофии брадикардия может смениться тахикардией. Тоны сердца глухие. Гипотония. Язык с «лакированной» поверхностью вследствие атрофии сосочков. Желудочная секреция понижена. На первом этапе алиментарной дистрофии наблюдаются метеоризм и запоры, связанные с атонией кишечника, далее они сменяются перемежающимися или систематическими поносами. Мочеиспускание учащается. При многомесячном течении алиментарной дистрофии наступают анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Общее содержание белка сыворотки крови уменьшается. Отмечаются понижение интеллектуальной деятельности, сонливость, забывчивость, ослабление слуха, зрения, обоняния. Эндокринные нарушения проявляются повышенной пигментацией кожи, прекращением менструации и половой потенции.

При алиментарной дистрофии может развиваться кома, сопровождающаяся урежением дыхания, а иногда и появлением периодического дыхания типа Биота и Чейна — Стокса, падением пульса, коллапсом.

Методы диагностики нарушений белкового обмена

Протеинограмма — определение белковых фракций сыворотки крови (таблицы 5, 6, 7).

Показания для исследования:

- острые и хронические воспалительные заболевания;
- патология печени и почек;
- системные заболевания, коллагенозы;
- онкологические заболевания;
- нарушения питания с синдромом мальабсорбции.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Подготовка к исследованию: забор крови производится строго натощак (спустя 6–8 ч после последнего приема пищи).

Таблица 5 — Типы протеинограмм, соответствующие определенным видам заболеваний (по В. С. Камышникову, 2014)

Тип протеинограммы, соответствующий	Альбумин	Глобулины			
		$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ
Острым воспалительным процессам	↓↓	↑↑	↑↑	—	—
Хроническому воспалению	↓	↑	↑↑	—	↑↑
Нефротическому симптомокомплексу	↓↓	—	↑↑	↑↑	↓
Злокачественным новообразованиям	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Гепатитам	↓	—	—	↑	↑↑
Циррозам печени	↓↓	—	↓↓	↑↑	↑↑
Обтурационной желтухе	↓	—	↑	↑	↑
β -глобулиновым плазмоцитомам	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓
γ -глобулиновым плазмоцитомам	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑
$\alpha 2$ -глобулиновым плазмоцитомам	↓↓	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓

Примечание: ↓↓ — значительное снижение; ↓ — умеренное снижение; ↑↑ — значительное повышение; ↑ — умеренное повышение; «—» нормальное значение.

Таблица 6 — Основные клинико-лабораторные показатели крови, характеризующие состояние белкового обмена (по Н. Е. Максимович, 2010)

Показатель	Нормы в системе СИ
Белок общий	65–85 г/л
Небелковый (остаточный) азот	14,0–28,0 ммоль/л
Альбумины	36–50 г/л
Глобулины	23–35 г/л
Фибриноген	2–4 г/л
Мочевина (в сыворотке)	2,5–8,32 ммоль/л
Мочевая кислота	0,18–0,48 ммоль/л
Креатинин (в сыворотке) у мужчин	44–120 мкмоль/л
Креатинин (в сыворотке) у женщин	44–97 мкмоль/л
Аминокислоты	2,9–4,3 ммоль/л
Аммиак	25–40 ммоль/л

Таблица 7 — Основные клинико-лабораторные показатели мочи, характеризующие состояние белкового обмена (по М. А. Лусу, 2012)

Показатель	Нормы в системе СИ
Клиренс креатинина (филтрация)	1,33–2,0 мл/с
Креатин	0,0–4,56 ммоль/сут
Креатинин	4,4–17,6 ммоль/сут
Мочевая кислота	2,36–5,9 ммоль/сут
Мочевина	333–587,7 ммоль/сут

Способы определения общего белка

1. Азотометрические (метод Кьельдаля).
2. Основанные на определении плотности сыворотки крови (способом падающей капли).
3. Нефелометрические, поляриметрические методы.
4. Флуориметрические.
5. Спектрофотометрические: фотометрия в ультрафиолетовом диапазоне, интерференция.
7. Колориметрические: биуретовая реакция, биуретовый метод Лоури.
8. Методы, основанные на неспецифическом связывании белков с красителями.

Методы определения уровня альбумина в сыворотке крови

1. Высаливание глобулинов (сульфат натрия, сульфат аммония, этанольный раствор ТХУ) для определения альбумина в надосадочной жидкости по реакции с биуретовым реактивом или с реактивом Фолина.
2. Колориметрическое определение с бромкрезоловым зеленым.
3. Электрофоретическое фракционирование — на ацетатцеллюлозных пленках, агаровом, полиакриламидном геле, хроматографической бумаге и т. д.
4. Хроматографическое разделение.
5. Гельфльтрация.
6. Иммунохимическое определение.
7. Прямое колориметрическое определение.
8. Флуориметрическое определение.

Принципы коррекции и терапии нарушений обмена белков

1. Увеличение количества белка в диете до 120–130 г, использование мелкодисперсных белковых продуктов, сбалансированных по аминокислотному, минеральному составу.
2. Зондовое энтеральное белковое питание.
3. Внутривенное капельное вливание 10 % раствора альбумина — 100–150 мл, свежзамороженной плазмы — 200 мл 1 раз/нед.
4. Внутривенное капельное вливание смесей чистых АК, сбалансированных по а/к составу.
5. Внутривенное вливание белковых гидролизатов.
6. Применение анаболических стероидных гормонов, стимулирующих синтез белка, которые способствуют ликвидации белковой недостаточности, нарушенных обменных процессов, улучшению регенерации слизистой оболочки кишечника и улучшению ее всасывательной функции.

Задания для самостоятельной работы студентов

Ситуационные задачи

Задача 1

Пациент С., 46 лет, жалуется на приступообразные боли в суставах пальцев ног и рук. Боли сопровождаются повышением температуры тела.

Объективно: пациент гиперстенического телосложения. На хрящах ушных раковин мелкие круглые узлы. Суставы стоп резко деформированы. При рентгенографии плюснефаланговых суставов в эпифизах костей у суставных поверхностей обнаружены хорошо очерченные бесструктурные круглые очаги.

Вопросы

1. О каком заболевании следует думать в данном случае?
2. Объясните патогенез указанных симптомов.
3. Какие дополнительные исследования нужно провести для подтверждения данной патологии?

Разбор задачи

1. Подагра.
2. Симптомы обусловлены накоплением солей мочевой кислоты (уратов) в суставах пальцев ног и рук, в хрящах ушных раковин и образованием в этих местах узлов (тофусов). Данные скопления инициируют острое воспаление с участием системы комплемента и фагоцитов. Тофусы — это проявление хронизации воспаления и образования подагрических гранул в суставах и хрящах.
3. Определить содержание мочевой кислоты и ее солей в крови и моче.

Задача 2

Пациент М., диагноз «фенилкетонурия». Внешний вид: светлая кожа, голубой цвет глаз. Патогенез данного заболевания связан с недостаточностью фенилаланингидроксилазы и недостаточностью редуктазы дегидроптерина в жидких средах. От пеленок данного ребенка исходит «мышинный» запах.

Вопросы

1. Укажите патогенетическую причину «мышинного» запаха.
2. Дайте характеристику критериев диагностики классической ФКУ.

Задача 3

У ребенка 3 лет отмечена задержка роста и развития, нарушение нервной системы (сниженный интеллект, спастическая походка), подвывих хрусталика, нарушение обменных процессов в миокарде, изменение скелета: укороченное туловище, удлиненные конечности, «башенный» череп, на

рентгенограмме — генерализованный остеопороз. С мочой наблюдается избыточная экскреция гомоцистеина.

Вопросы

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Каков патогенез данного заболевания?

Задача 4

У ребенка наблюдается поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги. Внешний вид: светлый цвет волос, голубые глаза. В плазме выявлен повышенный уровень гистидина.

Вопросы

1. Ваш предполагаемый диагноз?
2. Каков патогенез данного заболевания?

Тестовые задания

Укажите все правильные ответы

1. Белково-калорийная недостаточность характеризуется:

Варианты ответа:

- а) снижением содержания в крови аминокислот;
- б) повышением содержания в крови аминокислот;
- в) снижением содержания белков крови;
- г) повышением содержания белков крови;
- д) снижением содержания в крови мочевины;
- е) повышением содержания в крови мочевины.

2. Укажите клинико-лабораторные характеристики болезни квасиоркор:

Варианты ответа:

- а) гипергликемия;
- б) отеки;
- в) «волчий» аппетит;
- г) стеаторея;
- д) замещение мышечной ткани жировой.

3. Для первого периода голодания характерны:

Варианты ответа:

- а) снижение основного обмена;
- б) повышение концентрации инсулина в крови;
- в) снижение концентрации глюкозы в крови;
- г) увеличение запасов гликогена;
- д) активация глюконеогенеза.

4. Укажите стрелками соответствие состояний виду азотистого баланса организма:

	рост организма	
	беременность	
	голодание	
положительный	термические ожоги	отрицательный
азотистый	избыточная секреция или назначение	азотистый
баланс	анаболических гормонов	баланс
	избыточная секреция или назначение	
	катаболических гормонов	
	инфекционные заболевания	

5. Укажите стрелками соответствие состояний изменениям белкового состава плазмы крови:

	голодание	
	сгущение крови	
гипопротеинемия	усиление синтеза антител	гиперпротеинемия
	заболевание печени	
	нарушение всасывания белков	
	протеинурия	

6. Укажите признаки гиповитаминоза Д:

Варианты ответа:

- а) рахит;
- б) остеомаляция;
- в) светобоязнь;
- г) мышечная слабость;
- д) воспаление языка и губ;
- е) позднее зарастание родничков.

7. Назовите лабораторные показатели нарушения белкового обмена:

- а) _____;
- б) _____;
- в) _____;
- г) _____;
- д) _____.

8. Аммиачная энцефалопатия может развиваться при:

Варианты ответа:

- а) гепатитах;
- б) стрессе;
- в) длительном эмоциональном возбуждении;
- г) циррозе печени.

9. Укажите формы патологии, основу которых составляет наследственный дефект в метаболизме аминокислоты фенилаланина:

Варианты ответа:

- а) алкаптонурия;
- б) тирозиноз;
- в) ФКУ;
- г) альбинизм.

10. Укажите формы патологии, основу которых составляет наследственный дефект в метаболизме аминокислоты тирозина:

Варианты ответа:

- а) алкаптонурия;
- б) тирозиноз;
- в) ФКУ;
- г) альбинизм.

Ответы к тестовым заданиям

1) б, в, д; 2) а, б, г, д; 3) а, в, д; 4) «+» азотистый баланс: рост организма, беременность, избыточная секреция или назначение анаболических гормонов; «-» азотистый баланс: голодание, термические ожоги, избыточная секреция или назначение катаболических гормонов, инфекционные заболевания; 5) гипопротеинемия: голодание, заболевания печени, нарушение всасывания белков, протеинурия; гиперпротеинемия: сгущение крови, усиление синтеза антител; 6) а, б, е; 7) изменение остаточного азота, изменение содержания аминокислот в крови, диспротеинемия, появление в крови патологических белков, изменение содержания биогенных аминов; 8) а, г; 9) в; 10) а, б, г.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е. В. Леонова, А. В. Чантурия. — Минск: Выш. шк., 2011. — 364 с.

2. Патологическая физиология: учебник / Н. Н. Зайко [и др.]; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 635 с.

3. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология: учебник с прил. на компакт-диске: в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 623 с.

4. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — 5-е изд., перераб. и доп. — ГОЭТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 848 с.

Дополнительная

1. *Зайчик, А. Ш.* Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения): учебник: в 3 т. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — 3-е изд., доп. и испр. — СПб.: Элби, 2007. — Т. 2. — 768 с.
2. *Камышников, В. С.* Клиническая лабораторная диагностика соматических заболеваний: учеб. пособие / В. С. Камышников. — Минск: Адукацыя і выхаванне, 2014. — 464 с.
3. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: справочник / пер. с англ. В. Ю. Халатова; под ред. В. Н. Титова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 960 с.
4. *Лис, М. А.* Пропедевтика внутренних болезней: учебник / М. А. Лис, Ю. Т. Солоненко, К. Н. Соколов. — Минск: Изд-во Гревцова, 2012. — 496 с.
5. *Павлова, Н. В.* Факультетская педиатрия / Н. В. Павлова. — М.: Эксмо, 2007. — 32 с.
6. Патологическая физиология: практикум / Н. Е. Максимович и [др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2010. — Ч. 1. — 376 с.
7. Патофизиология: сборник ситуационных задач с эталонами ответов / сост. Т. Г. Рукша [и др.]. — Красноярск: КрасГМУ, 2011. — 133 с.
8. *Старикова, Т. А.* Патофизиология нарушения обмена витаминов: метод. рекомендации / Т. А. Старикова. — Гомель: ГомГМУ, 2005. — 33 с.
9. *Угольник, Т. С.* Наследственные болезни обмена веществ: учеб. пособие / Т. С. Угольник, Ю. И. Бандажевский; под ред. Ю. И. Бандажевского. — Гомель, 1998. — 41 с.
10. *Угольник, Т. С.* Тестовые задания по патологической физиологии. Общая патофизиология: учеб.-метод. пособие: в 3 ч. / Т. С. Угольник, И. В. Вуевская, Я. А. Чуйко. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — Ч. 1. — 148 с.
11. *Угольник, Т. С.* Ситуационные задачи по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие / Т. С. Угольник, Я. А. Чуйко. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — Ч. 2. — 76 с.
12. *Фролов, В. А.* Общая патофизиология: Электронный курс по патофизиологии и вступительные статьи к нему / В. А. Фролов, Д. П. Билибин. — М.: МИА, 2006. — 176 с.
13. *Чиркин, А. А.* Биохимия: учеб. руководство / А. А. Чиркин, Е. О. Данченко. — М.: Мед. лит., 2010. — 624 с.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Мотивационная характеристика темы

Углеводы являются одним из главных источников энергии и включены практически во все виды обмена веществ. Поэтому нарушение УО является ведущим звеном в патогенезе многих заболеваний. Наиболее частой и тяжелой формой патологии УО является СД.

Цели занятия: изучить причины и основные механизмы нарушений УО, гипо- и гипергликемических состояний, СД; охарактеризовать клинико-лабораторные исследования, используемые для диагностики СД; рассмотреть нарушения УО при наследственных ферментопатиях, принципы коррекции и терапии нарушений УО.

Задачи занятия. Студент должен:

1. Узнать:

- определения понятий «гипогликемия», «гипергликемия», «сахарный диабет», «инсулинорезистентность»;
- механизмы развития гипо- и гипергликемических состояний;
- современные представления об этиологии и патогенезе СД;
- механизмы развития инсулинорезистентности;
- механизмы нарушений углеводного и других видов обмена при СД;
- механизмы расстройств физиологических функций и осложнений при СД;

2. Научиться:

- самостоятельно формулировать и грамотно обосновывать заключения о нарушении УО;
- объяснить механизмы наблюдаемых изменений при нарушении УО;
- находить и объяснять причинно-следственные связи между метаболическими расстройствами и основными функциональными нарушениями при СД.

