

Е. А. Бородин

**БИОХИМИЧЕСКИЙ
ДИАГНОЗ**

**(ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ
И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ
БИОХИМИЧЕСКИХ
КОМПОНЕНТОВ КРОВИ
И МОЧИ)**

Часть I

Министерство здравоохранения РСФСР
Благовещенский государственный медицинский институт

Е. А. БОРОДИН

БИОХИМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

(физиологическая роль и диагностическое
значение биохимических компонентов
крови и мочи)

Часть I

Учебное пособие
Издание второе

Допущено Республиканским учебно-методическим кабинетом по высшему и среднему специальному образованию Министерства здравоохранения РСФСР в качестве учебного пособия для студентов и субординаторов медицинских институтов

Благовещенск
1991

БОРОДИН Е. А. Биохимический диагноз (физиологическая роль и диагностическое значение биохимических компонентов крови и мочи): Учебное пособие в 2-х частях. Часть I. Благовещенск, 1991. — с., ил. 17.

Е. А. Бородин — д. м. н., зав. кафедрой биохимии Благовещенского медицинского института.

Пособие посвящено биохимическому анализу крови и мочи в клинике и содержит сведения о физиологической роли и диагностическом значении наиболее часто определяемых в клинических условиях биохимических компонентов крови и мочи. Подробно рассматриваются особенности биохимических показателей детского организма и нарушений обмена веществ у детей. Первая часть посвящена биохимическому анализу крови.

Предназначено для непрерывного обучения биохимии студентов и субординаторов лечебных и педиатрических факультетов медицинских институтов. Представляет интерес для интернов, врачей-лаборантов и практических врачей.

Рецензенты: зав. кафедрой биохимии МБФ 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, член-корр. АМН СССР, проф. **А. И. Арчаков** и зам. директора НИИ медицинской энзимологии АМН СССР, член-корр. АМН СССР, проф. **И. И. Вотрин**.

Светлой памяти моего отца — биохимика Александра Евгеньевича Бородина, посвящаю свой скромный труд.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе изучения курса биологической химии студенты лечебного и педиатрического факультетов медицинских институтов приобретают начальные знания и практические навыки по лабораторной диагностике. Основное внимание при этом уделяется биохимическому анализу крови и мочи, поскольку именно эти биологические жидкости легко доступны для анализа и чаще всего являются объектом исследования в лабораторной диагностике. Дальнейшее расширение и закрепление знаний и практических навыков по биохимической лабораторной диагностике осуществляется в ходе изучения клинических дисциплин, чем достигается преемственность и непрерывность преподавания медицинской биохимии. Студенту-старшекурснику нередко приходится обращаться к источникам информации по физиологической роли и диагностическому значению отдельных биохимических компонентов крови и мочи, отражающих состояние обменных процессов. Для этих целей необходимо пособие, содержащее целенаправленную информацию, которая облегчит студенту успешное усвоение знаний лабораторно-диагностической информатики, овладение основами лабораторно-диагностической аналитики и приобретение умения интерпретации результатов биохимических анализов. Изданные в нашей стране под редакцией проф. В. В. Меньшикова фундаментальные руководства по клинической лабораторной диагностике («Руководство по клинической лабораторной диагностике», М.: «Медицина», 1982; «Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник». М.: «Медицина», 1987) предназначены, в первую очередь, для клиницистов и врачей-лаборантов. Для студентов же эти руководства сложны, и существует настоятельная необходимость в издании аналогичного пособия, которое было бы доступно для восприятия студентами старших курсов и способствовало непрерывному обучению биохимии в медицинских вузах.

Настоящее пособие посвящено биохимическому анализу крови и мочи в клинике и содержит сведения о физиологической роли и диагностическом значении наиболее часто определяемых в клинических условиях биохимических компо-

нентов крови и мочи. В пособии описаны наиболее типичные изменения этих компонентов при различных заболеваниях. Подробно рассматриваются особенности биохимических показателей детского организма и нарушений обмена веществ у детей. Отличительная черта настоящего пособия заключается в наличии отдельного раздела, написанного по нозологическому принципу. В этом разделе обсуждается вопрос — какими биохимическими изменениями в крови и моче проявляются наиболее распространенные заболевания.

Наряду со сведениями по биохимической диагностической информатике, на долю которых приходится большая часть пособия, в пособии приводятся основы используемой в клинике биохимической аналитики, описаны современные унифицированные методы количественного определения наиболее важных биохимических компонентов в крови и моче.

Заключительный раздел пособия, посвященный тактике и методологии биохимических исследований в клинике, предназначен для формирования у студентов умения правильно спланировать биохимическое обследование больного в конкретной ситуации в зависимости от цели и задач, стоящих перед врачом.

Пособие предназначено для непрерывного обучения биохимии студентов 3—5 курсов и субординаторов лечебных и педиатрических факультетов медицинских институтов.

Единицы измерения в клинической биохимической диагностике

В последние годы в клинической биохимической диагностике все более широкое распространение получает Международная система единиц (СИ).

В качестве основной единицы объема рекомендуется использовать литр. Не желательно употреблять кратные от литра величины — 1 мл, 100 мл. Для обозначения концентрации вещества в качестве основной единицы следует применять моль/л. Моль — это количество вещества в граммах, численно равное молекулярной массе этого вещества.

$$\text{Количество молей} = \frac{\text{масса вещества в г}}{\text{молекулярная масса вещества}}$$

$$1 \text{ моль} = 10^3 \text{ ммоль} = 10^6 \text{ мкмоль} = 10^9 \text{ нмоль}$$

Содержание большинства веществ в крови выражается в ммоль/л.

Содержание ионов также выражается в мольных концент-

рациональных единицах.

Только для показателей, молекулярная масса которых неизвестна или не может быть измерена, поскольку лишена физического смысла, продолжают использовать в качестве единицы измерения массовую концентрацию г/л (общий белок, общие липиды).

Весьма распространенной в недалеком прошлом концентрационной единицей в клинической биохимии являлись мг% — количество вещества в мг, содержащееся в 100 мл биологической жидкости. Для пересчета этой величины в ммоль/л используется следующая формула:

$$\text{ммоль/л} = \frac{\text{мг\%} \cdot 10}{\text{молекулярная масса вещества}}$$

Для веществ, валентность которых больше 1, иногда используется концентрационная единица экв/л.

$$\text{Количество эквивалентов} = \frac{\text{масса вещества в г} \cdot \text{валентность вещества}}{\text{молекулярная масса вещества}}$$

$$1 \text{ экв} = 10^3 \text{ м-экв} = 10^6 \text{ мк-экв} = 10^9 \text{ н-экв.}$$

$$\text{м-экв/л} = \text{ммоль/л} \times \text{валентность вещества.}$$

Активность ферментов в системе единиц СИ выражается в количествах молей продукта (субстрата), образующихся (превращающихся) в 1 с в 1 л раствора — моль/с·л, мкмоль/с·л, нмоль/с·л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ — аденозиндифосфорная кислота
- АМФ — аденозинмонофосфорная кислота
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АЛаТ (АЛТ) — аламинотрансфераза
- пАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- АСаТ (АСТ) — аспаратаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
- БАИНА — N-бензоил-, D, L-аргинин-p-нитроанилид
- БАЭЭ — N-α-бензоил-L-аргинин этиловый эфир
- ГГПТ — j-глутамилтранспептидаза
- ГлДГ — глутаматдегидрогеназа
- пГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
- ГОТ — глутамат: оксалоацетат-трансфераза
- ГПТ — глутамат: пируват-трансфераза
- 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицериновая кислота

Ig — иммуноглобулины

Ca²⁺-АТФаза — Ca²⁺-активируемая аденозинтрифосфатаза
(Ca²⁺-насос)

КФ — кислая фосфатаза

КФК — креатинкиназа

КЩС — кислотно-щелочное состояние

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃, ЛДГ₄, ЛДГ₅ — изоферменты лактатдегидрогеназы

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛХАТ — лецитин: холестерин-ацилтрансфераза

НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид окисленный

НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный

НАДФ⁺ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат окисленный

НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленный

(Na⁺, K⁺)-АТФаза — (Na⁺, K⁺)-активируемая аденозинтрифосфатаза (Na⁺, K⁺-насос)

ПВК — пировиноградная кислота

РЭС — ретикулоэндотелиальная система

СТГ — соматотропный гормон

ТХУ — трихлоруксусная кислота

ФЭК — фотоэлектроколориметр

ЦНС — центральная нервная система

ЩУК — щавелевоуксусная кислота

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота

І. К Р О В Ь

Кровь — жидкая ткань, осуществляющая в организме интеграцию биохимических процессов, протекающих в различных клетках, в единую систему. Интегративная функция крови реализуется благодаря транспорту химических веществ между различными органами и тканями. Кроме интегративной функции кровь выполняет защитную, питательную, регуляторную, терморегуляторную и другие функции.

Кровь состоит из плазмы и взвешенных в ней клеток — эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Объем крови у здоровых людей составляет в среднем 5200 мл у мужчин и 3900 мл у женщин. На долю плазмы приходится около 55% объема крови. Эритроциты составляют 44% от общего объема крови, лейкоциты и тромбоциты — 1%. Плазма крови, лишенная белка фибриногена, называется сывороткой крови.

Относительная плотность цельной крови составляет 1,050—1,064, плазмы крови — 1,024—1,030, клеток — 1,080—1,097. Вязкость крови в 5—6 раз больше вязкости воды и обусловлена преимущественно эритроцитами.

Химический состав крови отражает состояние обмена веществ в организме. Различные заболевания сопровождаются изменением содержания в крови тех или иных веществ. Биохимическое исследование крови получило широкое распространение в клинике с целью диагностики заболеваний, установления прогноза болезни и оценки эффективности проводимого лечения. Ниже будут рассмотрены физиологическая роль и диагностическое значение некоторых наиболее важных биохимических компонентов крови.