3. Получить навыки решения ситуационных задач и тестовых заданий по патологической физиологии УО.

4. Ознакомиться:

- с характеристикой клинико-лабораторных исследований и нагрузочных тестов для выявления СД;
- дифференциальной диагностикой коматозных состояний при СД;
- с принципами коррекции и терапии нарушений УО.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

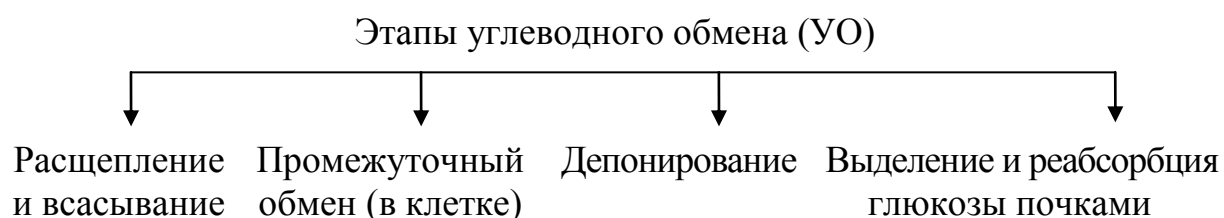
- из курса *гистологии, цитологии и эмбриологии* строение инсулинового рецептора, понятие о белках-транспортерах глюкозы;
- из курса *нормальной физиологии* нейрогуморальную регуляцию УО; строение и регуляцию работы островкового аппарата ПЖ, паракринные

взаимодействия островковых клеток; механизмы синтеза, секреции (базальной и стимулируемой) и действия на клетки-мишени инсулина и глюкагона.

Контрольные вопросы

1. Типовые формы нарушения углеводного обмена. Нарушения углеводного обмена при наследственных ферментопатиях.
2. Гипо- и гипергликемия: виды и механизмы развития.
3. Сахарный диабет: определение, принципы классификации.
4. СД 1-го типа: этиология, патогенез, маркеры СД 1-го типа.
5. СД 2-го типа: этиология, патогенез, механизмы инсулинорезистентности.
6. Механизмы нарушений углеводного и других видов обмена при СД.
7. Механизмы расстройства физиологических функций и осложнений при СД. Дифференциальная диагностика коматозных состояний при СД.
8. Моделирование СД в эксперименте.
9. Общая характеристика клинико-лабораторных исследований и нагрузочных тестов для выявления СД.
10. Принципы коррекции и терапии нарушений углеводного обмена.

Патофизиология обмена углеводов



На каждом из этапов УО может произойти нарушение (наследственное или приобретенное). В соответствии с этим выделяют несколько типовых форм нарушения УО.

Типовые формы нарушения УО

1. Нарушение расщепления и всасывания.
2. Нарушение промежуточного обмена (транспорта в клетки и использования).
3. Нарушение депонирования:
 - снижение количества гликогена;
 - накопление избытка гликогена.
4. Нарушение выделения глюкозы почками и ее реабсорбции.
5. Нарушение регуляции УО.

Нарушение расщепления и всасывания углеводов

Экзогенные углеводы поступают в организм в виде поли-, ди- и моносахаридов. Для расщепления поступающих с пищей углеводов необходимы активные амилолитические ферменты: панкреатическая амилаза и олигосахаридазы (мальтаза, сахараза, лактаза и другие). Углеводы расщепляются до моносахаридов и всасываются главным образом в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике. При патологии, расщепление и всасывание углеводов может нарушаться.

Дефицит ферментов, расщепляющих углеводы, может быть обусловлен: заболеваниями кишечника, нарушением выделения панкреатического сока при поражении поджелудочной железы, врожденной недостаточностью ферментов (например, лактазы).

Нарушение процесса всасывания углеводов может возникать при действии ядов, блокирующих процесс фосфорилирования. Это можно объяснить тем, что моносахариды всасываются только в фосфорилированном виде. Кроме того к нарушению всасывания некоторых углеводов может привести недостаток Na^+ , например, при гипоальдостеронизме. Так глюкоза, при очень низкой концентрации, поступает в энтероциты с помощью системы активного Na -зависимого транспорта.

Нарушение расщепления и всасывания углеводов может привести к развитию углеводного голодания с тенденцией к гипогликемии. Усиление брожения в кишечнике приводит к осмотической диарее. В тяжелых случаях это может привести к развитию эксикоза и гипотрофии.

Нарушение промежуточного обмена углеводов

Промежуточный обмен углеводов включает в себя поступление углеводов в клетки и основные пути их использования.

Поступление глюкозы из крови в клетки осуществляется по градиенту концентрации с помощью ГЛЮТ. Работа ГЛЮТ контролируется инсулином. Наиболее выражен ответ на инсулин у ГЛЮТ-4, в мышцах и жировой ткани. Цитоплазматическая мембрана непроницаема для глюкозы, т. к. она не ГЛЮТ. В мышцах и жировой ткани ГЛЮТ-4 находятся в цитозольных везикулах, их перемещение на мембрану клеток возможно после взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором.

Основные пути использования углеводов в клетке:

- анаэробный гликолиз глюкозы до пирувата и лактата;*
- аэробный гликолиз в ЦТК;*
- пентозофосфатный шунт, образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов;*
- синтез ЖК (из ацетил-КоА и глицерина) и отложение в виде триацилглицеридов;*

— глюконеогенез (синтез глюкозы из лактата, глюкогенных аминокислот и глицерола);

— взаимопревращение гексоз.

При патологии может нарушаться поступление глюкозы в клетку или ее использование. Характеристика нарушений промежуточного УО приведена в таблице 8.

Таблица 1 — Нарушение использования глюкозы в клетке

Причина	Механизм	Последствия
Гипоксия	Переключение клеточного метаболизма на анаэробный распад глюкозы с образованием избытка лактата	Лактоацидоз
Нарушение функций печени при гепатите или циррозе	При нарушении глюконеогенеза в гепатоцитах из молочной кислоты не образуется глюкоза и гликоген, что ведет к накоплению в крови избытка лактата.	Лактоацидоз
Гиповитаминоз* В ₁ , В ₂ , РР, липоевой кислоты	Дефицит кокарбоксилазы приводит к нарушению синтеза ацетил-КоА из ПВК. ПВК частично переходит в лактат, возникает лактоацидоз. Торможение окисления ПВК снижает синтез ацетилхолина и нарушает передачу нервных импульсов	Лактоацидоз Нарушение чувствительности и параличи
Ятрогенные факторы	Блокирование глюконеогенеза применением бигуанидов при лечении СД	Лактоацидоз

Примечание. *Перегрузка рациона легкоусвояемыми углеводами (диета современного человека) может привести к относительной недостаточности витаминов В₁, В₂, РР, липоевой кислоты, которые активно расходуются на утилизацию поступающих с пищей углеводов.

Нарушение депонирования углеводов

Углеводы запасаются у человека в клетках в виде гликогена. Патология депонирования возникает при недостатке гликогена или его избыточном накоплении.

Снижение количества гликогена в депо происходит при нарушении его синтеза или преобладании процессов расщепления.

В обоих случаях клетки начинают использовать для получения энергии ЖК и белки. В результате такого переключения метаболизма происходит избыточное образование кетоновых тел. Развиваются гиперкетонемия и кетонурия. Использование клеткой белков как источника энергии обуславливает нарушения различных ферментативных и пластических про-

цессов. Причины снижения количества гликогена в органах депо приведены в таблице 9.

Таблица 9 — Причины нарушения депонирования гликогена

Причины снижения синтеза гликогена	Причины усиления гликогенолиза
Снижение тонуса ПНС Недостаточность инсулина (СД) Поражение гепатоцитов Гиповитаминозы В ₁ и С Наследственные болезни (агликогенозы)	Возбуждение СНС Повышение продукции контринсулярных гормонов Лихорадка, шок, эмоциональные нагрузки Увеличение потребления глюкозы мышцами при интенсивной мышечной работе

Примечание. ПНС — парасимпатическая нервная система; СНС — симпатическая нервная система.

Накопление избытка гликогена возникает из-за нарушения его расщепления. Причинами этого может быть снижение/отсутствие активности ферментов, а также патологическая структура гликогена. Примером патологий, при которых возникают подобные нарушения, являются гликогенозы.

Гликогенозы — наследственные болезни, при которых нарушается использование гликогена, он избыточно накапливается в различных органах (прежде всего в печени и скелетных мышцах).

Известно 12 типов гликогенозов. В настоящее время выделяют следующие формы: печеночные, мышечные, смешанные.

Печеночные формы характеризуются нарушением гликогенолиза в гепатоцитах и развитием гипогликемии в постабсорбтивном периоде. К ним относят, например, гликогеноз I типа (болезнь Гирке).

Мышечные формы характеризуются нарушением гликогенолиза в миоцитах и, как следствие, нарушением их энергообеспечения. Мышечные формы гликогенозов проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью. Гипогликемия для мышечных форм гликогенозов не характерна. Примером является гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардля).

Нарушение выделения и реабсорбции глюкозы почками

Нарушение выделения глюкозы почками может возникать вследствие утолщения базальной мембраны клубочков при прогрессировании СД. В такой ситуации выраженная гипергликемия без глюкозурии является прогностически неблагоприятным признаком.

Нарушение реабсорбции глюкозы может развиваться при нарушении ее фосфорилирования и проявляется глюкозурией. Глюкоза является пороговым веществом. Почечный порог для глюкозы — уровень гликемии, при

котором появляется глюкозурия. При повышении концентрации глюкозы в сыворотке более 8,8 ммоль/л она начинает выделяться с мочой. В этой ситуации ферментативные системы реабсорбции в почечных канальцах не обеспечивают фосфорилирование всей глюкозы, и часть ее выделяется с мочой.

При тубулопатиях глюкозурия развивается из-за снижения активности или дефицита ферментов обеспечивающих канальцевую реабсорбцию.

Вне зависимости от механизма развития, почечная глюкозурия приводит к повышению осмолярности мочи и полиурии.

Нарушение регуляции УО

Уровень глюкозы в крови является жесткой гомеостатической константой организма и критерием адекватности УО. Нормальный уровень гликемии поддерживается работой ЦНС, кишечника, печени, почек, ПЖ, надпочечников, жировой ткани и других органов.

Нервная и эндокринная системы регулируют три основных процесса УО:

— отложение углеводов в печени и мышцах в виде гликогена и переход его в жиры;

— гликогенолиз, глюконеогенез и поступление глюкозы в кровь;

— процесс гликолиза с высвобождением энергии.

Нарушение координации процессов депонирования и использования углеводов проявляется гипо- и гипергликемией.

Причинами нарушения нервной регуляции у человека могут быть психическое возбуждение, стресс-реакция, каузалгия. Такие состояния характеризуются активацией симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем. Гормоны этих систем (катехоламины, глюкокортикоиды, T_3 и T_4) активируют гликогенолиз, глюконеогенез и тормозят гликогенез. Проявляются такие состояния гипергликемией. Раздражение парасимпатических нервных волокон сопровождается усилением выделения инсулина поджелудочной железой, поступлением глюкозы в клетку и гипогликемическим эффектом. Нарушение парасимпатической иннервации панкреатических островков может приводить к гипергликемии.

Ведущим фактором нарушения гормональной регуляции УО является изменение соотношения между активностью инсулина и контринсулярных гормонов.

Изменение концентрации глюкозы в крови

Концентрация глюкозы в крови является комплексным показателем *интенсивности* и состояния *регуляции* обмена углеводов в организме.

Изменение концентрации глюкозы проявляется в виде:

— гипогликемии;

— гипергликемии.

Гипогликемия — это синдром, развивающийся при снижении уровня глюкозы плазмы крови ниже 3,58 ммоль/л, для капиллярной крови — ниже 3,3 ммоль/л.

Гипогликемия

1. Физиологическая.
2. Патологическая: с гиперинсулинизмом и без гиперинсулинизма.

Физиологическая гипогликемия возникает при: ускоренном поглощении глюкозы тканями вследствие тяжелой и длительной физической нагрузки, длительного умственного напряжения; при компенсаторном выбросе в кровь инсулина вследствие алиментарной гипергликемии; у женщин в период лактации.

Патологическая гипогликемия с гиперинсулинизмом возникает при: передозировке инсулина у пациентов с СД; автономной от глюкозного контролирующего сигнала продукции инсулина; например, при инсулиноме.

Патологическая гипогликемия без гиперинсулинизма возникает при: недостаточном *поступлении* углеводов с пищей; нарушении *всасывания* углеводов; торможении *синтеза* гликогена и глюконеогенеза; например, при тяжелых поражениях печени; нарушении *расщепления* гликогена при печеночных формах гликогенозов или дефиците контринсулярных гормонов; *потере* глюкозы с мочой, если она не реабсорбируется.

Механизмы развития гипогликемии: снижение поступления глюкозы в кровь, повышение утилизации глюкозы тканями, потеря глюкозы (через почки), сочетание этих механизмов.

К гипогликемии особенно чувствительны нейроны ЦНС. При снижении уровня глюкозы в крови нейроны резко снижают использование кислорода. Дефицит глюкозы ведет к снижению выработки АТФ. При гипогликемии возбуждение охватывает вентролатеральные ядра гипоталамуса — формируется чувство голода. Компенсаторно возрастает секреция контринсулярных гормонов — в первую очередь глюкагона и адреналина, обеспечивающих расщепление гликогена в печени и быстрое (в течение нескольких минут) поступление глюкозы из печени в кровь. Эффектами действия адреналина являются тахикардия и тремор рук. Если активация компенсаторных механизмов не возможна или не достаточна, то уменьшение количества АТФ нарушает работу Na^+/K^+ и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ насосов. В результате происходит утрата ионных градиентов и деполяризация клеток ЦНС. Признаками поражения нервной системы является слабость, раздражительность, чувство страха. При падении уровня глюкозы ниже 3,0–2,5 ммоль/л резко нарушается деятельность ЦНС. Деполяризация нейронов проявляется клоническими судорогами. Судороги имеют определенное компенсаторное значение из-за гликогенолиза в мышцах и усиления поступления лактата в глюконеогенез. При продолжительной или часто повторяющейся гипогликемии в нейронах происходят необратимые изменения.

Гипергликемия — повышение уровня глюкозы в плазме крови выше 6,1 ммоль/л натощак.

Гипергликемия

1. Физиологическая.
2. Патологическая.

Физиологическая гипергликемия (компенсаторная)

Алиментарная гипергликемия — временное повышение уровня глюкозы в крови при быстром поступлении в организм избытка легкоусвояемых углеводов. При этом уровень глюкозы нормализуется в пределах 3 ч.

При эмоциональном стрессе гипергликемия развивается из-за выброса в кровь большого количества катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов и обусловлена эффектами этих гормонов.

Патологическая гипергликемия возникает при недостаточности эффектов инсулина, избыточности эффектов контринсулярных гормонов или сочетании этих нарушений.

Механизмы развития гипергликемии: нарушение утилизации глюкозы клетками, усиление гликогенолиза, усиление глюконеогенеза.

Абсолютная или относительная недостаточность инсулина возникает при СД. Гиперпродукция контринсулярных гормонов возникает, например, при гипертиреозе, болезни Иценко — Кушинга.