ГЛЮКОЗА

Глюкоза — основной моносахарид, поступающий в кровь и ткани, главное энергетическое топливо клетки. При распаде глюкозы освобождается энергия, необходимая для обеспечения жизнедеятельности клеток.

Существует 3 основных пути распада глюкозы в клетке:

1) **анаэробный гликолиз** до образования молочной кислоты (лактата) с выделением 2 молей АТФ на 1 моль глюкозы. Ферменты гликолиза расположены в цитозоле. Энергетически маловыгодный путь, но значение его в том, что он снабжает клетку энергией в условиях недостатка кислорода;

2) **аэробный распад** до CO_2 и H_2O с образованием 36 молей АТФ на 1 моль глюкозы. Начальные стадии аэробного распада протекают в цитозоле, конечные — в митохондриях.

**Важнейшие биохимические показатели крови
здорового взрослого человека**

| Показатели | Норма в единицах СИ |
|---|------------------------|
| 1. Глюкоза | 3,3—5,5 ммоль/л |
| 2. Общие липиды | 4—7 г/л |
| 3. Холестерин | 3,9—6,3 ммоль/л |
| 4. Холестерин ЛПВП | 1—2 ммоль/л |
| 5. Холестерин ЛПНП | 3—4 ммоль/л |
| 6. Триглицериды | 1—2,3 ммоль/л |
| 7. Фосфолипиды | 2,0—4,7 ммоль/л |
| 8. Неэстерифицированные жирные кислоты | 640—880 мкмоль/л |
| 9. Трансаминазы: АСТ | 0,1—0,45 мкмоль/час·мл |
| АЛТ | 0,1—0,68 мкмоль/час·мл |
| 10. Общий белок | 65—85 г/л |
| 11. Белковые фракции: | |
| альбумины | 50—61% |
| α_1 -глобулины | 3—6,8% |
| α_2 -глобулины | 5,8—8% |
| β -глобулины | 11—13% |
| γ -глобулины | 15,5—22% |
| 12. Билирубин общий | 1,7—20,5 мкмоль/л |
| 13. Билирубин непрямой | 1,7—17 мкмоль/л |
| 14. Билирубин прямой | 0,9—4,3 мкмоль/л |
| 15. Остаточный азот | 14—25 ммоль/л |
| 16. Мочевина | 2,5—8,3 ммоль/л |
| 17. Креатин у мужчин | 15—45 мкмоль/л |
| у женщин | 45—76 мкмоль/л |
| 18. Креатинин | 44—176 мкмоль/л |
| 19. Калий сыворотки | 4—5,5 ммоль/л |
| 20. Натрий сыворотки | 135—150 ммоль/л |
| 21. Кальций сыворотки | 2—2,8 ммоль/л |
| 22. Железо сыворотки | 44—80 мкмоль/л |
| 23. Хлориды | 95—110 ммоль/л |
| 24. Кислотно-щелочное состояние: | |
| pH | 7,36—7,44 |
| pO ₂ | 90—100 мм рт. ст. |
| pCO ₂ | 36—44 мм рт. ст. |
| Буферные основания | |
| (BB) | 40—60 ммоль/л |
| Стандартные бикарбонаты | |
| (SB) | 21—25 ммоль/л |
| Дефицит оснований (BE) | —2,5+2,5 ммоль/л |

**Некоторые биохимические показатели крови
новорожденных и здоровых детей**

| Показатели | Норма (ммоль/л) | | |
|---|----------------------|--------------------------|--------------|
| | новорожденные | 0—12 месяцев | 1 год—14 лет |
| Глюкоза | 3,5—5,5 | 2,6—4,0 | 3,5—5,5 |
| Общие липиды | 1,7—4,5 | 2,4—7,0 | 4,5—7,0 |
| Холестерин | 1,3—2,6 | 1,5—5,0 | 3,7—6,5 |
| Триглицериды | 0,2—0,86 | | 0,4—0,93 |
| Фосфолипиды | 0,65—1,0 | 1,2—2,1 | 1,3—3,3 |
| Неэстерифициро- ванные жирные кислоты | 1,2—2,2 | 0,6—1,0 | 0,3—0,6 |
| Общий белок | 47—65 г/л | 41—78 г/л | 59—82 г/л |
| Альбумины | 23—46 г/л | 20—51 г/л | 37—52 г/л |
| α_1 -глобулины | 0,9—3,2 г/л | 1,2—4,7 г/л | 1,0—4,0 г/л |
| α_2 -глобулины | 2,4—7,2 г/л | 2,5—11 г/л | 5,0—10 г/л |
| β -глобулины | 2,4—8,5 г/л | 1,6—13 г/л | 6,0—12 г/л |
| γ -глобулины | 6,0—12 г/л | 2,3—12 г/л | 6,0—16 г/л |
| Остаточный азот | 42—71 | | |
| Калий сыворотки | 4,7—6,7 | 4,1—5,8 | 3,7—5,1 |
| Натрий сыворотки | 135—155 | 133—142 | 125—147 |
| Кальций сыво- ротки | 1,2—2,5 | | 2,2—2,8 |
| Железо сыво- ротки | 5,0—19 | 6,3—33 | 9,3—34 |
| Кислотно-щелоч- ное состояние: | | | |
| pH | 7,29—7,38 | 7,34—7,46 | |
| pCO ₂ | 26—41 мм рт. ст. | 26—41 мм рт. ст. | |
| CO ₂ общий | 18—24 ммоль/л | 17—25 ммоль/л | |
| Дефицит основа- ний (BE) | (-7)—(+1) ммоль/л | (-6,4)—(+0,4) ммоль/л | |

Это энергетически выгодный путь, но требует хорошего снабжения клетки кислородом.

1-й и 2-й пути составляют **дихотомический путь** распада глюкозы;

3) **пентозный цикл (апотомиический путь)** протекает в аэробных условиях в цитозоле. Прямого энергетического значения не имеет. Пентозный цикл снабжает клетку НАДФН и рибозой для анаболических целей. НАДФН используется как поставщик водорода для синтеза жирных кислот, холестерина, а также в реакциях гидроксирования, осуществляемых монооксигеназной ферментной системой с участием цитохрома Р-450 (образование из холестерина стероидных гормонов в надпочечниках, желчных кислот в печени). Количество НАДФН, образующегося из 1 моля глюкозы, по запасу энергии равноценно 36 молям АТФ.

В зависимости от условий, в первую очередь, от снабжения кислородом, клетка использует любой из этих путей распада глюкозы.

В тканях, потребляющих много энергии (мозг, сердце, мышцы), преобладает аэробный распад глюкозы и большое потребление кислорода. При гипоксии распад глюкозы переключается на гликолиз и накапливается молочная кислота.

В эритроцитах и легких преобладает гликолиз, также протекает и пентозный цикл. В печени представлены все три пути. В лактирующей молочной железе, эмбриональной ткани — пентозный цикл.

С пищевыми продуктами глюкоза попадает в организм человека преимущественно в виде крахмала, который распадается в желудочно-кишечном тракте до свободной глюкозы. Последняя всасывается в кровь. Суточная потребность в углеводах для взрослого человека составляет 400—500 г. Часть глюкозы используется клетками в энергетических целях, а оставшаяся часть запасается в виде гликогена преимущественно в печени и мышцах.

Образование глюкозы в организме складывается из двух процессов: 1) распада гликогена в печени и мышцах — **мобилизация гликогена**; 2) **глюконеогенеза** — синтеза из неуглеводных продуктов (молочной и пировиноградной кислот, метаболитов цикла Кребса, гликогенных аминокислот, продуктов распада жиров).

Ключевыми ферментами обмена глюкозы являются **гексокиназа** и **фосфофруктокиназа** — определяют скорость дихотомического распада глюкозы, **глюкозо-6-фосфат-дегидро-**

геназа (ключевой фермент пентозного цикла), фосфорилаза гликогена и глюкозо-6-фосфатаза — в совокупности обеспечивают мобилизацию гликогена — распад гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата (фосфорилаза) и дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата с образованием свободной глюкозы, способной выходить из клетки в кровь (фосфатаза), пируваткарбоксилаза, фосфоэнлпируваткарбокскиназа, фруктозо-1,6-дифосфатаза — ферменты глюконеогенеза, гликогенсинтетаза (обеспечивает ресинтез гликогена).

Особого внимания заслуживает вопрос о транспорте глюкозы из крови в клетки и обратно. Плазматическая мембрана клетки проницаема только для свободной глюкозы и непроницаема для ее фосфорных эфиров. Перенос глюкозы через клеточную мембрану осуществляется по типу облегченной диффузии (по градиенту концентрации с участием переносчика) и активируется инсулином. Транспорт глюкозы в клетки различных органов характеризуется специфичными особенностями. В частности, возможен активный транспорт глюкозы в клетки (против градиента концентрации) с участием переносчика глюкозы (рис. 1.1.).

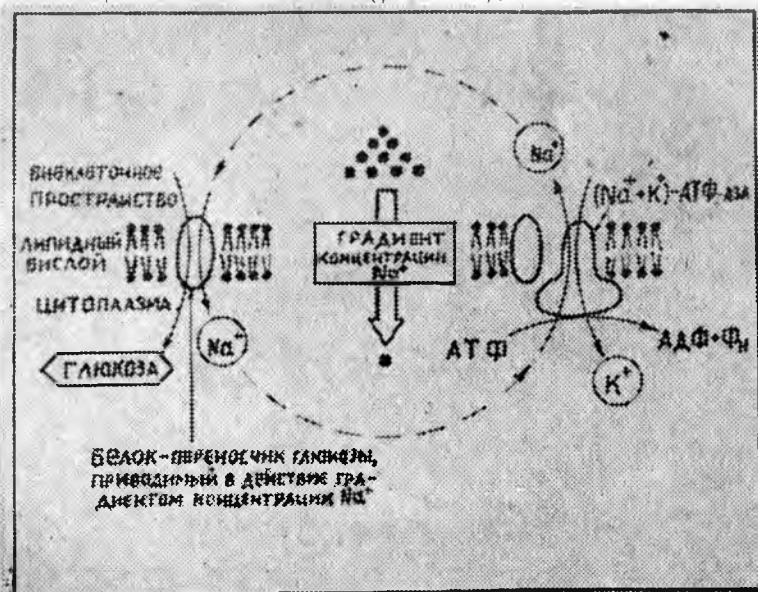


Рис. 1.1. Схема симпорта глюкозы, показывающая каким образом активный транспорт глюкозы осуществляется за счет градиента Na^+ , создаваемого и поддерживаемого $(Na^+ + K^+) - ATPase$.

Движущей силой для активного транспорта глюкозы является градиент в содержании ионов Na^+ между внеклеточной средой (концентрация Na^+ 140 ммоль/л) и цитоплазматической клеткой (концентрация Na^+ 5 ммоль/л), возникающий на плазматической мембране клетки благодаря работе Na^+ , K^+ -АТФазы. Всасывание глюкозы в клетки эпителия кишечника и почечных канальцев достигается с помощью системы симпорта, в которой глюкоза и ионы Na^+ связываются с различными участками на белке-переносчике глюкозы. Na^+ стремится войти в клетку по своему электрохимическому градиенту и как бы «тащит» за собой глюкозу. Чем выше градиент Na^+ , тем больше скорость всасывания глюкозы. Напротив, если концентрация Na^+ во внеклеточной жидкости заметно уменьшается, транспорт глюкозы останавливается. Ионы Na^+ , попадающие в клетку вместе с глюкозой, выкачиваются обратно (Na^+ , K^+)-АТФазой, которая, поддерживая градиент концентрации Na^+ , косвенным путем контролирует транспорт глюкозы.

В клетке глюкоза фосфорилируется гексокиназой с образованием центрального метаболита — глюкозо-6-фосфата, который, являясь фосфорным эфиром глюкозы, уже не может покинуть клетку. Поэтому гексокиназа рассматривается как «ловушка глюкозы».

Судьба глюкозо-6-фосфата зависит от потребностей клетки (рис. 1.2).

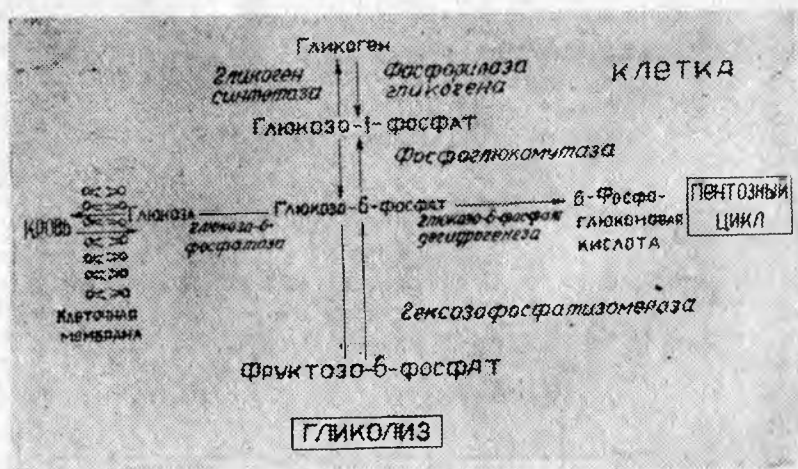


Рис. 1.2. Метаболизм глюкозо-6-фосфата в клетке.

Глюкозо-6-фосфат может быть утилизирован в ходе аэробного или анаэробного гликолиза и в пентозном цикле, пойти на синтез гликогена, а в клетках печени дефосфорилироваться в свободную глюкозу глюкозо-6-фосфатазой и выйти из клетки. Последняя возможность реализуется только в печени вследствие центральной роли этого органа в метаболизме глюкозы. Глюкозо-6-фосфатаза — печеночноспецифичный фермент, обеспечивающий поступление в кровь глюкозы, образующейся в виде глюкозо-6-фосфата при мобилизации гликогена.

Направление метаболизма глюкозы в клетке зависит от ее энергетического потенциала и регулируется главным образом соотношениями АТФ/АДФ и НАДН/НАД+. АДФ и НАД+ являются аллостерическими активаторами регуляторных ферментов гликолиза (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы) и ингибиторами ферментов глюконеогенеза. В условиях избытка АДФ и НАД+ в клетке распад

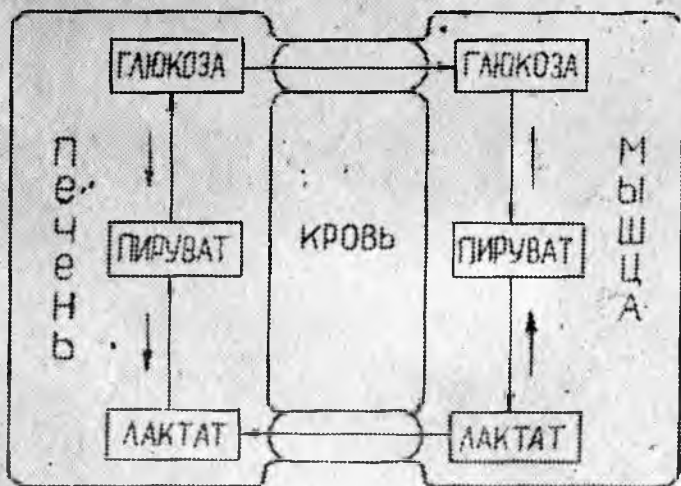


Рис. 1.3. Схематическое изображение метаболического взаимоотношения между клетками печени и мышц. Основным «топливом» для клеток активно работающих мышц служит глюкоза, значительная часть которой поставляется клетками печени. Молочная кислота — конечный продукт анаэробного распада глюкозы в мышцах — вновь ресинтезируется в глюкозу в печени.

глюкозы преобладает, АТФ и НАДН, напротив, активируют синтез глюкозы и ингибируют гликолиз.

Основная доля глюкозы в организме потребляется мышечной тканью. Накапливающаяся в мышцах при интенсивной работе молочная кислота (лактат) переходит в кровь, с током крови достигает печени, где ресинтезируется в глюкозу в ходе глюконеогенеза. Рисунок 1,3 иллюстрирует роль печени и мышц в метаболизме глюкозы.

Метаболизм глюкозы находится под контролем эндокринной системы и регулируется главным образом инсулином, глюкагоном, адреналином и глюкокортикоидами, а также АКТГ, СТГ и тиреоидными гормонами.

Основным показателем состояния углеводного обмена является содержание глюкозы в крови. В норме оно составляет 3,5—5,5 ммоль/л. Глюкоза равномерно распределена между плазмой и форменными элементами крови и поэтому ее содержание можно определить как в сыворотке, так и в цельной крови. Снижение содержания глюкозы ниже 3,3 ммоль/л называется **гипогликемия**. При снижении менее 2,7 ммоль/л развивается грозное осложнение — **гипогликемическая кома**. Содержание глюкозы в крови выше 6 ммоль/л расценивается как **гипергликемия**. Если содержание глюкозы превышает 50 ммоль/л, развивается **гипергликемическая кома**. При увеличении содержания глюкозы в крови выше 10 ммоль/л глюкоза появляется в моче и возникает **глюкозурия**.

Содержание глюкозы в крови регулируется ЦНС и гормонами. Инсулин — единственный гормон гипогликемического действия (снижает глюкозу крови). Адреналин, глюкагон, АКТГ, СТГ, глюкокортикоиды повышают глюкозу крови (гипергликемическое действие). В регуляции содержания глюкозы крови центральная роль принадлежит печени.

Механизм действия инсулина

1 — повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, способствуя переходу ее из крови в ткани;

2 — задерживает глюкозу в клетках, активируя гексокиназу («гексокиназная ловушка глюкозы»);

3 — усиливает распад глюкозы в мышцах путем индукции синтеза регуляторных ферментов гликолиза — гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы;

4 — в печени усиливает синтез гликогена, активируя гликогенсинтетазу;

5—6 — препятствует избыточному катаболизму жиров и белков и переходу их в углеводы, подавляя синтез ферментов глюконеогенеза.

Инсулин регулирует активность ферментов на генетическом уровне — является индуктором синтеза ферментов гликолиза и репрессором синтеза ферментов глюконеогенеза.

Механизм действия адреналина и глюкагона

Усиливают распад гликогена в мышцах и печени, активируя фосфорилазу гликогена и переход глюкозы в кровь за счет активации глюкозо-6-фосфатазы. Передатчиком гормонального эффекта в клетке является 3,5-цАМФ. Адреналин оказывает преимущественное действие на мышечные клетки, а глюкагон — на клетки печени.

Механизм действия глюкокортикоидов

Усиливают глюконеогенез за счет индукции синтеза в клетках печени ключевых ферментов глюконеогенеза — фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-дифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы, а также аминотрансфераз, способствующих включению аминокислот в синтез глюкозы.

Нарушения обмена глюкозы и других углеводов

Нарушения обмена глюкозы проявляются в виде гипергликемии, глюкозурии и гипогликемии. Особую форму представляют нарушения обмена глюкозы с сопутствующими нарушениями энергетического обмена при гипоксических состояниях.

Под **гипергликемией** принято понимать увеличение содержания глюкозы в крови свыше 6 ммоль/л. Различают физиологические и патологические гипергликемии. К физиологическим гипергликемиям относятся алиментарные, возникающие при одномоментном приеме больших количеств легкоусвояемых углеводов — моно- и дисахаридов, и нейрогенные, например, при стрессовых ситуациях в результате выброса в кровь больших количеств катехоламинов. Физиологические гипергликемии носят транзиторный характер и быстро проходят.