Наследственные нарушения УО

К числу наиболее типичных генетических дефектов можно отнести врожденную и приобретенную недостаточность как отдельных ферментов дисахаридаз, так и недостаточность всего сахарозо-изомальтазного ферментативного комплекса.

Дефицит лактазы приводит к тому, что негидролизованная лактоза молока поступает в нижние отделы тонкого кишечника, где сбраживается кишечной микрофлорой с образованием газов (вызывает метеоризм) и органических (молочной и уксусной) кислот. Повышение осмотического давления привлекает в полость кишечника большое количество воды, что вызывает диарею. Диарея развивается после приема молока.

Примером наследственных нарушений УО также являются **мукополисахаридозы** — заболевания связанные с патологическим накоплением гликозаминогликанов (ГАГ). По старой терминологии ГАГ называли мукополисахаридами. ГАГ являются основой аморфного вещества соединительной ткани, по этой причине присутствуют во многих тканях и органах. ГАГ накапливаются вследствие дефектов лизосомальных ферментов предназначенных для их деградации. Для большинства мукополисахаридозов характерны тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата, часто пациенты имеют карликовый рост, деформированные конечности, болезни сердца и легких.

Лицо пациента искажено гротескной гримасой (синдром «гаргоиллизма» по названию гаргоилл — существ-химер в декоре собора Парижской Богоматери). При многих мукополисахаридозах развивается умственная отсталость.

Сахарный диабет

Сахарный диабет — состояния, характеризующиеся хронической гипергликемией, которая может быть обусловлена нарушением секреции инсулина, нарушением действия инсулина или сочетания этих факторов (рисунок 3).

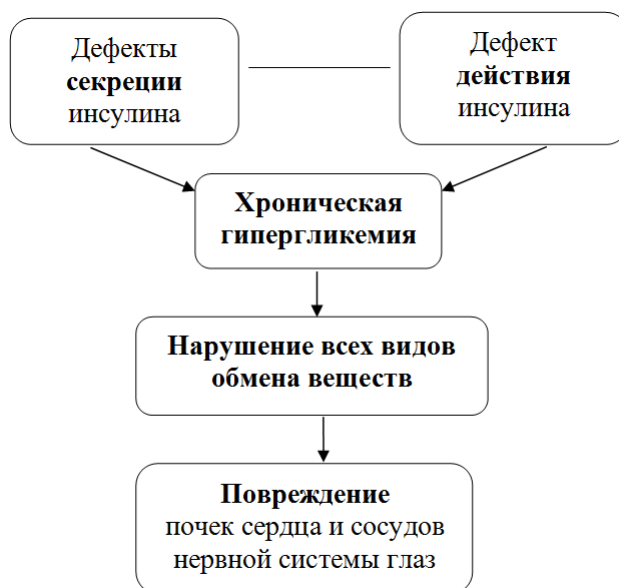


Рисунок 3 — Причинно-следственные связи, возникающие при сахарном диабете

Принципы классификации СД

1. СД 1-го типа
2. СД 2-го типа
3. **Другие специфические типы СД:** генетические дефекты функции β -клеток, генетические дефекты действия инсулина, заболевания экзокринной части поджелудочной железы, эндокринопатии, индуцированный лекарственными средствами или химическими агентами, индуцированный инфекциями, необычные формы иммуноопосредованного СД, генетические синдромы, сочетающиеся с СД.
4. **Гестационный СД** (сахарный диабет беременных).

Сахарный диабет 1 типа

В основе заболевания лежит деструкция β -клеток, ведущая к абсолютному дефициту инсулина.

Патогенез иммуноопосредованного СД 1 типа. Действие «пусковых» диабетогенных факторов приводит к *аутоиммунному воспалению*. Такое воспаление после перенесенных повреждающих воздействий возникает не у всех людей. Для того чтобы у человека развился СД 1 типа должна быть генетическая предрасположенность к срыву механизмов иммунной толерантности. У людей с такой предрасположенностью АПК могут презентировать антигены клеток ПЖ лимфоцитам. Деструкция β -клеток экзогенными факторами обеспечивает доступ АПК к антигенам клеток ПЖ. Аутоиммунный инсулит приводит к дальнейшей *прогрессирующей гибели* β -клеток и дисфункции остальных клеточных типов островков. Деструкция β -клеток активирует макрофаги островков Лангерганса, которые продуцируют провоспалительные цитокины — ИЛ-1, ФНО- α , способные разрушать β -клетки. Гибель β -клеток развивается преимущественно путем апоптоза. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов стимулирует синтез в β -клетках индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что оказывает цитотоксический эффект на β -клетки. Повреждение β -клеток уменьшает количество GLUT-2 на их цитоплазматической мембране, снижая чувствительность к глюкозе и тем самым, уменьшает продукцию инсулина еще до выраженной деструкции островков.

Маркеры СД 1 типа

Генетические маркеры. Молекулы пептида, кодируемые HLA-генами, участвуют в связывании презентуемых антигенов. Если у человека выявлены диабетогенные локусы, это означает, что его иммунные клетки способны перекрестно презентировать свои и чужие эпитопы. Тем самым провоцируя аутоиммунный ответ. Индивиды с вариантами HLA-генов B8, B15, DR3, DR4, DQ B1, DQ B2 должны включаться в группы высокого диспансерного риска. Определение таких вариантов HLA-генов используется для ранней диагностики СД.

Маркеры иммунной деструкции β -клеток:

— цитотоксические Т-лимфоциты, направленные против синтезирующих инсулин клеток;

— аутоантитела к антигенам β -клеток, инсулину, глутаматдекарбоксилазе и к тирозинфосфатазам.

Метаболическими маркерами СД 1 типа являются:

— гипергликемия;

— глюкозурия;

— кетонурия;

— уровень инсулина

— отношение уровня инсулина и С-пептида;

— уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

HbA1c — гемоглобин, в котором молекула глюкозы связана с остатком аминокислоты валин полипептидной цепи молекулы гемоглобина (в норме 4,8–5,9 %).

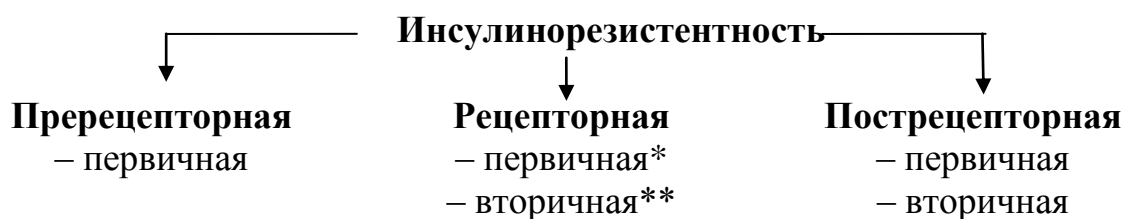
C-пептид — концевой пептид, отщепляющийся от проинсулина в эквиволярных инсулину количествах.

СД 2 типа

В основе заболевания лежит относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность.

Факторы риска СД 2 типа: висцеральное ожирение, АС, ИБС, АГ, переизбыток, гиподинамия.

Инсулинорезистентность (ИР) — это снижение реакции тканей на инсулин при его *достаточной* концентрации, в результате чего глюкоза не усваивается клетками и развивается гипергликемия. Типы ИР приведены на рисунке 4.



Примечание. *Первичная ИР — генетически обусловленное снижение чувствительности тканей к инсулину; **вторичная ИР — нарушение секреции инсулина.

Рисунок 2 — Типы инсулинорезистентности

Перерецепторная ИР может быть обусловлена мутацией гена инсулина; мутацией генов, контролирующей энергетический обмен в β -клетках и секрецию инсулина. Также причиной может быть нарушение превращения из проинсулина в инсулин. **Рецепторная ИР** может развиваться при нарушении взаимодействия инсулина и его рецепторов на клетках-мишенях. Такая ситуация может возникнуть вследствие «экранирования» инсулиновых рецепторов молекулами Ig. Также причиной рецепторной ИР может быть гипосенситизация клеток-мишеней к инсулину — уменьшение общего числа инсулиновых рецепторов на поверхности клеток и (или) их низкая аффинность. Количество рецепторов к инсулину на клетках-мишенях снижается при длительном повышении концентрации инсулина и глюкозы в крови, например, у лиц, страдающих переизбытком. Гипертрофированные адипоциты и адипоциты висцеральной жировой ткани содержат меньшее число рецепторов на своей поверхности. Причиной первичной рецепторной ИР может быть дефекты генов, кодирующих синтез полипептидов цепей инсулиновых рецепторов. **Пострецепторная ИР** обусловлена патологией связанных с рецепторами инсулина тирозинкиназы, ГЛЮТ и нарушением обмена глюкозы в клетках-мишенях инсулина.

Патогенез СД 2 типа

Вследствие ИР клетки-мишени инсулина не чувствительны к его действию. По этой причине глюкоза не поступает в их цитоплазму, а остается в крови. Также увеличивается продукция глюкозы печенью. В результате возникает хроническая гипергликемия. В ответ на это развивается компенсаторная гиперинсулинемия, которая необходима для преодоления ИР тканей и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. До тех пор пока ПЖ способна увеличивать секрецию инсулина толерантность к глюкозе остается в норме. Со временем возникает дисфункция β -клеток, т. е. им не удается поддерживать высокий уровень секреции инсулина. Количество секретируемого инсулина становится недостаточным для компенсации высокой гликемии. Кроме того хроническая гипергликемия способствует десенситизации β -клеток и увеличению продукция адипоцитами лептина, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, что приводят к снижению секреции инсулина.

Нарушение обмена веществ, характерное для СД

В норме недостаток энергетических субстратов восполняется за счет гликогенолиза в печени при активации эффектов контринсулярных гормонов. Абсолютный или относительный дефицит инсулина при СД приводит к энергетическому голоданию мышечной и жировой ткани. Вместе с дефицитом инсулина это приводит к тяжелым расстройствам углеводного, липидного, белкового, водно-электролитного обменов, а также к нарушению КОС.

Механизмы нарушения УО. Глюкоза не поступает внутрь клеток. Клетки «купаются» в растворе глюкозы, но не могут ее усваивать. По этой причине компенсаторно усиливается гликогенолиз и глюконеогенез. В результате развивается гипергликемия натощак. Высокая концентрация глюкозы в крови у пациента с СД препятствует ее реабсорбции в почечных канальцах. Глюкоза остается во вторичной моче, развивается глюкозурия. Без инсулина снижается активность ферментов ЦТК, в результате развивается гиперлактатацидемия. Так как глюкоза не используется клетками, начинает преобладать ее альтернативный путь метаболизма с образованием сорбитола. *Последствия:* гипергликемия, гиперлактатацидемия, глюкозурия.

Механизмы нарушения ЛО. Без инсулина глюкоза не доступна клеткам. В результате контринсулярные гормоны усиливают липолиз. ЖК из жировых депо поступают в кровь и доставляются к органам — адаптивный механизм использования альтернативных субстратов окисления в клетке. ЖК также поступают в печень, где претерпевают β -окисление. Итогом является избыточное количество — ацетил-КоА. Однако ЦТК не способен утилизировать данный продукт полностью. В результате из ацетил-КоА образуется большое количество кетоновых тел: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона, что и приводит к кетонемии. Стимуляция

кетоновыми телами ПЖ не вызывает выход инсулина. Без инсулина липолиз не тормозится. Липиды поступают в печень, где из них образуются кетоновые тела — замыкается порочный круг. Кетоновые тела выделяются с мочой в виде натриевых солей (кетонурия), ацетон — в составе выдыхаемого воздуха. *Последствия:* кетонемия и кетонурия.

Механизмы нарушения БО. Усиливается разрушение белков; из углеводородных скелетов аминокислот в печени образуется глюкоза, из аминок групп — мочевины, что приводит к гиперазотемии и отрицательному азотистому балансу. *Последствия:* гиперазотемия и отрицательный азотистый баланс.

Механизмы нарушения ВЭО. Нарушение реабсорбции глюкозы в почечных канальцах приводит к гиперосмолярности мочи и полиурии. Потеря воды вызывает гипогидратацию, а повышение осмотического давления крови — дегидратацию клеток. Обезвоживание нейронов приводит к полидипсии — патологической жажде. *Последствия:* гиперосмолярность и гипогидратация.

Механизмы нарушения КОС. Переключение на анаэробный гликолиз приводит к увеличению образования лактата и кетоновых тел, в результате развивается метаболический ацидоз. *Последствия:* ацидоз негазовый (метаболический).

Осложнения СД

Осложнения СД — патологические процессы и состояния, не обязательные для него, но обусловленные либо причинами диабета, либо расстройствами, развившимися при СД.

Осложнения СД подразделяются на острые и хронические (таблица 10).

Таблица 10 — Виды осложнений сахарного диабета

Острые осложнения СД (неотложные состояния, включая нарушение сознания)	Хронические осложнения СД (ангиопатии)
Гипогликемическая кома	Макроангиопатии — облитерация периферических артерий в результате атеросклероза
Гипергликемические комы: — кетоацидотическая — гиперосмолярная — лактацидемическая	Микроангиопатии — повреждение сосудов микроциркуляторного русла из-за гликозилирования белков сосудистой стенки и развития васкулита

Патогенез диабетического кетоацидоза

Дефицит инсулина и преобладание эффектов контринсулярных гормонов определяют неэффективность или блокировку всех путей метаболизма ацетил-КоА, кроме тех которые ведут к образованию кетоновых тел. Развивается гиперкетонемия. Гиперкетонемия приводит к повышению осмотического давления межклеточного пространства и как следствие к

внутриклеточной дегидратации. Следствием гиперкетонемии также является кетоацидоз. В результате метаболического ацидоза повышается сродство гемоглобина к кислороду и снижается диссоциации оксигемоглобина в тканях, развивается *гипоксия*.

Глюкоза и кетоновые тела (связывающие ионы Na^+) выводятся с мочой, повышая $P_{\text{осм}}$ первичной мочи. Гиперосмолярность мочи, и полиурия приводят к внеклеточной дегидратации (гиповолемии) и гемоконцентрации.

Гемоконцентрация, сердечные аритмии (вследствие потери электролитов с мочой) способны усугубить недостаточность кровообращения и *гипоксию*.

Повышение катаболизма белков и использование аминокислот для синтеза глюкозы приводит к увеличению образования аммиака и мочевины (гиперазотемия). Дефицит кетокилот, используемых для глюконеогенеза, снижает способность к нейтрализации аммиака. Аммиак легко проникает через мембрану нейронов и оказывает свое токсическое действие. Гипоксия пневмотаксического центра проявляется дыханием Куссмауля. В результате потери CO_2 истощается емкость HCO_3^- .

Дифференциальная диагностика неотложных состояний развивающихся при СД приведена в таблице 11.