Патологические гипергликемии, как правило, обусловле-

ны нейроэндокринными расстройствами, для которых характерно нарушение оптимального соотношения между секрецией гормонов гипо- и гипергликемического действия. Наиболее распространенная причина патологической гипергликемии — сахарный диабет, связанный с недостаточным образованием инсулина поджелудочной железой. Кроме сахарного диабета, гипергликемии сопутствуют некоторым заболеваниям гипофиза, сопровождающимся повышенной секрецией в кровь соматотропного гормона и АКТГ (акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга, опухоли гипофиза и др.), опухолям мозгового слоя надпочечников, при которых усилено образование катехоламинов (феохромцитомы), и коркового слоя надпочечников с усиленной продукцией глюкокортикоидов, гиперфункции щитовидной железы, а также поражениям диэнцефальной области и некоторым болезням печени (инфекционный гепатит, цирроз печени).

Глюкозурия — появление глюкозы в моче, развивается при повышении содержания глюкозы в крови свыше 10 ммоль/л. Как и гипергликемии, глюкозурии могут быть физиологическими и патологическими.

К первым относятся алиментарная глюкозурия, глюкозурия беременных и нейрогенная глюкозурия на почве стрессовых состояний.

Во вторую группу входят глюкозурии, возникающие в результате нарушений углеводного обмена, например, при сахарном диабете, остром панкреатите и др. Реже встречается глюкозурия почечного происхождения, связанная с неполной реабсорбцией глюкозы в почечных канальцах (почечный диабет, стероидный диабет, вторичная ренальная глюкозурия при хронических заболеваниях почек). Как временное явление глюкозурия возникает при некоторых острых инфекциях и нервных заболеваниях, после приступов эпилепсии, сотрясения мозга. Отравления морфином, стрихнином, фосфором также могут сопровождаться глюкозурией.

Снижение содержания глюкозы в крови менее 3,3 ммоль/л рассматривается как **гипогликемия**.

Функциональные гипогликемии встречаются у здоровых людей. Так, прием больших количеств легкоусвояемых углеводов, сопровождающийся быстрым всасыванием глюкозы, является причиной алиментарной гипогликемии. При этом первоначально развивается гипергликемия, сменяющаяся через 3—5 часов резкой гипогликемией. Подобная алиментарная гипогликемия обусловлена усиленным образованием

и выбросом в кровь инсулина в ответ на гипергликемию. Физиологическая гипогликемия может развиваться после тяжелой и длительной мышечной работы, вследствие некомпенсированного значительного потребления углеводов как источника энергии. Иногда гипогликемия возникает у женщин в период лактации, по-видимому, в результате усиленного поглощения глюкозы молочной железой.

У астеников и эмоционально неуравновешенных людей, особенно после физического и умственного напряжения натощак, развивается нейрогенная гипогликемия вследствие дисбаланса в вегетативной нервной системе и гиперинсулинизма.

Среди патологических гипогликемий наибольшая роль принадлежит гипогликемии, сопутствующей заболеваниям поджелудочной железы, когда развивается гиперплазия бета-клеток островков Лангерганса и продуцируется большое количество инсулина — гиперинсулинизм (инсулома, аденома и рак поджелудочной железы). Самая распространенная причина гипогликемий — передозировка инсулина.

Гипогликемия может возникать при тяжелых поражениях печени (отравления фосфором, хлороформом, острая желтая дистрофия печени, цирроз и др.), гликогенозах (в частности, при болезни Гирке) вследствие невозможности превращения гликогена в глюкозу.

При заболеваниях почек гипогликемия обусловлена потерей значительных количеств глюкозы с мочой, вследствие снижения почечного порога для глюкозы.

Гипофункция коры надпочечников (аддисонова болезнь, опухоли надпочечников), гипофункция и атрофия передней доли гипофиза (болезнь Симмондса), гипофункция щитовидной железы также могут явиться причиной гипогликемии. В этих случаях причина гипогликемии заключается в пониженной продукции гормонов — антагонистов инсулина.

Нейрогенные гипогликемии наблюдаются при заболеваниях нервной системы (энцефалит, прогрессивный паралич и др.) и при психических заболеваниях (циклотомия, хронический алкоголизм), травмах головного мозга.

Особое место занимают гипогликемии при врожденных дефектах жирового и углеводного обмена в связи с неспособностью организма эффективно мобилизовать свои энергетические ресурсы.

Наконец, недостаточное поступление углеводов с пищей и голодание также могут явиться причиной гипогликемии.

Нарушения обмена глюкозы при гипоксиях

Возникающие вследствие различных причин гипоксические состояния сопровождаются снижением парциального давления кислорода в клетках. В условиях дефицита кислорода клетки перестраивают метаболизм с аэробного на анаэробный. Основным путем распада глюкозы становится анаэробный гликолиз, требующий несравнимо больших количеств глюкозы для достижения эквивалентного энергетического эффекта. В результате в больших количествах накапливаются пировиноградная и молочная кислоты, которые из тканей переходят в кровь и могут вызвать нарушение кислотно-щелочного состояния крови и снижение ее щелочного резерва.

Если в условиях повышенной потребности в глюкозе в связи с переходом клеток на анаэробный метаболизм количество поступающей в ткани глюкозы становится недостаточным, то постепенно развивается дефицит макроэргов, и в первую очередь АТФ. В условиях дефицита АТФ клетки не могут поддерживать на мембранах градиенты ионов, создаваемые сопряженным с гидролизом АТФ активным транспортом ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и других, который осуществляют (Na^+ , K^+)-АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза и другие ионные насосы.

Особенно драматические последствия для клеток имеет вход в цитоплазму и накопление в ней катионов Ca^{2+} .

В физиологических условиях концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме на 3—5 порядков ниже, чем во внеклеточной жидкости. Такой выраженный градиент поддерживается за счет активного выкачивания Ca^{2+} из цитоплазмы Ca^{2+} -АТФазой плазматической мембраны, а в мышечных клетках и Ca^{2+} -АТФазой мембран саркоплазматического ретикулума. Если активный транспорт Ca^{2+} замедляется, то Ca^{2+} начинает пассивно входить в клетку, и концентрация его в цитоплазме резко возрастает. В результате активации ионами Ca^{2+} мембранных фосфолипаз и одновременной активации перекисного окисления липидов, в мембранах накапливаются лизофосфолипиды и окисленные липиды, еще более увеличивающие проницаемость мембран. В конечном итоге мембраны разрушаются, а клетки гибнут. Подобный механизм в настоящее время твердо установлен для ишемического повреждения различных органов и тканей. Исходной же предпосылкой для столь катастрофических событий является нарушение метаболизма глюкозы вследствие дефицита кислорода.

Нарушения обмена глюкозы и некоторых других углеводов составляют важнейшее звено в развитии ряда заболеваний. К числу таких заболеваний относятся сахарный диабет и ряд энзимопатий — галактоземия, гликогенозы, агликогенозы и мукополисахаридозы.

Сахарный диабет — широко распространенное заболевание, связанное с недостаточным образованием гормона инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Развитию сахарного диабета способствуют избыточное потребление в пищу углеводов (особенно легкоусвояемых) и жиров, малоподвижный образ жизни, стрессовые ситуации. Причины недостаточности инсулина в большинстве случаев неизвестны, но к настоящему времени установлено, что в основе клинического состояния, называемого сахарным диабетом, может лежать множество различных молекулярных дефектов. К важнейшим из них относятся:

1. Нарушение превращения проинсулина в инсулин в результате мутаций, затрагивающих аминокислотные остатки в участке соединения А-цепи (или В-цепи) с С-пептидом в проинсулине. У таких больных в крови высокое содержание проинсулина, лишённого гормональной активности.

2. Нарушение молекулярной структуры инсулина. Замена фенилаланина на лейцин вблизи карбоксильного конца В-цепи сопровождается снижением гормональной активности в 10 раз.

3. Дефект рецепторов инсулина. У ряда больных секретруется нормальный инсулин, но нарушено его связывание с клетками-мишенями в результате дефекта рецепторов инсулина в плазматических мембранах.

4. Нарушение сопряжения рецепторов инсулина. У ряда больных секретруется нормальный инсулин, клетки-мишени содержат обычное количество рецепторов, но отсутствует сопряжение между инсулин-рецепторным комплексом и следующим компонентом в цепи передачи гормонального сигнала.

Важнейшими биохимическими проявлениями сахарного диабета являются:

1. **Гипергликемия.** В результате недостатка инсулина нарушается проникновение глюкозы в ткани и глюкоза накапливается в крови. В ответ на дефицит глюкозы в клетках в печени усиливается распад гликогена и выход свободной глюкозы в кровь, что усугубляет гипергликемию. Возникает возможность развития гипергликемической комы.

2. **Глюкозурия и полиурия.** Когда содержание глюкозы в

крови превышает способность почечных канальцев к реабсорбции глюкозы, она выделяется с мочой. Вместе с глюкозой выделяется много воды и больной в острой стадии заболевания испытывает голод и жажду.

3. Активация глюконеогенеза. В условиях недостатка инсулина снимается репрессорное действие гормона на синтез ключевых ферментов глюконеогенеза. Синтезу этих ферментов способствует и усиленная секреция глюкокортикоидов. В результате индукции синтеза ферментов глюконеогенеза, и в первую очередь, фосфоэнолпируваткарбоксикиназы в печени и почках резко усиливается образование глюкозы из продуктов распада жиров и белков.

4. Кетонемия и кетонурия. Вследствие дефицита глюкозы в тканях клетки начинают использовать в качестве источника энергии жиры. Образующийся при β -окислении жирных кислот ацетил-КоА не сгорает полностью в цикле трикарбоновых кислот и часть его идет на синтез кетоновых тел — ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот. Кетоновые тела накапливаются в организме и развивается состояние кетоза, для которого характерно резкое увеличение концентрации кетоновых тел в крови — кетонемия и выведение кетоновых тел с мочой — кетонурия.

5. Нарушение КЩС с развитием кетоацидоза. Накапливающиеся кетоновые тела являются кислыми продуктами, сдвигающими рН крови и тканевой жидкости в кислую сторону. Вначале буферные системы полностью нейтрализуют кислые продукты метаболизма и уменьшается только их буферная емкость (компенсированный кетоацидоз). В дальнейшем емкость буферных систем истощается, рН крови смещается в кислую сторону и развивается некомпенсированный ацидоз. В крайних случаях возникает тяжелое осложнение, требующее неотложных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию рН крови и восстановление нормального содержания в крови глюкозы.