Таблица 11 — Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете

Признак	Гипогликемическая кома	Гипергликемические комы		
		кетоацидотическая	гиперосмолярная	лактацидемическая
Факторы патогенеза	<i>Гипогликемия</i> , дисбаланс ионов, энергодефицит нейронов ЦНС	<i>Гиперкетонемия</i> , кетоацидоз, дегидратация головного мозга, дисбаланс ионов, энергодефицит.	<i>Гиперосмия</i> (повышение глюкозы и Na^+), дисбаланс ионов, дегидратация и нарушение кровообращения головного мозга, энергодефицит	<i>Гиперлактатацидемия</i> , лактоацидоз, ионный дисбаланс, энергодефицит
Развитие	Быстрое (минуты)	Медленное (сутки)		Быстрое (минуты)
Жалобы	Головная боль, головокружение, дрожание рук	Общая слабость, жажда, полиурия, рвота, боли в животе	Сильная нарастающая жажда, общая слабость, вялость	Тошнота, рвота, боли в мышцах, животе, стенокардические боли
Кожа	Влажная	Сухая		
Язык	Норма	Сухой, красный		
Мышцы	Тонус повышен	Тонус ослаблен		
АД	Норма/понижено	Понижено		
Лабораторные данные	Гипогликемия	Значительная гипергликемия, метаболический ацидоз, кетонемия, кетонурия	Повышена осмолярность плазмы, гипергликемия, отсутствие выраженного кетоацидоза	<i>Гиперлактатацидемия</i> , гипергликемия, метаболический ацидоз без кетонурии

Механизмы развития хронических осложнений при СД

Механизмы макроангиопатий

Макроангиопатии характеризуются развитием атеросклеротических бляшек в сосудах крупного и среднего калибра, что способствует локальному тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда. Результатом развития макроангиопатий при СД являются ИБС, инсульт, сердечная недостаточность, облитерирующий атеросклероз, сухая гангрена нижних конечностей. Окклюзия крупных периферических артерий нарушает перфузию жизненно важных органов.

Факторы, ускоряющие развитие атеросклероза при СД

1. При СД повышается уровень ЛПНП, снижается ЛПВП.
2. Образование модифицированных липопротеинов:
 - гликозилирование ЛПНП — более активно захватываются макрофагами и клетками сосудистой стенки, чем нативные;
 - гликозилирование ЛПВП — приводит к снижению их концентрации и укорочению сроков жизни.
3. Окислительный стресс, который проявляется повышенным содержанием продуктов ПОЛ, окисленных ЛПНП и производных арахидоновой кислоты. Окислительный стресс приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушению метаболизма липидов.

В ответ на повреждение и образование модифицированных ЛПНП возникает воспалительный ответ. Воспаление сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов (тромбоксан A_2). Вместе с эффектом гормона роста, при отсутствии противодействия со стороны инсулина, их действие приводит к усилению пролиферации ГМК сосудов. Повышенный синтез тромбоксана также способствует адгезии тромбоцитов.

Механизмы микроангиопатий

Микроангиопатии при СД носят системный характер. В процесс вовлекаются все элементы сосудистой стенки: эндотелий, базальная и эластическая мембраны, ГМК, волокнистые структуры, перициты. Капилляры и артериолы чаще поражаются в почечных клубочках, сетчатке глаза, дистальных отделах нижних конечностей, кожи и скелетных мышцах.

Существует несколько теорий патогенеза микроангиопатий.

1. Иммунопатологическая теория — предполагает участие в патогенезе микроангиопатий иммунных комплексов. Иммунные комплексы включают IgG, IgM, инсулин, альбумин, ЛПНП, фибрин и др. В результате

гликозилирования белков и липидов они приобретают антигенные свойства, что приводит к развитию иммунокомплексного васкулита.

2. Метаболическая теория — хроническая гипергликемия «запускает» ряд метаболических нарушений.

К таким метаболическим нарушениям относят:

— *неферментативное гликозилирование белков* — соединение глюкозы со свободными аминокетильными группами коллагенов, гемоглобина; гликозилированный гемоглобин имеет повышенное сродство с кислородом, из-за этого в капиллярах затрудняется отщепление кислорода от гемоглобина, переход кислорода в ткани и развивается гипоксия; гипоксия сопровождается расширением венозной части капилляра и повышением их проницаемости;

— *полиоловый шунт* — поступление глюкозы в инсулиннезависимые клетки и превращение ее под влиянием фермента альдозредуктазы в циклический спирт — сорбитол; накопление избыточного количества сорбитола в перипитах сетчатки, хрусталике, клубочках почек, эндотелиоцитах, шванновских клетках, нейронах увеличивает осмотическое давление, вызывая клеточный отек, нарушает функции этих клеток, способствует нарушению микроциркуляции.

3. Эндокринная теория указывает на значительную роль в развитии микроангиопатий вторичных эндокринопатий (повышения СТГ, предсердечного натрийуретического фактора, дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

Проявления ангиопатий при СД

Диабетическая нефропатия развивается из-за микро- и макроангиопатии. Избыточное гликозилирование коллагена базальных мембран почечных клубочков приводит к нарушению структуры и функций почечного фильтра.

Диабетическая ретинопатия — быстрое увеличение концентрации глюкозы в крови в постабсорбтивном периоде повышает осмотическое давление в капиллярах сетчатки. Осмотическое давление снаружи сосуда, таким образом, будет несколько ниже. Жидкость «вытягивается» из ткани сетчатки в кровь. В результате резко повышается гидростатическое давление в сосудах сетчатки. Повышение гидростатического давления за счет миогенной ауторегуляции приводит к сужению артериол вплоть до полного перекрытия кровотока (с развитием микроинфарктов сетчатки), а капилляры растягиваются с образованием микроаневризм и развитием кровоизлияний.

Диабетическая катаракта может возникать вследствие гликозилирования белков хрусталика и его капсулы и вызывает необратимые нарушения его структуры. Усиление синтеза сорбитола и его накопление в хрусталике глаза приводит по осмотическому градиенту к увеличению содержания в нем воды.

Диабетическая нейропатия развивается вследствие нарушения кровоснабжения нервов, гликозилирования белков нейронов и миелиновых оболочек, гиперосмолярного поражения шванновских клеток вследствие накопления сорбитола. Лекарства-ингибиторы альдоредуктазы, снижая образование сорбитола и фруктозы, тормозят диабетическую нейропатию. Примером клинического проявления диабетических нейропатий можно назвать образование трофических язв на стопах — «диабетическую стопу», различные расстройства функций ЖКТ, мочевого пузыря, импотенцию.

Моделирование СД в эксперименте

Основные сведения об этиологии СД стали известны благодаря опытам на животных.

Для воспроизведения в эксперименте патогенеза и клинических проявлений СД используются следующие методы:

— удаления у собак всей или больше части (9/10) ПЖ (*первая модель, была получена И. Мерингом и О. Минковским в 1889 г.*);

— аллоксановая модель — введение животным аллоксана избирательно повреждающего β -клетки панкреатических островков;

— стрептозотоциновая модель (стрептозотонин — антибиотик избирательно повреждающий β -клетки островков Лангерганса);

— дитизоновый СД (дитизон — вещество связывающее цинк и т.о. нарушающее депонирование и секрецию инсулина);

— введение антител к инсулину при пассивной и активной иммунизации;

— длительное введение контринсулярных гормонов (соматотропина, кортикотропина) с развитием гипофизарного диабета и глюкокортикоидов (стероидный диабет);

— создание генетически-модифицированных диабетических линий мышей без ожирения со спонтанно развивающимся аутоиммунным диабетом линий мышей (такая модель выявляет роль Т-звена в формировании диабета).

Диагностика СД

1. Определение содержания глюкозы крови натощак и через 2 ч после приема пищи. Значения указанных выше показателей гликемии, соответствующие СД, приведены в таблице 12.

Таблица 12 — Уровень гликемии характерный для пациентов с СД

Патология	Время проведения теста	Уровень глюкозы
СД	Натощак в цельной венозной и капиллярной крови	6,1 ммоль/л и более
	Через 2 ч после приема пищи в цельной капиллярной крови	Более 11,1 ммоль/л

Содержание глюкозы натощак в венозной и капиллярной крови в пределах 5,6–6,1 ммоль/л указывает на нарушение гликемии натощак. В этой ситуации проводят углубленное исследование состояния УО с использованием *пробы с однократной сахарной нагрузкой для получения гликемической кривой*: у обследуемого определяют концентрацию глюкозы утром натощак, после чего дают сахарную нагрузку. После этого каждые 30 мин забирают кровь, где определяют уровень глюкозы в течение 2 ч. На основании полученных данных строят кривую, откладывая по оси ординат концентрацию глюкозы, а по оси абсцисс — время. Типы гликемических кривых, присущих норме или СД, представлены на рисунке 5.

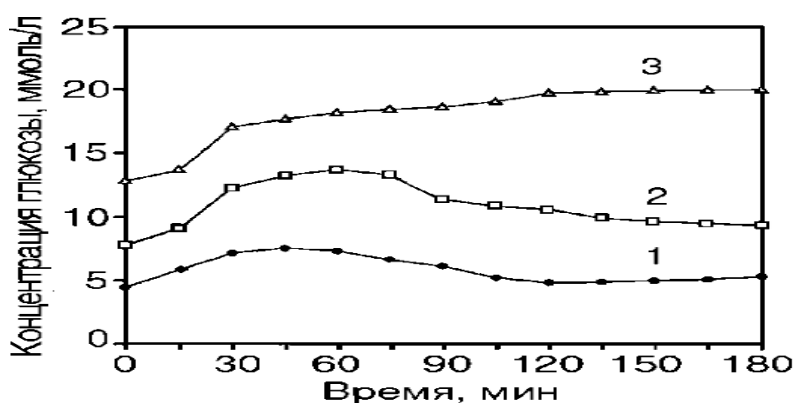


Рисунок 3 — Типы гликемических кривых в норме и в состояниях, характеризующихся пониженной толерантностью к глюкозе:
1 — норма; 2 — латентный СД; 3 — тяжелая форма СД

2. Определение в общем анализе мочи глюкозы и кетоновых тел. В общем анализе мочи при СД отмечается глюкозурия, при развитии кетоацидоза — кетонурия.

3. Определение уровня инсулина и С-пептида для оценки функционального состояния β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы у пациентов с СД 1 типа.

4. Определение содержания в крови гликозилированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики СД, оценки компенсации УО у пациентов и прогнозирования осложнений.

Принципы коррекции и терапии нарушений углеводного обмена

Принципы коррекции и терапии гипогликемии

1. Этиотропный принцип — ликвидация гипогликемии и лечение основного заболевания. Ликвидация гипогликемии производится путем введения в организм глюкозы внутривенно, с пищей и напитками. Это необходимо в связи с тем, что при внутривенном введении глюкозы не вос-

становливается депо гликогена в печени. Терапия основного заболевания, вызвавшего гипогликемию (болезней печени, почек, ЖКТ, эндокринных желез).

2. Патогенетический принцип — блокирование главных патогенетических звеньев гипогликемии, а также ликвидация расстройств функций органов и тканей, вызванных гипогликемией и ее последствиями.

3. Симптоматический принцип направлен на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, сильной головной боли, страха смерти, резких колебаний АД).

Принципы коррекции и терапии гипергликемии

Основным эффективным принципом устранения гипергликемии является этиотропный. Он направлен на ликвидацию причины гипергликемии. Достижение этого и, как следствие — нормализация глюкозы плазмы крови, обычно приводят к устранению других проявлений гипергликемии.

Принципы коррекции и терапия СД, для которого характерна хроническая гипергликемия, приведены ниже.

1. Этиотропный принцип направлен на устранение причины СД и условий, способствующих развитию заболевания (наиболее рационален на начальном этапе болезни).

2. Патогенетический принцип направлен на разрыв патогенетических звеньев СД и включает:

— контроль и нормализация содержания глюкозы в течение длительного времени для снижения выраженности или устранения основных отклонений в организме;

— коррекция водного и ионного обмена, сдвигов КОС;

— предотвращение острых осложнений диабета;

— предотвращение или уменьшение степени хронических осложнений.

3. Симптоматический принцип направлен на устранение и предотвращение состояний и симптомов, усугубляющих течение СД и самочувствие пациента: фурункулеза, гипер- или гипотензивных реакций, снижения остроты зрения, тяжелой головной боли, изменений кожи и слизистых оболочек, невропатических болей, расстройств пищеварения.

Задания для самостоятельной работы студентов

Ситуационные задачи

Задача 1

Пациент 45 лет, злоупотребляющий алкоголем, в последние месяцы отмечал слабость, головокружение, жажду. Они были выражены по утрам, особенно при отсутствии завтрака. Обычно связывал слабость с употреб-

лением алкоголя. Накануне вечером перенес психоэмоциональный стресс (напряженные семейные отношения). Утром отметил появление одышки, резкую слабость, потливость. В транспорте потерял сознание.

Вызванная бригада скорой помощи при обследовании пациента обнаружила бледные кожные покровы, АД 70/45 мм рт. ст., тахикардию (ЧСС 120 уд/мин), нарушение дыхания (развилось дыхание Чейн — Стокса). Пациент был госпитализирован.

Вопросы

1. Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения ситуации?
2. Какая форма патологии УО предположительно развилась у пациента? Какова роль алкогольной интоксикации в развитии данной формы патологии и комы?
3. С какими состояниями нужно дифференцировать данную патологию?

Разбор задачи

1. Исследование уровней инсулина и глюкозы в крови, ЭКГ для исключения сердечной патологии, в частности инфаркта миокарда.
2. Вероятнее всего, у пациента латентный СД тяжелого течения. Развитие гипогликемической комы провоцируется нарушением диеты, приемом алкоголя, стрессами.
3. Алкогольные психозы, гликогенозы, инфаркт миокарда.

Задача 2

Показатель	У пациента
<i>Анализ крови</i>	
Глюкоза натощак	9,0 ммоль/л
Глюкоза через 60 мин. после однократной сахарной нагрузки	14,2 ммоль/л
Время достижения исходного уровня глюкозы	5 ч
Гликозилированный Нb	15 %
Свободные жирные кислоты	2,1 ммоль/л
Общий белок	56 г/л
<i>Анализ мочи</i>	
Суточный диурез	2200 мл
Глюкоза	Реакция положительна
Кетоновые тела	Реакция отрицательна

Вопросы

1. Какое нарушение УО у пациента (ответ обосновать)?
2. Какова причина этого нарушения?
3. Объясните механизм развития выявленного вами нарушения УО?
4. Объясните механизмы развития глюкозурии и полиурии у данного пациента? Имеется ли патогенетическая связь между этими нарушениями?

5. Назовите симптомы нарушения других видов обмена? Объясните механизмы их развития.

Разбор задачи

1. У данного пациента гипергликемия натощак. На это указывает: повышение концентрации глюкозы в крови натощак (9,0 ммоль/л), глюкозурия, значительное увеличение времени достижения исходного уровня глюкозы в крови (у пациента 5 ч при норме 3 ч) в тесте на определение толерантности к глюкозе, в крови выявлено повышение уровня гликозилированного гемоглобина.

2. Причиной гипергликемии является недостаточность инсулярного аппарата ПЖ, т. к. гипергликемия развивается натощак.

3. При недостаточности инсулина глюкоза не усваивается клетками, также компенсаторно при участии контринсулярных гормонов усиливается гликогенолиз и глюконеогенез в печени. Оба этих механизма обуславливают гипергликемию.

4. Высокая гипергликемия (9,0 ммоль/л) превышает почечный порог для глюкозы (8,8 ммоль/л). Как следствие увеличивается фильтрация глюкозы в первичную мочу. Часть глюкозы не реабсорбируется, что приводит к глюкозурии. Глюкозурия повышает осмолярность мочи, что уменьшает реабсорбцию воды в почечных канальцах и приводит к осмотическому диурезу. В результате развивается полиурия (диурез 2200 мл).

5. Гиперлипидемия указывает на нарушение ЛО, а гипопротеинемия — БО. Возникают эти нарушения вследствие недостаточности инсулина. При его дефиците усиливается липолиз как результат гиперлипидемии, гипопротеинемия развивается в результате активации глюконеогенеза и снижения синтеза белка из-за энергетического дефицита и жировой дистрофии печени.

Задача 3

Пациентка 72 лет, страдающая АГ, в течение последний двух лет стала отмечать зябкость в ногах, онемение и боли в икроножных мышцах при ходьбе, а затем и в покое (преимущественно в ночное время, вследствие чего нарушился сон). 6 мес. назад на правой голени образовалась безболезненная язва, плохо поддающаяся лечению. На приеме у врача пациентка предъявила указанные выше жалобы, а также жалобы на сухость во рту, повышенную жажду и частое обильное мочеиспускание.

Объективно: кожа на голених сухая, бледная, холодная на ощупь. Не обнаруживается пальпаторно пульсация на артериях (стопы, пах). В анализе крови: повышены уровни холестерина, фибриногена, тромбоцитов; глюкоза плазмы крови натощак 18,0 ммоль/л.

Вопросы

1. Можно ли предполагать у данной пациентки нарушение УО?
2. Какова патогенетическая связь между нарушениями УО и развитием ангиопатий?

Задача 4

Пациентка 32 лет обратилась к терапевту с жалобами на приступы, характеризующиеся сильной слабостью, головокружением, головной болью, нарушениями зрения (диплопия), тремором, нарастающей немотивированной агрессивностью. Эти приступы стали появляться последние полгода, причем пациентка связывает их наступление с семейными конфликтами и чувством голода. При обследовании поставлен диагноз «истерия» и назначено соответствующее амбулаторное лечение. Однако состояние пациентки продолжало ухудшаться, и через два месяца она поступила на скорой помощи в стационар с диагнозом «кома неясной этиологии».

При поступлении: сознание отсутствует, артериальная гипотензия, брадикардия, судороги, гипотермия, глюкоза плазмы крови 2,5 ммоль/л. Введен раствор глюкозы внутривенно, после чего состояние пациентки значительно улучшилось.

Вопросы

1. Какова вероятная причина комы у пациентки?
2. Возможно ли, что описанные приступы вызваны той же причиной, что и кома? Какие данные необходимы для уточнения этой возможности?
3. Каков предположительный диагноз?
4. При каких обстоятельствах может возникать острая гипогликемия?

Тестовые задания

Укажите все правильные варианты ответов

1. Укажите стрелками соответствие механизмов патологическим состояниям:

Механизмы гипогликемии	Преобладание процессов торможения в ЦНС	Механизмы гипергликемии
	Преобладание процессов возбуждения в ЦНС	
	Потребление большого количества углеводов с пищей	
	Ограничение потребления углеводов с пищей	
	Повышение активности симпатической нервной системы	
	Снижение активности симпатической нервной системы	

2. Какое нарушение играет роль основного звена патогенеза при диабетической коме у пациента с СД 1 типа?

Варианты ответа:

- а) гипернатриемия;
- б) гипергликемия;
- в) гиперкетонемия;
- г) гиперкалиемия.

3. Выберите наиболее характерные проявления нарушений ЛО при СД:

Варианты ответа:

- а) усиление липолиза;
- б) угнетение липолиза;
- в) жировая инфильтрация печени;
- г) угнетение липогенеза;
- д) усиление липогенеза;
- е) усиление кетогенеза.

4. Глюкозурию при СД вызывают:

Варианты ответа:

- а) кетонемия;
- б) гипергликемия;
- в) снижение почечного порога для экскреции глюкозы;
- г) микроангиопатия капилляров почечных клубочков.

5. При инсулиновой недостаточности гипергликемия обусловлена:

Варианты ответа:

- а) уменьшением утилизации глюкозы тканями;
- б) увеличением продукции глюкозы в печени;
- в) увеличением продукции глюкозы в мышцах;
- г) ускорением гексокиназной реакции.

6. Назовите факторы, ведущие к накоплению кетоновых тел при СД:

Варианты ответа:

- а) _____;
- б) _____;
- в) _____;
- г) _____.

7. Развитию диабетических ангиопатий способствуют:

Варианты ответа:

- а) чрезмерное гликозилирование белков;
- б) гиперлиппротеинемия;

- в) дислипидемия;
- г) отложение сорбита в стенках сосудов;
- д) усиление гликогенеза в клетках сосудов.

8. Укажите возможные причины относительного гипoinsулинизма:

Варианты ответа:

- а) снижение образования и выделения инсулина ПЖ;
- б) снижение чувствительности тканей к инсулину;
- в) недостаток СТГ;
- г) хронический избыток СТГ;
- д) хронический избыток адреналина;
- е) длительное избыточное поступление углеводов с пищей.

9. Для СД характерны:

Варианты ответа:

- а) повышение синтеза белков в организме;
- б) понижение синтеза белков в организме;
- в) усиление накопления гликогена в печени;
- г) торможение накопления гликогена в печени;
- д) усиление гликолиза, пентозного цикла;
- е) торможение гликолиза, пентозного цикла;
- ж) стимуляция липолиза.

10. Избыток каких гормонов может вызвать гипергликемию?

Варианты ответа:

- а) адреналина;
- б) тиреоидных гормонов (T_3 , T_4);
- в) глюкокортикоидов;
- г) СТГ;
- д) инсулина;
- е) вазопрессина;
- з) глюкагона.

Ответы к тестовым заданиям

1) *механизмы гипогликемии*: преобладание процессов торможения в ЦНС, ограничение потребления углеводов с пищей, снижение активности симпатической нервной системы; *механизмы гипергликемии*: преобладание процессов возбуждения в ЦНС, потребление большого количества углеводов с пищей, повышение активности симпатической нервной системы; 2) в; 3) а, в, г, е; 4) б, в; 5) а, б; 6) а) усиление перехода жирных кислот из жировых депо в печень, б) неполное окисление жирных кислот в печени, в) задержка ре-синтеза НАДФ·Н; г) нарушение окисления кетоновых тел вследствие подавления цикла Кребса; 7) а, б, в, г; 8) б, г, д; 9) б, г, е, ж; 10) а, б, в, г, з.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Литвицкий, П. Ф.* Патофизиология [Электронный ресурс]: учебник с прил. на компакт-диске / П. Ф. Литвицкий. — 4-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. — 496 с. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
2. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 848 с.
3. Патологическая физиология: учебник / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 635 с.

Дополнительная

1. *Войнов, В. А.* Атлас по патофизиологии: учеб. пособие / В. А. Войнов. — М.: МИА, 2007. — 218 с.
2. *Зайчик, А. Ш.* Патофизиология: учебник / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — 3-е изд. — СПб.: Элби, 2007. — Т. 2: Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). — 768 с.
3. Клиническая эндокринология: рук-во для врачей / под ред. Е. А. Холодовой. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 736 с.
4. *Лис, М. А.* Пропедевтика внутренних болезней: учебник / М. А. Лис, Ю. Т. Солоненко, К. Н. Соколов. — Минск: Изд-во Гревцова, 2012. — 496 с.
5. *Литвицкий, П. Ф.* Задачи и тестовые задания по патофизиологии: учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий; под ред. П. Ф. Литвицкого. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 293 с.
6. *Мохорт, Т. В.* Клиническая эндокринология: учеб. пособие / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. — Минск: Выш. шк., 2013. — 403 с.
7. Патофизиология: учебник: в 3 т. / А. И. Воложин [и др.]; под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядин. — М.: Академия, 2006. — Т. 2. — 256 с.
8. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Липиды — разнородные по химическому составу и выполняемым функциям вещества: ЖК, ФЛ, гликолипиды, ХС и его эфиры, ТГ, стерины, воски и др. Жиры содержатся во всех тканях организма и относятся к основным и обязательным компонентам пищи человека. Потребность человека в жирах колеблется в диапазоне 80–100 г, потребность в незаменимых ЖК — 4–8 г/сут. Липиды входят в состав клеточных мембран, являются главными источниками энергии, растворителями витаминов А, D, E, K, принимают участие в синтезе стероидных гормонов, создают термоизоляционную и водоотталкивающую прослойку в поверхностных тканях, играют механическую защитную роль (*capsula adiposa renis*). Нарушение метаболизма липидов приводит к изменению их функций и развитию патологических процессов, таких как: ожирение, истощение, дислипидотеинемии, липодистрофии и липидозы. Нарушение обмена ЛП является одним из факторов, способствующих развитию атеросклеротического процесса.

Цель занятия

1. Изучить этиологию и патогенез типовых нарушений ЛО.
2. Рассмотреть нейрогенные, эндокринные и метаболические механизмы ожирения.
3. Изучить факторы риска, этиологию, патогенез атеросклероза.

Задачи занятия. Студент должен

1. Узнать:
 - определения понятий «дислипидотеинемия», «ожирение», «атеросклероз», «антифосфолипидный синдром»;
 - механизмы развития АС;
 - современные представления об этиологии и патогенезе ожирения.
2. Научиться:
 - самостоятельно формулировать и грамотно обосновывать выводы о наличии нарушений, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП;
 - объяснить механизмы АС;
 - находить и объяснять взаимосвязи между метаболическими расстройствами и основными функциональными нарушениями при ожирении.
3. Получить навыки решения ситуационных задач и тестовых заданий по патологической физиологии ЛО.
4. Ознакомиться:
 - с характеристикой показателей ЛО.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- Из курса биохимии:
- этапы расщепления липидов;

— транспорт липидов.

Из курса нормальной физиологии:

— нейрогуморальная регуляция ЛО.

Контрольные вопросы

1. Типовые формы патологии ЛО.
2. ДЛП: определение понятия, виды, классификация, этиология, патогенез.
3. Общее ожирение: виды, механизмы, патогенетические нарушения.
4. Нарушение обмена холестерина: механизмы гипо- и гиперхолестеринемий, значение для организма.
5. АС: определение понятия (ВОЗ), факторы риска, механизмы развития, роль в патологии.
6. Нарушение обмена ФЛ. АФЛС. Гиперкетонемия.
7. Клинико-лабораторные показатели нарушений ЛО. Принципы профилактики и коррекции ДЛП.

Типовые формы патологии ЛО:

1. *В зависимости от уровня нарушения обмена липидов:* нарушение процессов переваривания липидов в кишечнике и всасывания их в кровь, транспорт липидов и переход их из крови в ткани и наоборот, депонирование жиров, промежуточный жировой обмен.

Патология обмена липидов связана с нарушением их расщепления, всасывания, транспорта, утилизации, депонирования и метаболизма.

2. *В зависимости от клинических проявлений:* ожирение, истощение, липодистрофии, липидозы, ДЛП.

Причины нарушения процесса переваривания и всасывания жиров

1. Недостаток панкреатической липазы: панкреатит, панкреонекроз и др. При этом нарушается расщепление жира в тонкой кишке до ЖК, моноглицеридов и глицерина.

2. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник (при гепатитах, циррозах, холециститах, обтурационной желтухе и др.) вызывает нарушение эмульгирования и расщепления жира, а также переноса продуктов его гидролиза к всасывающей поверхности эпителия кишечника.

3. Усиленная перистальтика тонкого кишечника и поражение его эпителия инфекционными и токсическими агентами.

4. Избыток в пище Ca^{2+} и Mg^{2+} , когда образуются нерастворимые в воде соли желчных кислот — мыла.

5. Авитаминозы А, В, С, недостаток холина.

6. Тироксин и АКТГ — увеличивают выделение липазы.

7. Дефицит гормонов ЖКТ (холецистокинин, гастрин и др.), регулирующих сокращение стенок желчного пузыря, процессы эмульгирования и расщепления жиров, их транспорт через кишечную стенку.

8. Изменение деятельности нервной и эндокринной систем: перерезка блуждающего нерва ослабляет всасывание жиров из кишечника, аналогично действует наркоз; АКТГ и тироксин усиливают всасывание жира. При недостатке гормонов коры надпочечников или избытке адреналина всасывание жира замедляется.

9. Нарушение метаболизма липидов в энтероцитах с образованием аномальных белково-липидных комплексов ухудшает всасывание жира и вызывает образование жировых скоплений в стенке тонкого кишечника и в мелких лимфатических протоках, что блокирует отток лимфы.

Дефицит липидов в организме может быть связан с усилением их выведения. Организм может терять липиды с мочой (липидурия), что наблюдается при липоидном нефрозе. Возможны потеря липидов сальными железами (экзема, угревая сыпь) и выход липидов из депо при травматизации больших участков жировой ткани и костного мозга.

Последствиями недостатка липидов являются:

- 1) развитие гиповитаминозов (жирорастворимых витаминов А, D, E, К);
- 2) возникновение дефицита незаменимых полиненасыщенных ЖК с последующим нарушением синтеза биологически активных веществ (лейкотриены, простагландины и др.). Это сопровождается выпадением волос, воспалительным поражением кожи, возникновением некротических очагов и экзематозных явлений, поражением почек, потерей способности к размножению;
- 3) развитие истощения.

Нарушение транспорта липидов в организме человека

Суммарное содержание всех липидов в плазме крови от 4 до 8 г/л. Но большинство липидов нерастворимы в воде, поэтому в плазме крови, в кругообороте между органами и тканями они существуют лишь в солюбилизированной форме. Около 5 % ЖК плазмы в НЭЖК образуют растворимые комплексы с альбумином. Альбумин имеет 2 высокоаффинных участка связывания НЭЖК на каждой белковой молекуле. Эта транспортная система участвует в основном в переносе НЭЖК из депо к месту утилизации. Остальные липиды транспортируются в виде особых комплексов со специализированными транспортными белками — апопротеинами (классификация и роль апопротеинов указана в таблице 13).