Галактоземия — редкое наследственное заболевание, связанное с отсутствием одного из ферментов, участвующих в превращении галактозы в глюкозу. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте непереносимостью молока, поскольку одним из компонентов молочного сахара — дисахарида лактозы является галактоза. У здоровых людей галактоза полностью переходит в глюкозу. У больных галактоземией этот переход заблокирован и галактоза, галактозо-1-фосфат

и галактит накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие.

Наиболее тяжелая и распространенная форма заболевания связана с отсутствием галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Непереносимость молока проявляется вскоре после рождения рвотой, падением веса, желтухой. Позднее развиваются гепатомегалия, катаракта, нередко цирроз печени. При тяжелой форме смерть наступает через несколько месяцев. При легкой форме заболевания указанные симптомы менее выражены. Возможны асимптоматичные формы.

При биохимическом обследовании больных детей выявляются: галактозурия, протеинурия, гипераминацидурия, высокое содержание галактозы на фоне низкого уровня глюкозы в крови, патологическая гликемическая кривая при нагрузке галактозой и резкое нарастание галактозурии, гипокалиемия, ацидоз, гипербилирубинемия. Наиболее специфичным симптомом является установление низкой активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах и биопсированной ткани.

Дети, больные галактоземией, должны получать пищу, не содержащую лактозы и галактозы. Необходимо исключение из диеты молока. С возрастом непереносимость галактозы уменьшается, что связано с повышением активности УДФ-галактопирифосфорилазы, катализирующей превращение галактозы побочным путем.

Гликогенозы — группа относительно редко встречающихся наследственных энзимопатий, возникающих в связи с дефицитом ферментов, катализирующих реакции распада или синтеза гликогена, для которых характерно накопление гликогена в различных органах и тканях. В таблице 1.3 охарактеризованы основные типы гликогенозов.

Из гликогенозов чаще встречается болезнь Гирке, обусловленная недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы и проявляющаяся уже на первом году жизни ребенка увеличением печени и почек. В результате гипогликемии развиваются судороги, происходит задержка роста, возникает ацидоз. В крови повышено содержание лактата и пирувата. Введение адреналина или глюкагона вызывает значительную гиперлактацемию, но содержание глюкозы в крови не увеличивается, так как в связи с дефицитом глюкозо-6-фосфатазы в печеночных клетках не образуется свободная глюкоза.

Агликогенозы — редкие наследственные энзимопатии, связанные с отсутствием фермента гликогенсинтетазы. При

атликогенозах в печени полностью отсутствует гликоген, отмечается полное исчезновение активности гликогенсинтазы при нормальной активности других ферментов, участвующих в обмене гликогена. Клиническая картина характеризуется частыми резкими гипогликемиями до 0,7—0,4 ммоль/л. Гипогликемические судороги особенно часто возникают по утрам. Больные вынуждены постоянно принимать пищу, содержащую углеводы.

Мукополисахаридозы — группа редких наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении мукополисахаридов (гликозаминогликанов) и сопровождающихся отложением гликозаминогликанов в соединительной ткани различных органов. Заболевания проявляются в течение первых трех лет жизни. В моче у больных мукополисахаридозами повышено содержание гликозаминогликанов — дерматансульфата, кератансульфата, хондритинсульфата и гепаринсульфата. Если у здорового человека выведение гликозаминогликанов с суточной мочой составляет 15 мг, то у больных мукополисахаридозами эта величина составляет 100—200 мг. Биохимическая характеристика мукополисахаридозов дана в таблице 1.4.

Диагностика различных типов мукополисахаридозов затруднена из-за сходства их клинической картины. Поэтому необходима биохимическая идентификация выделяющихся с мочой гликозаминогликанов и обязательное установление ферментативного дефекта на культуре фибробластов, полученных из кожи больных.

Особенности нарушений обмена углеводов у детей

Содержание глюкозы в крови детей как и у взрослых составляет 3,5—5,5 ммоль/л.

В детском возрасте гипергликемия как временный метаболический синдром обнаруживается при ряде патологических состояний: гиперпитуитаризме, гипертиреозидизме, гипердренокортицизме, феохромоцитоме, тяжелом ацидозе, шоке, гастроэнтеритах, переедании, обильном питании после голодания, заболеваниях ЦНС, тяжелых инфекциях, болезнях печени, гипотермии. Транзиторная гипергликемия может развиться при лечении никотиновой кислотой, адреналином, тиреоидными гормонами, кортикостероидами, дилантином, кофеином, аминазином, морфином, при некоторых видах наркоза.

Типы гликогенозов и их характеристика

| Тип гликогеноза | Название болезни | Фермент, активность которого нарушена | Места депонирования гликогена | Биохимические проявления |
|-----------------|--|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | Болезнь Гирке, гепатонефрогальный гликогеноз | Глюкозо-6-фосфатаза | Печень, почки, слизистая оболочка тонкого кишечника | Гипогликемия, кетоз, гиперлактацидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия. Отрицательные реакции (по гликемии) на адреналин, глюкагон, галактозу |
| II | Болезнь Помпе, генерализованный гликогеноз | Кислая α -1,4-глюкозидаза | Печень, почки, селезенка, мышцы, нервная ткань, лейкоциты | Гиперурикемия, повышение в крови АСаТ, альдолазы, нормальные реакции (по гликемии) на адреналин, глюкагон, галактозу |
| III | Болезнь Кори, болезнь Форбса | Амило-1,6-глюкозидаза и (или) олиго-1,4-1,4-транс-глюкозидаза | Печень, мышцы, лейкоциты, эритроциты | Гипогликемия патоцак, кетоз, гипертриглицеридемия, повышение гликогена в эритроцитах. Патоцак реакции на адреналин и глюкагон отрицательные, после нагрузки углеводами — слабоположительные |
| IV | Болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени | α D-1,4-глюкап-6 α -глюкозил-трансфераза | Печень, мышцы, лейкоциты | Умеренные гипогликемия, кетоз, гипертриглицеридемия. Реакция на адреналин нормальная, на глюкагон — гликемическая |
| V | Болезнь Мак-Арда | Фосфоорилаза мышц | Мышцы | Гиполактацидемия после физической нагрузки |
| VI | Болезнь Герса | Фосфоорилаза печени | Печень, лейкоциты | Умеренные гипертриглицеридемия, кетоз. Реакции на адреналин, глюкагон нормальные |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------|------------------|--------------------|----------------------|--|
| VII | Болезнь Томпсона | Фосфоглюкомутаза | Печень и (или) мышцы | При ишемической нагрузке в мышцах не происходит гликогенолиз |
| VIII | Болезнь Таруи | Фосфофруктокиназа | Мышцы, эритроциты | Отсутствие гиперлактацидемии после физической нагрузки |
| IX | Болезнь Хага | Киназа фосфорилазы | Печень | |

Таблица 1.4.

Биохимическая характеристика основных типов мукополисахаридозов

| Тип мукополисахаридоза | Название болезни | Отсутствующий фермент | Накапливающийся гликозаминогликан |
|------------------------|---|--|--|
| I | Синдром Гурлер | α -L-Идуронидаза | Дерматансульфат, гепаринсульфат |
| II | Синдром Гунтера | α -L-Идуронсульфат-сульфатаза | Дерматансульфат, гепаринсульфат |
| III | Болезнь Сапфилиппо: подтип А подтип В подтип С | Гепаринсульфатсульфатаза N-Ацетил- α -D-глюкозаминидаза α -Глюкозаминидаза | Гепаринсульфат Гепаринсульфат Гепаринсульфат |
| IV | Болезнь Моркио | Хондроитинсульфат-N-ацетилгексозаминсульфатаза | Кератансульфат |
| V | Болезнь Шлейе | α -L-Идуридаза | Дерматансульфат, гепаринсульфат |
| VI | Болезнь Марото-Ламп | N-Ацетилгалактозаминсульфатсульфатаза | Дерматансульфат |
| VII | Названия нет | β -Глюкуронидаза | Хондроитинсульфаты |

Причина гипергликемий в перечисленных случаях по-видимому заключается в активации липолиза, глюконеогенеза и гликогенолиза. При непродолжительном применении указанных лекарств гипергликемии исчезают вслед за отменой лекарства. Длительное применение кортикостероидов может привести к развитию стероидного диабета. Опасно длительное применение тиреоидина и соматотропного гормона.

Подобным же образом гипергликемии развиваются у детей при судорожных состояниях, особенно на фоне заболеваний, протекающих с лихорадкой.

При гипертонической дегидратации у недоношенных детей с низким весом при рождении (менее 1100 г) гипергликемия может появиться при внутривенном введении глюкозы. В этом случае гипергликемия >20 ммоль/л является неблагоприятным прогностическим признаком и обычно сочетается с внутричерепным кровоизлиянием.

Дети с транзиторной гипергликемией должны состоять на диспансерном учете до нормализации уровня сахара в крови и чувствительности к глюкозе, устанавливаемой тестом на толерантность к глюкозе. При медленном снижении сахара крови после нагрузки глюкозой назначают малые дозы инсулина (1/4—1/2 ЕД на 1 кг массы тела). При гипергликемии, обусловленной сахарным диабетом, требуется длительное лечение инсулином.

Новорожденным и детям грудного возраста, особенно недоношенным, свойственна алиментарная глюкозурия. Возникает через 30—60 минут после нагрузки глюкозой и продолжается до 5 часов. Наблюдается при диспепсии, эксудативном диатезе и ряде других состояний. Алиментарная глюкозурия может быть обусловлена снижением почечного порога реабсорбции глюкозы.

У детей различные раздражители нервной системы (механические, химические, токсические) быстрее и легче, чем у взрослых вызывают глюкозурию (рефлекторная глюкозурия). Рефлекторная глюкозурия обычно непродолжительная. Сопутствует бактериальным и вирусным инфекциям, менингиту, энцефалиту, отмечается при асфиксии и черепно-мозговых кровоизлияниях при родовых травмах, гипертермии, а также при патологических процессах в ЦНС (опухоль мозга, черепно-мозговая травма, остаточные явления поражения головного мозга).

Гормональная глюкозурия встречается в раннем детском возрасте при гипернефроме, в более старшем — при тирео-

токсикозе, синдроме Кушинга, гиперпитуитаризме, феохромоцитоме. Отдельно выделяют диабетическую глюкозурию. У детей она очень варьирует в течение суток, и часто отсутствует корреляция между содержанием глюкозы в крови и моче.

Почечная глюкозурия, связанная с нарушением реабсорбции глюкозы, встречается у детей гораздо чаще, чем у взрослых. Рассматривается как врожденный или приобретенный почечный диабет. Сюда же относят вторичные ренальные глюкозурии при хронических заболеваниях почек, синдроме Олбрайта-Лайтвуда, нефротическом глюкозурическом нанизме с гипофосфатемическим рахитом.

Почечные глюкозурии встречаются у детей чаще, чем у взрослых.

У детей вследствие анатомо-физиологических особенностей детского организма, несовершенства метаболической адаптации и более частого проявления наследственных дефектов гипогликемии встречаются значительно чаще, чем у взрослых. Гипогликемии у детей представляют клинико-метаболический синдром, наблюдаемый при многих наследственных и приобретенных заболеваниях.

Выделяют следующие основные типы гипогликемий у детей:

I. Гипогликемия с инсулинизмом: 1) спонтанные гипогликемии (при аденоме и гипертрофии бета-клеток поджелудочной железы, у новорожденных, родившихся от матерей с сахарным диабетом, идиопатические); 2) индуцированные гипогликемии (вызванные L — лейцином, триптофаном, внепанкреатическими опухолями, салацилатами, введением глюкозы детям с неадекватной инсулиносекрецией — при ожирении, преддиабете).

II. Гипогликемии без инсулинизма: группа наследственных энзимопатий (агликогеноз, гликогенозы I, III, IV и VII типов), неонатальная гипогликемия, гипогликемии при недостаточности надпочечников, глюкагона, соматотропного гормона, при синдроме Мак-Карри, интолерантности к фруктозе, галактозе, гипогликемии при интоксикациях (алкогольной, медикаментозной), кетогенная гипогликемия.

Наиболее часты у детей следующие формы гипогликемий: 1) неонатальная гипогликемия; 2) гипогликемия новорожденных вследствие охлаждения; 3) гипогликемия с кетозом; 4) идиопатическая спонтанная гипогликемия; 5) L-лейциновая гипогликемия; 6) гипогликемия при инсулиноме;

7) гипогликемия при внепанкреатических опухолях; 8) гипогликемия при недостаточности соматотропного гормона; 9) гипогликемия при болезни «кленового сиропа»; 10) гипогликемия при алкогольной интоксикации; 11) гипогликемия вследствие токсического действия медикаментов или повышенной чувствительности к ним.

Методы определения глюкозы в крови

В настоящее время для количественного определения в крови содержания глюкозы используют глюкозооксидазный и орто-толуидиновый методы.

Глюкозооксидазный метод высокоспецифичен, основан на окислении глюкозы ферментом глюкозооксидазой и последующем определении образующихся продуктов колориметрическим методом. В связи с тем, что набор для определения глюкозы этим методом является дефицитным, глюкозооксидазный метод к настоящему времени не получил широкого распространения в клинических лабораториях.

Определение глюкозы крови о-толуидиновым методом

Унифицированный колориметрический метод определения содержания глюкозы в крови. Основан на цветной реакции с о-толуидиновым реактивом (смесь о-толуидина, тиомочевины и ледяной уксусной кислоты) с образованием продуктов зеленого цвета.

1. Из пальца натошак в центрифужную пробирку взять 0,1 мл крови.

2. Прилить 0,9 мл 3% ТХУ, перемешать содержимое пробирки и центрифугировать при 3000 об/мин×10 мин. для осаждения белков.

3. К 0,5 мл надосадка прилить 4,5 мл о-толуидинового реактива.

4. Инкубация в кипящей водяной бане в течение 8 минут.

5. Измерение светопоглощения образца на фотоэлектроколориметре при 620 нм в кювете толщиной 1,0 см.

6. Расчет содержания глюкозы в исследуемом образце крови по измеренной величине оптической плотности с помощью калибровочного графика.

Методы диагностики сахарного диабета

1. Определение глюкозы крови натошак.

2. Метод сахарной нагрузки (ТТГ — тест толерантности к глюкозе).

3. Диагностика неотложных состояний — определение глюкозы и ацетона в моче с помощью диагностических бумажных полосок — глюкотест и кетотест.

Метод сахарной нагрузки
(тест толерантности к глюкозе — ТТГ,
глюкозотолерантный тест — ГТТ)

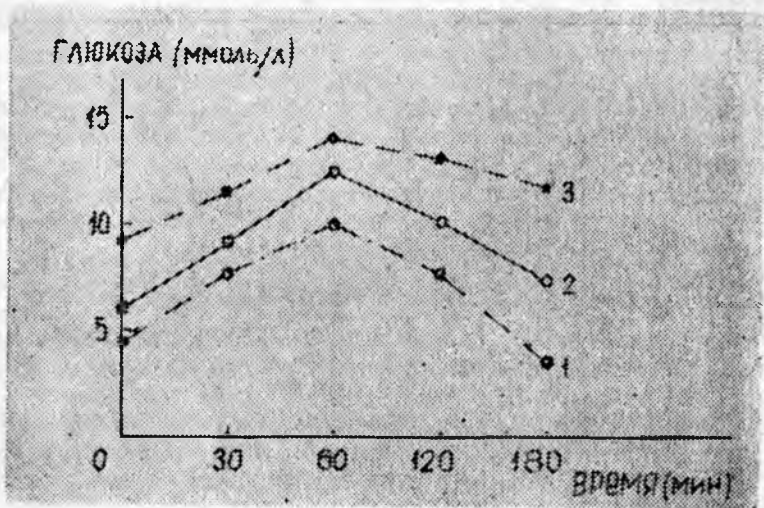


Рис. 1.4. Сахарные кривые здорового человека (1) и больных скрытым (2) и явным (3) сахарным диабетом.

У здорового человека (1) исходное содержание сахара в крови нормальное (< 5 ммоль/л). После приема нагрузки в течение часа вследствие всасывания глюкозы содержание сахара в крови умеренно возрастает. В ответ на развивающуюся гипергликемию усиливается секреция инсулина, глюкоза переходит в ткани и содержание ее в крови к 3 часам снижается до исходного уровня или даже несколько ниже.

У больного скрытым сахарным диабетом (2) исходное содержание глюкозы в крови на верхней границе нормы (5,7 ммоль/л). После нагрузки подъем сахара в крови выражен в большей степени и к 3-му часу не достигает исходного содержания вследствие недостаточной выработки инсулина.

У больного явным сахарным диабетом (3) натощак определяется гипергликемия (9 ммоль/л). К 1-му часу выраженный подъем глюкозы в крови (15 ммоль/л) и к 3-му часу снижение незначительно, не достигает исходной величины вследствие инсулиновой недостаточности.

Начальные стадии сахарного диабета могут протекать без гипергликемии. Это расценивается как скрытый или латентный сахарный диабет (преддиабет). Одноразовое определение глюкозы в крови в этом случае не позволяет выявить инсулиновую недостаточность. Для выявления ее применяется метод сахарной нагрузки.

У обследуемого натощак берется кровь для определения в ней содержания глюкозы. Затем обследуемому дают выпить сахарный сироп, содержащий 50 г глюкозы в 200—250 мл воды. Далее через 30, 60, 120 и 150 мин. повторно берутся образцы крови и в них определяется содержание глюкозы о-толуидиновым методом. При массовом обследовании достаточно ограничиться взятием образцов крови натощак, через 60 и 120 мин. после сахарной нагрузки. На основании полученных результатов строится график, на котором по оси абсцисс откладывается время взятия проб, а на оси ординат содержание глюкозы в ммоль/л. На рисунке 1.4 приведены характерные сахарные кривые здорового человека и больных скрытым и явным сахарным диабетом.

При проведении сахарной нагрузки рекомендуется также собирать мочу и определять в ней глюкозу.

Приведенные в таблице 1.5 данные помогают правильно интерпретировать результаты ТТГ.

Таблица 1.5.

**Интерпретация результатов теста
толерантности в глюкозе**

| Группы обследуемых | Глюкоза крови (ммоль/л) | | | Глюкозурия |
|------------------------------------|-------------------------|-------------|--------------|-------------------|
| | натощак | через 1 час | через 2 часа | |
| Норма | <5,5 | <8,5 | <5,5 | Нет |
| Сомнительные результаты | <5,5 | <8,5 | 5,5—7 | » |
| | <5,5 | 8,5—9,5 | <5,5 | » |
| | 5,5—6 | <8,5 | <5,5 | » |
| Скрытый диабет | <5,5 | <9,5 | >7 | » |
| Уверенный диагноз скрытого диабета | <5,5 | >9,5 | >7 | Часто отсутствует |
| Явный диабет | >6 | >9,5 | >7 | Почти всегда есть |

Максимум подъема глюкозы после сахарной нагрузки у здоровых людей приходится на 1-й час, подъем небольшой,

через 2—3 часа содержание глюкозы в крови нормализуется и даже становится несколько ниже по сравнению с исходным. При скрытом диабете исходное содержание глюкозы, как правило, на верхних границах нормы, подъем более выражен и через 2—3 часа содержание глюкозы остается повышенным. У больных явным диабетом исходно определяется гипергликемия, подъем после нагрузки значительный и держится долго.