Таблица 13 — Классификация и роль апопротеинов

Апопротеин	Связь с липопротеинами	Функция и комментарии
Апо-А-1	ХМ, ЛПВП	Основной белок ЛПВП, активирует ЛХАТ
Апо-А-II	ХМ, ЛПВП	В основном в ЛПВП, повышает активность липазы печени
Апо-А-IV	ХМ, ЛПВП	Присутствует в липопротеинах, богатых ТГ

Окончание таблицы 13

Апопротеин	Связь с липопротеинами	Функция и комментарии
Апо-В ₄₈	ХМ	Находится исключительно в ХМ
Апо-В-100	ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП	Основной белок ЛПНП, связывается с рецептором ЛПНП
Апо-С-I	ХМ, ЛПОНП, ЛПВП	Может также активировать ЛХАТ
Апо-С-II	ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПВП	Активирует липазу липопротеинов
Апо-С-	ХМ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПВП	Ингибирует липазу липопротеинов
Апо-D-20	ЛПВП	Связан исключительно с ЛПВП, перенос ЭХ
Апо-Е-	Остатки ХМ, ЛПОНП, ЛПВП	Связывается с рецептором ЛПНП, апо-Е-4 аллель связан с поздно проявляющейся болезнью Альцгеймера
Апо-Р-	ХМ	метаболизм триацилглицерола
Апо(а)	ЛПНП	Дисульфид, связанный с апо-В-100, формирует комплекс с ЛПНП, идентифицируемый как липопротеин (а), очень похож на плазминоген, может доставлять холестерол к местам повреждения сосудов, фактор риска ИБС и геморрагического инсульта

Липопротеидные частицы транспортируют экзогенные и эндогенные липиды между местами их всасывания и (или) образования, утилизации и депонирования. На системе ЛП лежит не только снабжение тканей липидами, но и обратный процесс, т. е. дренирование избытка тканевых липидов. Важной дополнительной ролью ЛП является транспорт жирорастворимых гормонов и витаминов.

Частицы ЛП имеют сферическую форму и состоят из гидрофильной оболочки и гидрофобного ядра. Гидрофильная оболочка — это вязкий мозаичный монослой, содержащий полярные ФЛ и ХМ, а также АПО. Она обеспечивает растворимость ЛП и (благодаря сигнальной роли АПО) определяет пути метаболизма и судьбу каждого класса липопротеидных частиц.

Гидрофобное ядро содержит основной груз такой транспортной частицы: это могут быть неполярные ЭХ и ТГ в разных соотношениях, в зависимости от класса ЛП (рисунок 6). Вязкость и электронная плотность ядра меньше, чем оболочки. В присутствии избытка ненасыщенных ЖК в ФЛ и эфирах ХС, микровязкость оболочки и ядра частиц ЛП снижается, что способствует более динамичному обмену составными частями между ЛП и клеточными мембранами.

Существуют не менее пяти классов ЛП, различных по свойствам и метаболической роли. Их главное информационное отличие заключается в апопротеиновой композиции. В связи с этим, одни из них богаты ТГ, другие ХМ и третьи — ФЛ.

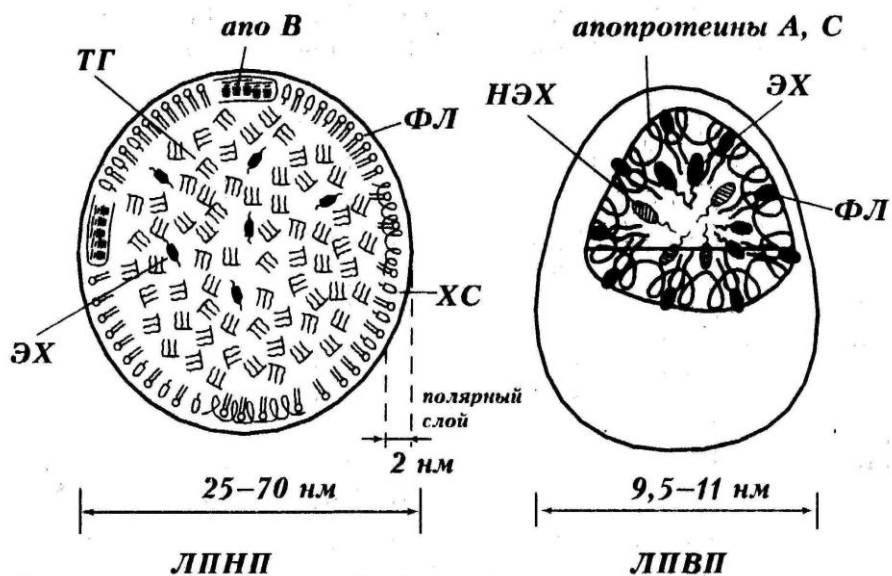


Рисунок 6 — Строение липопротеидных частиц:
слева — ЛПОНП; справа — ЛПВП

Примечание: нм — нанометры

Основные ТГ переносятся в составе ХМ и ЛПОНП. ХМ обильнее всего присутствует в составе ЛППП и ЛПНП. Наконец, ЛПВП представляют группу, наиболее богатую ФЛ. Выполняют транспортную функцию, переводя избыток ХС с поверхности сосудов в печень и выводя его излишек из клеток эндотелия (рисунок 7). Содержание ЭХ значительно и в ЛПНП, и в ЛПВП.

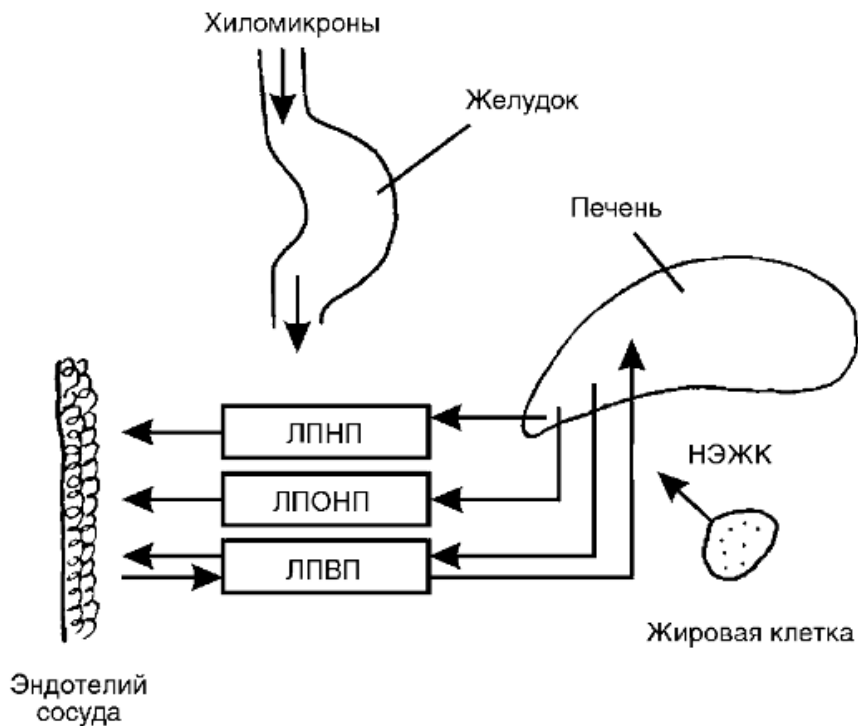


Рисунок 7 — Обмен липидов

Дислиппротеинемии

Дислиппротеинемии — состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП.

Нарушения метаболизма ЛП — главное звено патогенеза АС, ИБС, панкреатита и других заболеваний.

Характер течения и клинические проявления дислиппротеинемий определяются:

- наследственными свойствами организма (напр., составом, соотношением и уровнем различных ЛП; особенностями их метаболизма);
- факторами внешней среды (например, набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приема пищи);
- наличием (или отсутствием) сопутствующих заболеваний (например, ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

Виды дислиппротеинемий

Основные дислиппротеинемии приведены на рисунке 8.

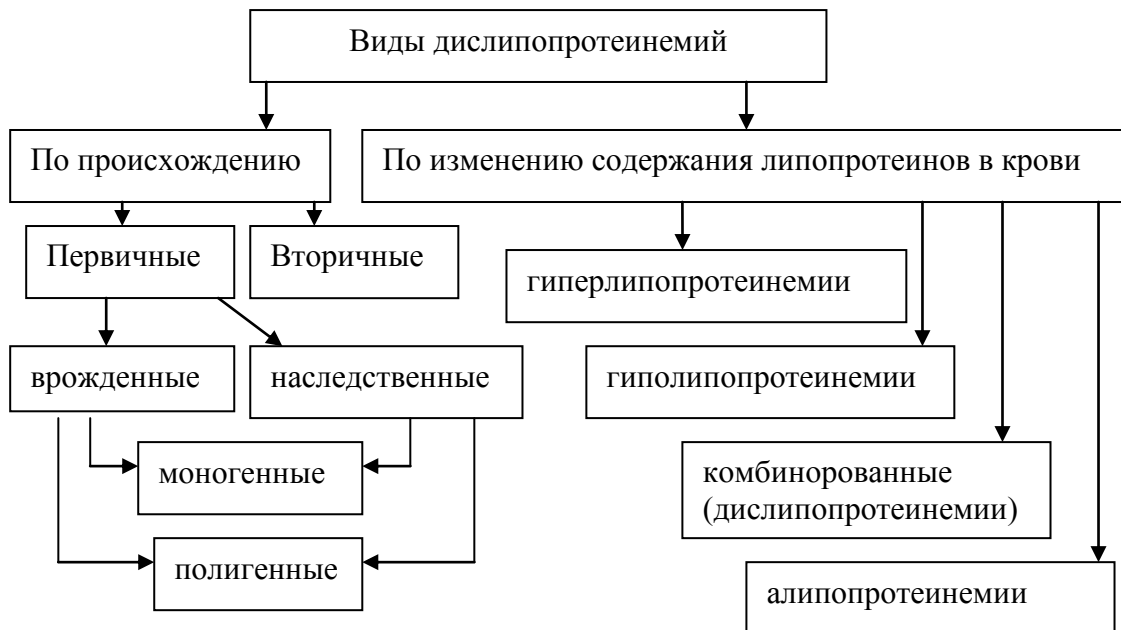


Рисунок 8 — Виды дислиппротеинемий
(по П. Ф. Литвицкому, 2009 г.)

Более 30 % первичных ДЛП являются наследованными формами патологии (как моногенные, так и полигенные с многофакторным генезом).

Около 70 % ДЛП считаются приобретенными. Вторичные (приобретенные) ДЛП представляют собой симптомы других болезней. Они сопровождают многие болезни человека.

Дислипидопротеинемии возникают или усиливаются при ожирении, СД, гипотиреозе, болезнях почек и печени; их течение и прогноз зависят от тяжести основного заболевания.

Гиперлипидопротеинемии

Основные типы гиперлипидопротеинемий, причины и последствия приведены в таблице 14.

Таблица 14 — Типы гиперлипидопротеинемий (*no Fredrickson, 1970*)

Тип гиперлипидопротеинемии	Причины	Последствия
I. Гиперхиломикронемия	Дефицит липопротеинлипазы, апо-С-II	Медленный клиренс ХМ, низкий уровень ЛПНП и ЛПВП, отложение ХМ в печени, селезенке, ксантомы лечатся диетой со сниженным содержанием сложных углеводов и жиров, нет повышенного риска ИБС
IIa. Гипер β -ЛПП	Дефицит апо-100, рецепторов к апо-100, ЛХАТ	АС, ИБС, инсульт
IIb. Гипер β -ЛПП, гиперпре β -ЛПП	Дефицит апо-100, рецепторов к апо-100, ЛХАТ+ ЛППЛ или рецепторов ЛППЛ	АС, ИБС, инсульт
III. Дис β -ЛПП (семейная дисбеталипопротеинемия, болезнь удаления остатков ЛП, общая бета-болезнь)	Дефект апо-E	АС, ИБС, инсульт, ксантомы
IV. Гиперпре β -ЛПП, семейная гипертриацилглицеролемиа	СД 2 типа, прием прогестерона	Ожирение
V. Гиперхиломикронемия и гиперпре β -липопротеинемия, семейная гиперлипидопротеинемия	Причина неизвестна	Ожирение
Семейная гипер-альфа-липопротеинемия	Повышенный уровень ЛПВП	Редкое состояние, которое благотворно влияет на здоровье и продолжительность жизни

Комбинированные дислипидопротеинемии

Комбинированные ДЛП характеризуются нарушением соотношения различных фракций ЛП.

Метаболический синдром (X-синдром)

X-синдром (Reaven's-синдром) представляет собою сочетание нескольких метаболических дефектов. Он включает: первичную (генетическую) инсулинорезистентность, гиперинулинемию (вторичную), снижение

толерантности к глюкозе (СД 2 типа), абдоминальное ожирение, АГ и предрасположенность к развитию АС, нарушение системы гемостаза, гиперурикемия. Дислипидемия проявляется повышением концентрации ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП в крови. Отличительной особенностью синдрома Х является увеличение числа мелких, плотных частиц во фракции ЛПНП.

Принципы коррекции дислипидемий

Коррекция нарушений ЛО сводится к диетическим рекомендациям и лекарственной терапии.

- При умеренно-повышенном уровне липидов в крови необходимо соблюдение диеты.
- При повышенном уровне липидов осуществляется оценка и коррекция не только питания, но и других управляемых факторов риска, при необходимости назначают лекарственную терапию.
- При высоком уровне липидов в крови необходима точная диагностика типа ДЛП, оценка и коррекция всех (включая питание) факторов риска и лекарственная терапия.

Ожирение

В норме содержание жировой ткани у мужчин составляет 15–20 % массы тела, у женщин — 20–30 %.

Ожирение — избыточное накопление жира в организме в виде триглицеридов. При этом масса тела увеличивается более чем на 20–30 %.

По данным экспертов ВОЗ, в развитых странах Европы избыточную массу тела имеют от 20 до 60 % населения, в России — около 60 %.

Ожирение увеличивает риск возникновения ряда заболеваний (ИБС, АС, АГ, СД и др.).

Величину избытка массы тела определяют на основании индекса Кетле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}} \left(\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right).$$

Допустимый индекс для мужчин 20,0–25,0, для женщин 19,0–23,8.

Классификация ожирения:

— *По степени увеличения массы тела:*

I степени (масса тела увеличена на 30 %);

II степени (на 30–50 %);

III степени (на 50–100 %);

IV степень (более чем на 100 %).

— *По особенностям морфологии жировой ткани:* гипертрофическое и гиперпластическое ожирение.

— *По характеру распределения жировой ткани:*

- андроидный тип ожирения, когда избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин);
- гиноидный тип ожирения, когда избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);
- смешанный тип ожирения комбинирует признаки андроида и гиноидного типов.

— *По этиологии:* ожирение классифицируют на экзогенно-конституциональное, гипоталамическое, гормональное (эндокринное).

— *По патогенезу* различают алиментарное, метаболическое и энергетическое ожирение.

Причины ожирения

Первичное ожирение — нарушение функционирования системы «адипоциты – гипоталамус». Это является результатом дефицита и (или) недостаточности эффектов лептина (по подавлению выработки нейронами гипоталамуса нейропептида Y, который повышает аппетит и чувство голода).

Вторичное ожирение развивается при избыточной калорийности пищи и пониженном уровне энергозатрат организма. Энерготраты зависят от степени активности (прежде всего физической) и образа жизни человека. Недостаточная физическая активность является одной из важных причин ожирения.

Патогенез ожирения

Основные механизмы: нейрогенный, эндокринный, метаболический.

Нейрогенные варианты ожирения

1. Центрогенный (корковый, психогенный) механизм — один из вариантов расстройства пищевого поведения.

Причины: различные расстройства психики, проявляющиеся постоянным, иногда непреодолимым стремлением к приему пищи.

Основные звенья патогенеза: 1) активация серотонинергической, дофаминергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта; 2) восприятие пищи как сильного положительного стимула (допинга), что еще более активизирует указанные системы — замыкается порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.