Диагностика гипергликемической кетоацидотической комы

У больных с подозрением на гипергликемическую кетоацидотическую кому необходимо в неотложном порядке проведение следующих анализов:

1. Экспресс-анализ мочи: определение в моче глюкозы и ацетона с помощью диагностических бумажных полосок — «Глюкотест», «Кетотест» и др.

2. Определение глюкозы в крови о-толуидиновым методом.

3. Определение дефицита буферных оснований (BE) в крови с помощью аппаратов микро-Аstrup, АЗИВ и др. с целью расчета количества 4% раствора бикарбоната натрия для коррекции дефицита оснований при кетоацидотической коме. Необходимое количество раствора NaHCO_3 рассчитывается по формуле:

$$4\% \text{ NaHCO}_3 \text{ (мл)} = \frac{-\text{BE} \cdot \text{вес тела}}{2}$$

Например, у больного $\text{BE} = -10$ ммоль/л, вес тела = 70 кг

$$4\% \text{ NaHCO}_3 \text{ (мл)} = \frac{10 \cdot 70}{2} = 350 \text{ мл.}$$

ХОЛЕСТЕРИН

Холестерин — обязательный компонент клеток. В организме холестерин присутствует в свободном виде (в составе клеточных мембран) или в виде эфиров с жирными кислотами (в составе липопротеинов крови и тканевой жидкости, а также жировых включений цитоплазмы).

Холестерин выполняет в организме две главные функции — **структурную** и **метаболическую**. Являясь основным структурным компонентом плазматической мембраны клетки, где его содержание эквивалентно фосфолипидам, холестерин

оказывает выраженное влияние на физико-химические свойства липидного бислоя этой мембраны — увеличивает вязкость бислоя, регулирует фазовые переходы и фазовое разделение липидов. Тем самым холестерин, изменяя физико-химические свойства бислоя, участвует в регуляции проницаемости мембраны и работы встроенных в мембрану ферментов, рецепторов и переносчиков. В этом заключается структурная роль холестерина в плазматической мембране клетки. Мембраны внутриклеточных органелл (эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, ядро) содержат небольшие количества холестерина, недостаточные для выполнения стероидом структурной роли. Во внутренней мембране митохондрий холестерин отсутствует. Метаболическая роль холестерина в организме означает, что холестерин является предшественником ряда биологически активных веществ — стероидных гормонов, витаминов группы Д, желчных кислот.

Всего в организме взрослого человека находится до 140 г холестерина. Основная часть из этого количества содержится в нервной ткани. В плазме крови содержание холестерина составляет 3,9—6,3 ммоль/л. С возрастом общее содержание холестерина в организме увеличивается. У мужчин содержание холестерина несколько выше, чем у женщин.

Источники холестерина:

- 1) животная пища (0,3 г в сутки). Особенно богаты холестерином яичный желток, икра;
- 2) эндогенный синтез холестерина из ацетата (2,8 г в сутки) в печени, частично в кишечнике.

Транспортируется холестерин кровью в составе липопротеиновых комплексов. Из печени холестерин доставляется в ткани липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). На плазматических мембранах клеток имеются рецепторы к ЛПНП. ЛПНП связываются рецепторами и проникают в клетки, где под влиянием гидролитических ферментов лизосом распадаются на составные компоненты. Освобождающийся свободный холестерин включается в состав плазматической мембраны или этерифицируется и в виде эфиров холестерина откладывается в цитоплазме (рис. 1.5).

Наряду с рецептор-опосредованным механизмом проникновения ЛПНП в клетки имеет место и неспецифический эндоцитоз ЛПНП. Часть холестерина проникает в клетки путем обмена липидными компонентами между липопротеинами и плазматической мембраной.

У больных наследственным заболеванием — семейной

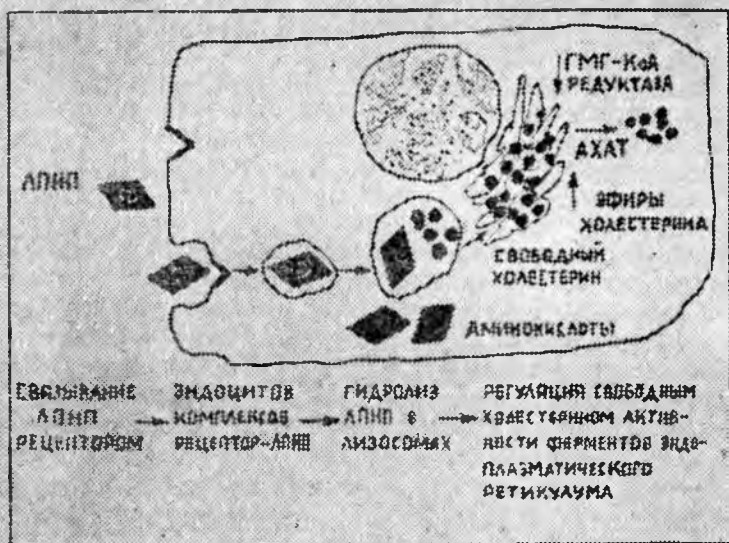


Рис. 1.5. Рецептор-опосредованный транспорт холестерина в клетку (по Гольдштейну и Брауну).

гиперхолестеринемией рецепторы ЛПНП отсутствуют, следствием чего является сильная гиперхолестеринемия (до 20 ммоль/л и более), встречающаяся 1 на 500 человек. Больные гомозиготной формой заболевания погибают в возрасте 20—30 лет от инфарктов миокарда, инсультов и других осложнений атеросклероза. Сейчас разработаны методы удаления избытка холестерина из крови таких больных (гемосорбция, иммуносорбция и др.).

Избыток холестерина из тканей (холестерин, освобождающийся после обновления мембран) удаляют липопротеины высокой плотности (ЛПВП), вынося его в печень. В печени холестерин окисляется в желчные кислоты и удаляется с желчью через кишечник. В составе пузырной желчи есть мицеллы из холестерина, фосфолипидов и желчных кислот в определенном соотношении. При нарушении этого соотношения холестерин выпадает в осадок, кристаллизуется и образуются холестериновые камни желчного пузыря.

Обмен холестерина. Холестерин синтезируется из ацетил-КоА в печени и стенке кишечника. Клетки остальных орга-

нов потенциально способны к биосинтезу холестерина, но используют для построения плазматических мембран экзогенный холестерин, доставляемый ЛПНП. Эндогенный синтез холестерина в большинстве органов и тканей заингибирован поступающим экзогенным холестерином. Регуляторный фермент биосинтеза холестерина в печени — оксиметилглутарил-КоА-редуктаза. Специфичный метаболит — мевалоновая кислота. Фармакологические препараты, снижающие синтез избыточного холестерина (клофибрат, клофелин и др.), ингибируют именно эту стадию синтеза. Окисление холестерина происходит преимущественно в печени монооксигеназной системой, включающей цитохром Р-450. Лимитирующий фермент — 7α — гидроксилаза холестерина. Замедлению окисления холестерина в пожилом возрасте принадлежит главная роль в накоплении холестерина в организме.

Регуляция обмена холестерина

1. Скорость биосинтеза холестерина определяется активностью оксиметилглутарил-КоА-редуктазы. Активность фермента регулируется по принципу обратной связи вновь синтезированным холестерином, ингибирующим фермент. По последним данным, непосредственным модулятором активности оксиметилглутарил-КоА-редуктазы являются окисленные производные холестерина.

2. Скорость окисления холестерина регулируется на начальной стадии, катализируемой 7α -гидроксилазой. Фермент активируется в присутствии холестерина и ингибируется по принципу обратной связи конечным продуктом — желчными кислотами. Активность 7α -гидроксилазы находится под гормональным контролем. Половые гормоны и тироксин активируют фермент, увеличивая скорость окисления холестерина. Вещества, связывающие в кишечнике желчные кислоты (холестерамин), также обладают способностью усиливать окисление холестерина. Аналогичным образом объясняется гипохолестеринемическое действие морской капусты.

Патология обмена холестерина

Нарушения холестеринового обмена обусловлены дисбалансом между поступлением холестерина с пищей и синтезом его в организме, с одной стороны, и выведением холестерина из организма, с другой. Эти нарушения проявляются в

изменении содержания холестерина в целом организме и отдельных органах и тканях. Увеличение содержания холестерина в крови выше 6,3 ммоль/л рассматривается как **гиперхолестеринемия**, а снижение ниже 3,9 ммоль/л как **гипохолестеринемия**.

Гиперхолестеринемия разделяется на первичную (алиментарную или наследственную) и вторичную, обусловленную различными заболеваниями. Наследственная (семейная) гиперхолестеринемия проявляется в высоком содержании холестерина и ЛПНП в плазме крови. При гомозиготной форме заболевания содержание холестерина в крови достигает 20 ммоль/л, а при гетерозиготной — 8—12 ммоль/л. В основе заболевания лежат обусловленные генетически отсутствие (у гомозигот) или недостаток (у гетерозигот) рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. В результате проникновение ЛПНП в клетки периферических органов нарушается и ЛПНП накапливаются в крови. Сильная гиперхолестеринемия приводит к раннему развитию атеросклероза и его клинических проявлений — ишемической болезни сердца, преходящей ишемии мозга (инсульты) и др. Особенно тяжело протекает атеросклероз при гомозиготной форме заболевания. У таких больных часто отмечаются отложения холестерина в коже (ксантомадоз), роговице глаза (липидная дуга роговицы), в юношеском возрасте развиваются тяжелые инфаркты миокарда и инсульты. Распространенность гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: 1 больной на 1 млн. жителей, гетерозиготной — 1 на 500.

Алиментарная гиперхолестеринемия развивается вследствие длительного потребления больших количеств пищи, богатой холестерином (куриные желтки, икра, печень, животные жиры). Алиментарная гиперхолестеринемия в большей или меньшей степени характерна для жителей высоко развитых индустриальных стран. Согласно популяционным исследованиям отмечается прямая зависимость между содержанием холестерина в крови и распространенностью ишемической болезни сердца.