2. Гипоталамический (диэнцефальный, подкорковый) механизм.

Причина: повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (например, после сотрясения мозга, при энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус).

Наиболее важные звенья патогенеза:

Повышение синтеза и секреции нейропептида Y (без выясненной причины) нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса.

Прямое повреждение или раздражение нейронов названного выше ядра. Это стимулирует синтез и секрецию нейропептида Y и снижает чувствительность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y (главным образом — к лептину). При этом, нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит, а лептин подавляет образование стимулятора аппетита — нейропептида Y.

Нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода. Это чувство формируется при снижении глюкозы плазмы крови, сокращении мышц желудка при эвакуации пищи и его опорожнении (чувство пищевого дискомфорта — «сосет под ложечкой»). Информация от периферических чувствительных нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса, ответственных за пищевое поведение.

В результате вышеназванных процессов усиливается выработка нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство голода и повышающих аппетит (гамма-аминомасляная кислота, дофамина, β -эндорфина, энкефалинов) и (или) нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонина, норадреналина, холецистокинина, соматостатина).

Эндокринные варианты ожирения

Лептиновый механизм

Лептин уменьшает аппетит и повышает расход энергии организмом. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе — нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

Нейропептид Y формирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма. Между гипоталамусом и жировой тканью существует своего рода отрицательная обратная связь: избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина. Это (посредством торможения выработки нейропептида Y) ослабляет чувство голода. Однако, у тучных людей этот регуляторный механизм может быть нарушен, например, из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина.

Липостат. Контур «лептин-нейропептид Y» обеспечивает поддержание массы жировой ткани тела — липостата (или установочной точки организма в отношении интенсивности энергетического обмена). Помимо

лептина, в систему липостата включены инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины.

Гипотиреоидный механизм

При недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы снижается интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма.

Надпочечниковый механизм

Надпочечниковый (глюкокортикоидный, кортизоловый) механизм ожирения активируется вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников (например, при болезни или синдроме *Иценко — Кушинга*). Под влиянием избытка глюкокортикоидов активизируется глюконеогенез (в связи с этим развивается гипергликемия), транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз (происходит торможение липолитических реакций и накопление триглицеридов).

Инсулиновый механизм

Данный механизм развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани.

Ожирение может развиваться также при других эндокринопатиях (например, при дефиците СТГ и гонадотропных гормонов).

Метаболические механизмы ожирения

Запасы углеводов в организме относительно малы. Они примерно равны их суточному приему с пищей. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов.

При повышении в рационе доли жиров скорость окисления углеводов снижается. Об этом свидетельствует соответствующее уменьшение дыхательного коэффициента (отношение скорости образования CO_2 к скорости потребления O_2). Если этого не происходит (при расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации липидов в крови), активируется механизм, обеспечивающий повышение аппетита и увеличение приема пищи, направленное на обеспечение необходимого количества в организме углеводов. В этих условиях жиры накапливаются в виде ТГ. Развивается ожирение.

Осложнения ожирения: АГ, ИБС, патология гепатобилиарной системы (холестаз, повышение липогенности желчи), повышенный риск развития опухолевых процессов, астено-невротические проявления, развитие гиповентиляционного синдрома ожирелых (синдром Пиквика).

Холестерин

Постепенно, в течение жизни человека, происходит повышение липидного бислоя биомембраны, вследствие этого клетка становится «глухой» к сигналам извне. Клетка имеет специальные системы, которые освобождают ее от излишков холестерина в биомембране.

Процессы, определяющие баланс холестерина в клетке: поступление ХС в клетку, расход ХС, обратный транспорт ХС из клетки с помощью ЛПВП.

Гиперхолестеринемия

В организме человека массой до 70 кг содержится ориентировочно до 140 г ХС.

Причины:

1. Возбуждение симпатической нервной системы (стресс), что способствует усиленной мобилизации жира из депо и синтезу эндогенного ХС.
2. Нарушение ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА (при СД).
3. Нарушение выведения ХС из организма при угнетении перистальтики кишечника, дискинезии желчных путей, при механической желтухе.
4. Эндокринные заболевания, нарушающие обмен липидов: гипотиреоз, гиперкортицизм.
5. Беременность.
6. Нефротический синдром.
7. Гиповитаминоз С, гипоксия, поскольку распад ХС требует достаточного количества АТФ.
8. Повышенное поступление с пищей (однако в этом случае угнетается синтез эндогенного ХС).
9. Усиленное поступление в организм животных жиров и рафинированных углеводов (повышает синтез эндогенного ХС).
10. Наследственно обусловленные дефекты ферментов обмена липидов (в том числе ХС).

Последствия гиперхолестеринемии: АС, ксантоматоз, холестеатоз (отложение ХС и его эфиров в паренхиматозных органах с последующим развитием цирроза), ожирение, ИБС, рассеянный склероз (наследственные формы накопления ХС), ретинопатия и др.

Гипохолестеринемии

Причины:

1. Наследственно обусловленные α - β -липопротеинемии и ан- α -липопротеинемии.
2. Заболевания печени с утратой способности к синтезу ХС и его эфиров.
3. Гипертиреоз.

4. Неполное голодание (сниженное поступление продуктов, богатых ХС, животных жиров, рафинированных углеводов).

5. Некоторые виды анемий.

6. Усиление выведения ХС при поносах.

Последствия гипохолестеринемии: нарушение барьерной функции клеточных мембран, повышение ее проницаемости и цитолиз (также гемолиз эритроцитов); неврологические нарушения, связанные с нарушением структуры миелиновых нервных волокон и проведения нервного импульса (атаксия, гипорефлексия, парестезии); снижение образования желчных кислот и, следовательно, нарушение пищеварения в кишечнике (потеря жиров и жирорастворимых витаминов); гиповитаминоз D и соответствующие ему изменения; гипопродукция стероидных гормонов.

Оценка показателей ЛО

Для более полной оценки состояния липидного обмена определяют следующие показатели (таблица 15).

Таблица 15 — Нормальное содержание в плазме основных липидов (согласно Европейскому обществу по изучению атеросклероза)

Показатель	Норма
Общие липиды	4,0–8,0 г/л
Триглицериды	0,5–2,0 ммоль/л
ХС-ЛПВП	0,9–1,9 ммоль/л
ХС-ЛПНП	До 3,0 ммоль/л (Америк. реком. — до 2,6 ммоль/л ммоль/л)
Коэффициент атерогенности	До 4
Общий ХС	4,0–5,2 ммоль/л

В зависимости от уровня общего ХС и ТГ в крови выделяют четыре группы лиц с нормальным, умеренно-повышенным, повышенным и высоким уровнем данных показателей. Выделение указанных групп населения позволяет осуществлять дифференцированный подход к диагностике, диетической и медикаментозной коррекции нарушений ЛО.

Европейское общество по изучению АС рекомендует следующие критерии оценки уровня ХС и ТГ в крови (таблица 16).

Таблица 16 — Критерии оценки уровня холестерина и триглицеридов в крови

Уровень	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л
Нормальный	< 5,2	< 2,3
Умеренно-повышенный	5,2–6,5	2,3–2,8
Повышенный	6,5–7,8	2,8–3,4
Высокий	>7,8	> 3,4

Атеросклероз

Атеросклероз (определение ВОЗ) — вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). Это хронический иммуновоспалительный процесс.

Основные факторы риска АС

1. Неуправляемые: возраст, пол, наследственность

2. Управляемые: ДЛП, АГ, болезни обмена веществ (ожирение, метаболический синдром, подагра), интоксикация, множественные психо-эмоциональные стрессы, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, гормональные нарушения (СД, гипотиреоз, гипогонадизм), гиперкоагулянтная активность крови.

Теории патогенеза АС

Многочисленные теории патогенеза АС укладываются в рамки двух основных положений:

1) первичным при АС является нарушение ЛО, а повреждение артериальной стенки — вторичным;

2) основным звеном патогенеза АС является повреждение клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки различной этиологии.

Гипотеза о единой реакции на повреждение. Эндотелиальная теория, или гипотеза о единой реакции на повреждение — наиболее признанное объяснение развития АС. Утверждает, что «пусковым фактором» для возникновения атерогенной бляшки служит повреждение клеток эндотелия, а роль нарушений ЛО сводится к способствующим атерогенезу условиям.

Инфильтративная гипотеза. Опирается на значимость гиперхолестеринемии в развитии АС. В патогенезе играет роль пропотевание липидов из крови в сосудистую стенку с последующими свойственными заболеваннию изменениями.

Гемодинамическая гипотеза. В ее основе лежит роль АГ в развитии АС. В результате нарушения гемодинамики повреждаются эндотелиоциты, и начинается пролиферация гладкомышечных клеток во внутренней оболочке сосудов. Высокое кровяное давление способствует выходу липидов в сосудистую стенку.

Коагулопатическая гипотеза. Прикрепление тромбоцитов к эндотелию вследствие нарушения вязкости крови запускает ряд процессов, исходом которых становится образование атеросклеротических бляшек. Прикрепляющиеся к эндотелию тромбоциты высвобождают вещества, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток.

Моноклональная гипотеза. Установлено, разрастания гладкомышечных клеток во внутренней оболочке сосудов представлены моноклональными миоцитами, клетками, произошедшими из единой предшественницы. Такие клеточные разрастания напоминают опухолевый рост. Однако данных, позволивших утверждать, что АС — опухолевый процесс, не достаточно.

Различают несколько стадий функционального морфогенеза АС.

1. *Долипидная* стадия. Характеризуется гиперхолестеринемией и изменением липидного спектра крови, а также повышением проницаемости эндотелия и проникновением в эндотелиальные микродефекты моноцитов.

2. Стадия *липидоза*. Снижается липолитическая активность сосудистой стенки, в интима откладывается большое количество липидов с последующим разрастанием соединительной ткани.

3. Стадия *липосклероза*. Образуется атеросклеротическая бляшка, в которой отмечается большое количество макрофагов, нагруженных ХС. В бляшке происходит параллельно два процесса: усиление склероза и распад белковых и липидных масс с образованием детрита.

4. Стадия *атероматоза*. Атеросклеротическая бляшка представляет собой плотную соединительнотканную капсулу, внутри которой расположены массы детрита и кристаллы ХС.

5. Стадия *атерокальциноза*. Бляшка адсорбирует соли кальция.

6. Стадия *атероматозной язвы*. Интима истончается, бляшка изъязвляется и превращается в атероматозную язву.

Механизм АС

Первичным в развитии атеросклероза являются очаговые изменения структуры и функции клеток эндотелия сосудистой стенки. Любое повреждение эндотелия увеличивает его проницаемость, приводит к проникновению моноцитов под эндотелий и превращению их в макрофаги.

На поверхности макрофагов есть рецепторы для немодифицированных и модифицированных ЛПНП. Эти рецепторы не снижают активность при накоплении ХС в макрофагах. Макрофаги, накапливая липиды, превращаются в пенистые клетки. Эндотелий, перегруженный пенистыми клетками, начинает сокращаться, и макрофаги приходят в контакт с кровью. Они секретируют в окружающую среду множество сигнальных веществ, в том числе модифицирующих гладкомышечные клетки, которые имеют рецепторы для факторов роста. Начинается пролиферация гладкомышечных клеток среднего слоя и их миграция во внутренний слой сосуда. Скопление модифицированных гладкомышечных клеток, насыщенных жировыми капельками, чаще всего превращается в пролиферирующую бляшку. Модифицированные гладкомышечные клетки синтезируют коллаген, эластин и другие компоненты соединительнотканного матрикса атеро-

склеротической бляшки. Формируется фиброзная бляшка. В дальнейшем возможен атероматозный распад бляшек, выпадение кристаллов ХС и солей кальция, которые раздражают окружающую ткань, вызывают сужение просвета сосудов и тромбоз, что может повлечь за собой инфаркт и инсульт. На ранних стадиях развития АС возникают местные и системные нарушения обмена ХС и ЛП. В большинстве случаев повышается содержание в плазме крови атерогенных частиц, главным компонентом которых является ХС, в качестве белка — апо-В. Это ведет к локальному окислению ЛПНП, накоплению модифицированных ЛПНП и образованию атеросклеротических бляшек. При малой концентрации антиатерогенных ЛПВП в крови ускоренный атерогенез возникает даже при низком уровне ХС (меньше 5,18 ммоль/л).

Антиатерогенными свойствами обладают ФЛ и полиненасыщенные ЖК. Атерогенными свойствами обладают ХС, ТГ и насыщенные ЖК.

Модифицированные липопротеины

Модифицированные ЛП образуются в организме из нормально синтезированных и секретированных в кровь ЛП. Причиной их модификации могут быть выброс клетками свободных радикалов и продуктов ПОЛ, повышенная концентрация в крови, межклеточной жидкости и сосудистой стенке некоторых метаболитов (напр., глюкозы), а также ферментов различного спектра действия. Важно отметить, что модифицированные ЛП образуются также и при замедлении скорости деградации нативных ЛПНП, например: нарушение рецепторного захвата ЛПНП приводит к снижению скорости катаболизма ЛПНП и удлинению времени их циркуляции, при воздействии метаболитов, продуктов ПОЛ и различных ферментов происходит модификация (приобретение атерогенности) ЛПНП.

Основные разновидности модифицированных ЛП (таблица 17)

Таблица 17 — Основные разновидности модифицированных ЛП

Название	Характеристика
Гликозилированные ЛПНП и ЛПВП	Образуются в больших количествах при СД. Гликозилирование ЛПНП приводит к блокированию лизиновых остатков апо-В, что нарушает их взаимодействие с В, Е-рецепторами, замедляет их катаболизм и ведет к развитию ДЛП и гиперхолестеринемии. Гликозилирование ЛПВП ускоряет катаболизм этих частиц и снижает их уровень в крови. Продукты превращения гликозилированных ЛП также способствуют развитию АС: повышают проницаемость эндотелия, усиливают адгезию на нем клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов/макрофагов и пролиферацию ГМК в артериальной стенке

Окончание таблицы 17

Название	Характеристика
Перекисно-модифицированные ЛП	Образуются в результате активации ПОЛ, с участием моноцитов/макрофагов, эндотелиоцитов, ГМК и других клеток. Слабо распознаются В, Е-рецепторами и легко взаимодействуют со скэвенджер-рецепторами; при этом макрофаги быстро трансформируются в пенистые клетки; повреждают эндотелиальный покров артерий; ингибируют репарацию эндотелия; стимулируют хемотаксис моноцитов в интиму.
Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело	Одной из причин образования антител к ЛП может служить их модификация (пероксидация, десиалирование, гликозилирование и т. д.) и приобретение ими аутоантигенных свойств. С этой точки зрения, АС представляет собой хронический иммуновоспалительный процесс, протекающий по типу гиперчувствительности замедленного типа, при котором антигенным стимулом служат перекисно-модифицированные ЛП. При этом различные цитокины — медиаторы иммунного ответа координируют клеточные взаимодействия в очаге атеросклеротического повреждения

Кроме перечисленных выше, в организме образуются продукты ограниченного протеолиза ЛП, комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами и агрегированные ЛП.

Антиатерогенный эффект ЛПВП определяется следующими их свойствами: способностью удалять избыток холестерина из плазматической мембраны клеток, включая эндотелий сосудов, и переносить его в печень, где холестерин удаляется с желчью; более высоким сродством ЛПВП к апо-ЛП Е- и апо-ЛП В-рецепторам по сравнению с ЛПНП. Это определяется высоким содержанием апо-ЛП Е в ЛПВП. В результате ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных ХС.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза) — это группа аутоиммунных нарушений, характеризующаяся значительным количеством антител к содержащимся в плазме крови ФЛ, а также к связанным с этими ФЛ гликопротеинам.

Это симптомокомплекс, который включает тромбозы (венозные и артериальные), тромбоцитопению, акушерскую патологию, а также неврологические расстройства, кожные проявления, почечные нарушения, поражение сердца и др. В крови определяют антитела к ФЛ — важнейшим компонентам биологической мембраны.

Прикрепляясь к стенкам сосудов, тромбоцитам, непосредственно вступая в реакции свертывания крови, такие антитела к ФЛ приводят к развитию тромбозов. Возможно непосредственное «токсическое» воздействие этой группы антител на ткани организма. Комплекс проявляющихся при этом симптомов получил название антифосфолипидного синдрома (АФЛС).

Антитела, реагирующие с антигенами ФЛ, обнаруживаются у широкого круга пациентов при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных и лимфопролиферативных заболеваниях, акушерской патологии, патологии ЦНС, а также у здоровых лиц преимущественно пожилого возраста.

В основе большинства клинических проявлений АФЛС лежит своеобразное поражение сосудов тромботического и (или) окклюзионного характера.

Спектр антифосфолипидных-АТ:

1. Реагины — АТ, обуславливающие ложноположительную реакцию Вассермана.

2. АТ, реагирующие с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипидом, другими отрицательно заряженными и нейтральными ФЛ.

3. Волчаночный антикоагулянт.

4. Другие типы:

— антимитохондриальные АТ (известный серологический маркер билиарного цирроза печени, а также аутоиммунного гепатита);

— АТ к ФАТ (фактор активизации тромбоцитов);

— АТ к β_2 -гликопротеину 1 и т. д.

Клинические формы АФЛС:

1. Первичный АФЛС.

2. АФЛС — у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС).

3. АФЛС у больных с волчаночно-подобными проявлениями

4. «Катастрофический» — (острая диссеминированная коагулопатия/vasculopatia) с острым мультиорганным тромбозом.

5. Другие микроангиопатические синдромы (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопения, ДВС-синдром, гипопротромбинемический синдром).

6. «Серонегативный» АФЛС.

Диагностические критерии АФЛС:

1. Клинические: привычное невынашивание беременности (рецидивирующие спонтанные аборт); венозный тромбоз;

- артериальный тромбоз;
- тромбоцитопения.

2. Лабораторные:

- IgG к кардиолипину (умеренный/высокий титр);
- IgM к кардиолипину (умеренный/высокий титр);
- положительный ВА-тест.

Основные клинические проявления АФЛС:

1. Артериальная окклюзия (гангрена конечностей, инсульт, окклюзия аорты, инфаркты внутренних органов).
2. Венозная окклюзия (периферический венозный тромбоз, венозный тромбоз внутренних вен, тромбоз портальных вен и надпочечниковая недостаточность, тромботическая легочная гипертензия).
3. Невынашивание беременности (рецидивирующие «необъяснимые» спонтанные аборты в I триместре или потеря плода в I–III триместре, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода).
4. Гематологические осложнения (тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатическая гемолитическая анемия).
5. Кожные проявления (язвы голени и др.).
6. Неврологические нарушения (хорея, судороги, ишемия мозга, синдром, напоминающий рассеянный склероз, мигрень).
7. Почечные нарушения (почечная недостаточность, АГ).
8. Поражения сердца (поражения клапанов, ИМ, внутрисердечный тромбоз).
9. Костные нарушения (асептический некроз, транзиторный остеопороз).
10. «Катастрофический» АФЛС (почечная недостаточность с АГ, легочная недостаточность, неврологические нарушения, респираторный дистресс-синдром, периферическая гангрена).

Гиперкетонемия (hyperketonaemia; гипер- + кетон + греч. haima кровь) — повышенное содержание кетоновых тел в крови.

Гиперкетонемия со сдвигом рН крови в кислую сторону (ацидоз) возможна при угнетении цикла Кребса (ЦТК), в котором происходит окисление кетоновых тел. Это может быть при голодании, СД, стрессе различной этиологии, тяжелой мышечной работе. Однако, следует помнить, что в экстремальных ситуациях из кетоновых тел путем глюконеогенеза может синтезироваться глюкоза, служащая источником энергии для работы ЦНС.

Задания для самостоятельной работы

Ситуационные задачи

Задача 1

Мальчик 9 лет поступил в клинику с жалобами на боли в животе, возникающие после еды, особенно жирной, на сыпь на бедрах, лице, в области локтевых и коленных суставов. При обследовании выявлена гепатомегалия. Ребенок наблюдался у дерматолога, физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: эпидемический паротит, ангины, хронический тонзиллит, с 3 лет после тяжелого абдоминального криза отмечались боли в животе, связанные с приемом жирной пищи.

Лабораторный анализ:

Сыворотка при взятии мутная во всем объеме пробирки. При выстаивании в холодильнике 10 ч образовался мутный сливообразный верхний слой ХМ, под слоем сыворотка прозрачная.

- ХС — 18,4 ммоль/л (3,5–6,5);
- ТГ — 9,9 ммоль/л (0,5–2,0);
- ХС-ЛПВП — 1,8 ммоль/л (> 0,9).

Активность сывороточной липопротеидлипазы — 0.

Денситограмма электрофоретического разделения ЛП сыворотки. На старте выявляется интенсивная полоса ХМ.

Фракция	Результат	Референт
ХМ	4,5 %	0–0
ЛПНП	53,7 %	40–72
ЛПОНП	29,0	0–30
ЛПВП	12,7	10–46

Вопрос

1. Какой тип нарушения ЛО у данного пациента?

Разбор задачи

У пациента клинико-лабораторные анализы свидетельствуют о I типе гиперлипопротеинемии (болезнь Бюргер — Грютца) из-за дефицита липопротеинлипазы. Такие пациенты имеют повышенный риск развития панкреатита, для них важно ограничение потребления жиров. Болезнь очевидно имеет наследственную природу.

Задача 2

Пациент 30 лет обратился к врачу с жалобами на боли в животе, особенно после приема жирной пищи, высыпания на коже рук, ног, живота. При осмотре — пациент тучный, печень и селезенка при пальпации увеличены, на коже эруптивные ксантомы.

Лабораторный анализ:

Сыворотка после взятия мутная во всем объеме. При стоянии в холодильнике в течение 10 ч образовался сливообразный слой над мутной сывороткой.

- ХС — 5,2 ммоль/л (3,5–6,5);
- ТГ — 7,5 ммоль/л (0,5–2,0);
- ХС-ЛПВП — 0,9 ммоль/л (> 0,9).

Денситограмма электрофоретического разделения липопротеидов сыворотки. Выявляется на старте интенсивная полоса ХМ и широкая полоса ЛПОНП.

Фракция	Результат	Референт
ХМ	5,4 %	0–0
ЛПНП	40,0 %	40–72
ЛПОНП	35,6	0–30
ЛПВП	19,0	10–46

Вопрос

1. Какой тип нарушения ЛО у данного пациента?

Разбор задачи

На основании жалоб, характерных высыпаний на коже, ксантомы, мутности сыворотки, отслаивающейся в холодильнике сливообразным слоем, гиперглицидемии можно сделать вывод о гиперлипопротеинемии V типа. Причиной заболевания часто служит дефицит активатора липопротеинлипазы — белка апо-СII, что приводит к нарушению катаболизма ХМ и ЛПОНП. Заболевание клинически проявляется гепатоспленомегалией, абдоминальной коликой, ксантоматозом и иногда ИБС. Пациенты имеют повышенный риск развития панкреатита.

Задача 3

Юноша Н., 15 лет, жалуется на периодические боли в области сердца, усиливающиеся при напряжении. При ангиографическом исследовании обнаружен стеноз просвета коронарных артерий. При осмотре: по ходу сухожилий мышц кисти имеются небольшие плотные желтоватые возвышения (сухожильные ксантомы). Содержание ЛПНП в плазме крови повышено. При дополнительном специальном исследовании лимфоцитов обнаружено снижение количества рецепторов для ЛПНП.

Вопросы

1. Какой тип гиперлипопротеинемии имеется у пациента П.?
2. Высок ли риск развития у Н. атеросклероза и инфаркта миокарда? Если да, то почему?
3. Имеет ли значение в возникновении и развитии обнаруженной патологии наследственность?
4. Какова патогенетическая роль снижения количества и/или активности рецепторов для ЛПНП в развитии патологии у пациента Н.?

Тестовые задания

Укажите все правильные ответы

1. Укажите, увеличение каких липидов в крови играет атерогенную роль:

Варианты ответа:

- а) ХС;
- б) ЛПВП;

- в) ЛПОНП;
- г) ЛПНП.

2. Развитию АС способствуют:

Варианты ответа:

- а) снижение активности липопротеинлипазы;
- б) дефицит рецепторов к липопротеинам низкой плотности;
- в) избыток рецепторов к липопротеинам низкой плотности;
- г) увеличение содержания гепарина крови.

3. Укажите стрелками, какие причины и механизмы вызывают гиполipoproteинемия, а какие гиперlipoproteинемия:

Гиполипo- протеинемия	<ul style="list-style-type: none"> а) мутация гена, кодирующего апо-ЛП А б) снижение активности липопротеидлипазы плазмы крови в) мутация гена, кодирующего апоЛП В г) поражение печени с развитием печеночной недостаточности д) патология рецепторов для ЛПНП е) мутации гена, кодирующего апо-ЛП Е ж) печеночная недостаточность с выраженной холемией 	Гиперлипo- протеинемия
--------------------------	--	---------------------------

4. Развитию АС при СД способствуют:

Варианты ответа:

- а) избыточное накопление сорбита в стенках сосудов;
- б) накопление гликогена в мышечных клетках стенок сосудов;
- в) чрезмерное гликозилирование белков ткани сосудистой стенки;
- г) ДЛП;
- д) гиперхолестеринемия;
- е) гиперлипoпротеинемия.

5. Скэвенджер-рецепторы предусмотрены для контакта с:

Варианты ответа:

- а) гликозилированными ЛП;
- б) ЛПНП всех модификаций;
- в) десиалированными липопротеинами;
- г) липопротеинами в результате пероксидации.

6. Назовите основные этиологические факторы ожирения:

Варианты ответа:

- а) голодание;
- б) гиподинамия;

- в) гиперкортизолизм;
- г) гипертиреоз;
- д) гипогонадизм;
- е) дефицит соматотропина;
- ж) повреждение вентромедиальных ядер гипоталамуса, сопровождающееся полифагией.

7. Перечислите гормоны, стимулирующие мобилизацию жира из жировых депо:

Варианты ответа:

- а) адреналин;
- б) норадреналин;
- в) соматотропин;
- г) глюкокортикоиды;
- д) тироксин;
- е) трийодтиронин.

8. Назовите процессы, характеризующие увеличение кетоновых тел в крови:

Варианты ответа:

- а) голодание;
- б) СД;
- в) печеночная недостаточность.

9. Макрофаги поглощают ЛП при участии следующих рецепторов:

Варианты ответа:

- а) рецептора для ЛПНП;
- б) «скэвенджер»-рецептора;
- в) рецептора для холестерина;
- г) рецептора для ЛПОНП;
- д) рецептора для ФЛ.

10. Приведите примеры состояний, при которых развивается ожирение:

- а) _____;
- б) _____;
- в) _____.

Ответы к тестовым заданиям

1) а, в, г; 2) а, б; 3) гипополипотеинемия: а, в, г; гиперлипопротеинемия: д, е, ж; 4) а, в, г, д, е; 5) б. 6) б, в, д, е, ж; 7) а, б, в, г, д, е; 8) а, б, в; 9) а, б, г; 10) синдром *Иценко — Кушинга*, микседема, дефицит липотропного гормона гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Висмонт, Ф. И.* Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е. В. Леонова, А. В. Чантурия. — Минск: Выш. шк., 2011. — 364 с.
2. Патологическая физиология: учебник / Н. Н. Зайко [и др.]; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. — 4-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 635 с.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Патологическая физиология: учебник с прил. на компакт-диске: в 2 т. / П. Ф. Литвицкий. — 5-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 623 с.
4. Патологическая физиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. — 5-е изд., перераб. и доп. — ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 848 с.

Дополнительная

1. Atherosclerosis and autoimmunity / Y. Shoenfeld [et al.]. — Amsterdam: Elsevier, 2001. — P. 495.
2. *Вайнилович, Е. Г.* Настольная книга для людей с сахарным диабетом: Что важно знать, если у Вас выявлен Сахарный диабет 1 типа / Е. Г. Вайнилович, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. — Минск: УниверсалПресс, 2007. — С. 6–11, 72–81.
3. *Дамианов, И.* Секреты патологии : учеб. пособие / И. Дамианов. — М.: МИА, 2006. — 816 с.
4. Задачи и тестовые задания по патофизиологии: учеб. пособие / под ред. П. Ф. Литвицкого. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. — 384 с. — (серия «XXI век»).
5. *Зайчик, А. Ш.* Основы общей патологии. — Ч. 2. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — С. 132–205.
6. *Захаров, Ю. А.* Диабет / Ю. А. Захаров, В. Ф. Корсун. — М.: ПБОЮЛ Гарнов, 2002. — С. 70–113.
7. *Касап, В. А.* Атеросклероз (патофизиологические аспекты): метод. рекомендации / В. А. Касап, В. Ю. Зиновкина, Ф. И. Висмонт. — Минск, 2000. — 38 с.
8. *Окороков, А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов. — Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2002. — С. 2–85.
9. *Угольник, Т. С.* Наследственные болезни обмена веществ: учеб. пособие / Т. С. Угольник, Ю. И. Бандажевский; под ред. Ю. И. Бандажевского. — Гомель, 1998. — 41 с.
11. *Угольник, Т. С.* Тестовые задания по патологической физиологии. Общая патофизиология: учеб.-метод. пособие: в 3 ч. / Т. С. Угольник, И. В. Вуевская, Я. А. Чуйко. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — Ч. 1. — 156 с.
10. *Фролов, В. А.* Общая патофизиология: Электронный курс по патофизиологии и вступительные статьи к нему / В. А. Фролов, Д. П. Билибин. — М.: МИА, 2006. — 176 с.

Учебное издание

Угольник Татьяна Станиславовна
Атаманенко Ирина Анатольевна
Кутенко Янина Александровна и др.

**ТИПОВЫЕ ФОРМЫ
НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА
ВЕЩЕСТВ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3 курса всех факультетов
медицинских вузов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *А. М. Терехова*

Подписано в печать 20.10.2015.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 5,58. Уч.-изд. л. 6,10. Тираж 370 экз. Заказ № 334

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.