Ведущую роль в патогенезе атеросклероза играют ЛПНП, транспортирующие холестерин из печени в клетки периферических тканей. При избыточном накоплении в крови ЛПНП происходит их инфильтрация в клетки кровеносных сосудов. Холестерин, попадающий в составе ЛПНП в гладкомышечные клетки артериальной стенки, стимулирует деление этих клеток и миграцию фибробластов. В результате в стенке ар-

терий разрастается соединительная ткань и образуются атеросклеротические бляшки.

ЛПНП рассматриваются как фактор риска в развитии атеросклероза и называются атерогенными липопротеинами. ЛПВП оказывают противоположное действие — удаляют из клеток избыточный ХС и поэтому являются антиатерогенными.

Вероятность развития атеросклероза лучше всего прогнозируется «индексом атерогенности»:

$$\text{индекс атерогенности} = \frac{\text{общий ХС} - \text{ЛПВП} \cdot \text{ХС}}{\text{ЛПВП} \cdot \text{ХС}}$$

Индекс атерогенности представляет отношение суммарного содержания холестерина в ЛПНП и ЛПОНП к холестерину ЛПВП. Это отношение у новорожденных не превышает 1, у лиц 20—30 лет — величина индекса колеблется от 2 до 2,8, у людей старше 30 лет без клинических признаков атеросклероза индекс находится в пределах 3—3,5, а у больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца превышает 4, достигая нередко 5—6 и выше.

Гиперхолестеринемия представляет один из видов гиперлипидемий. Наиболее часто встречаются 3 вида гиперлипидемий:

- 1 — гиперхолестеринемия (за счет увеличения ЛПНП);
- 2 — гипертриглицеридемия (за счет увеличения ЛПОНП);
- 3 — смешанная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия (увеличение ЛПНП и ЛПОНП).

Гиперлипидемии сопутствуют ряду заболеваний, особенно заболеваниям печени и желчевыводящих путей.

Вторичная гиперхолестеринемия встречается при гипотиреозе, сахарном диабете, нефротическом синдроме, подагре и нередко сопровождается развитием атеросклероза.

Выделяют первичную и вторичную **гипохолестеринемия**. Первичная гипохолестеринемия характерна для наследственного заболевания — абетапопротеинемии. При этой болезни ЛПНП в крови либо отсутствуют (гомозиготы), либо их содержание резко снижено (гетерозиготы). Содержание холестерина в крови не превышает 2 ммоль/л. Гомозиготная форма болезни протекает исключительно тяжело. В основе болезни лежит генетически обусловленное нарушение синтеза апопротеина В — главного белка ЛПНП.

Вторичные гипохолестеринемии наблюдаются при кахексии, гипертиреозе, аддисоновой болезни, паренхиматоз-

ных болезнях печени, ряде инфекционных заболеваний и интоксикаций.

Наряду с определением общего содержания холестерина в сыворотке крови и холестерина во фракциях ЛПНП и ЛПВП диагностическое значение имеет также и отдельное определение содержания в сыворотке крови свободного холестерина и эфиров холестерина. При заболеваниях печени вследствие снижения активности лецитин: холестерин-ацил-трансферазы нарушается этерификация холестерина и в плазме крови возрастает доля свободного холестерина, а доля эфиров холестерина падает. Одновременно происходит увеличение содержания холестерина в мембранах клеток крови.

К нарушениям обмена холестерина относится холестериновая желчнокаменная болезнь. У здорового человека в желчи холестерин находится в строго определенном соотношении с фосфолипидами и желчными кислотами и образует с ними водорастворимые мицеллы. При увеличении доли холестерина в составе мицелл или снижении доли фосфолипидов и желчных кислот холестерин выпадает в осадок, кристаллизуется и в желчном пузыре образуются холестериновые камни. Вероятность образования камней выражают индексом литогенности, показывающим во сколько раз содержание холестерина в желчи выше его насыщающей концентрации. У здоровых людей индекс литогенности < 1 . При величине индекса > 1 холестерин начинает выпадать в осадок и кристаллизоваться.

Особенности обмена холестерина в детском возрасте

Содержание холестерина в сыворотке крови при рождении ребенка в 3—4 раза ниже, чем у взрослых людей, за счет меньшего содержания как свободного холестерина, так и его эфиров. В пуповинной крови новорожденных уровень общего холестерина составляет $\approx 1,95$ ммоль/л, свободного холестерина $\approx 0,55$ ммоль/л и эфиров холестерина $\approx 1,4$ ммоль/л, в то время как в крови их матерей эти величины составляют соответственно 6,8; 2,5 и 4,3 ммоль/л. В отличие от этого содержание холестерина в эритроцитах новорожденных на 40% выше, чем в эритроцитах взрослых, что связано с недостаточной активностью ЛХАТ и нарушенной этерификацией свободного холестерина. Коэффициент этерификации холестерина у новорожденных (0,38) почти в 2 раза меньше, чем у матерей (0,69).

В возрасте 1 года содержание холестерина в плазме крови увеличивается в 1,5—2 раза за счет эфиров холестерина. Коэффициент эстерификации нарастает, однако не достигает величин, свойственных взрослым. К 12 годам уровень холестерина повышается до 3,9—6,3 ммоль/л, а коэффициент эстерификации до 0,67.

Повышение уровня холестерина у новорожденных свыше 2,6 ммоль/л рассматривается как гиперхолестеринемия, которая выявляется у 4—9% новорожденных. У 90% детей, родившихся с гиперхолестеринемией, она не связана с наследственной патологией и с возрастом исчезает. У детей чаще всего встречается IIa тип гиперлиппротеинемии, сопровождающийся гиперхолестеринемией и повышением содержания ЛПНП.

Определение холестерина в сыворотке крови по методу Ильяка

Унифицированный колориметрический метод определения содержания холестерина в сыворотке крови. Основан на цветной реакции с реактивом Ильяка (смесь уксусного ангидрида, концентрированной серной и ледяной уксусной кислот), сопровождающиеся образованием продукта зеленого цвета.

1. К 0,1 мл сыворотки крови прилить 2,0 мл реактива Ильяка. Перемешать содержимое пробирки.

2. Инкубация в течение 20 мин.

3. Измерение светопоглощения на фотоэлектроколориметре при 630—690 нм в кювете толщиной 0,5 см.

4. Определение содержания холестерина в исследуемом образце сыворотки крови по измеренной величине оптической плотности с помощью калибровочного графика.

Определение холестерина в ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, расчет индекса атерогенности

Метод основан на осаждении ЛПНП и ЛПОНП раствором $MgCl_2$ на 4% фосфорновольфрамовой кислоте и определении содержания холестерина в цельной сыворотке крови и фракции ЛПВП. По разности рассчитывают содержание холестерина в объединенной фракции ЛПНП и ЛПОНП.

1. К 1,0 мл сыворотки крови прилить 0,1 мл 0,5 М $MgCl_2$ на 4% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты.

2. Инкубация в течение 30 мин. при 4°С (в холодильнике) с целью полного выпадения в осадок ЛПНП и ЛПОНП.

3. Центрифугирование осадка при 3000 об/мин в течение 15 мин.

4. В полученном супернатанте определяют ЛПВП-холестерин, а в цельной сыворотке общий холестерин методом Илька. По разнице рассчитывают содержание холестерина во фракции ЛПНП+ЛПОНП.

$$\text{Индекс атерогенности} = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ХС-ЛПВП}}{\text{ХС-ЛПВП}}$$

ТРИГЛИЦЕРИДЫ

Триглицериды (триацилглицерины) — полные сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот. В состав триглицеридов в наибольших количествах входят стеариновая, пальмитиновая и пальмитоолеиновая кислоты. Жирнокислотный состав триглицеридов в организме человека варьирует в зависимости от характера диеты.

В силу своего восстановленного и обезвоженного состояния триглицериды представляют высококонцентрированные резервы метаболической энергии. Выход энергии при полном окислении триглицеридов составляет 9 ккал/г, в то время как для углеводов и белков 4 ккал/г. Большое различие в выходе энергии объясняется тем, что триглицериды являются значительно более высоковосстановленными соединениями. Помимо этого, триацилглицериды обладают ярко выраженными гидрофобными свойствами и резервируются в практически обезвоженной форме, тогда как белки и углеводы — полярные соединения, соответственно высокогидратированы. 1 г гликогена связывает до 2 г воды. Следовательно, количество энергии, запасенной в 1 г обезвоженных триглицеридов, более чем в 6 раз превышает количество энергии, сосредоточенной в 1 г гидратированного гликогена. Именно поэтому триглицериды, а не гликоген были отобраны в ходе эволюции в качестве резервного топлива. У человека весом 70 кг резервы топлива распределяются следующим образом: 100 000 ккал в триглицеридах, 25 000 в белках мышц, 600 ккал в гликогене и 40 ккал в глюкозе. На глицериды из общей массы организма приходится 11 кг. Если бы эквивалентное количество энергии запасалось в виде гликогена, общая масса тела была бы на 55 кг больше.

В организме человека триглицериды накапливаются пре-

имущественно в цитоплазме жировых клеток. Капли триглицеридов, сливаясь, образуют большие глобулы, которые могут занимать значительную часть клеточного объема. Жировые клетки специализированы для синтеза триглицеридов из глицерина и жирных кислот, а также для их мобилизации в качестве топлива, способного переноситься кровью к другим тканям.

С пищевыми продуктами в организм ежедневно поступает 70 г триглицеридов. Эндогенный синтез триглицеридов активно происходит в печени, жировой ткани и стенке кишечника. Из ацил-КоА и глицерофосфата образуется фосфатидная кислота, которая дефосфорилируется до диацилглицерина. Последний ацилируется третьей молекулой ацил-КоА с образованием триацилглицерина.

В плазме крови триглицериды транспортируются исключительно в составе липопротеинов, главным образом, ЛПОНП и хиломикрон, осуществляющих транспорт триглицеридов из мест синтеза к местам утилизации. Содержание триглицеридов в плазме крови здоровых людей составляет 1—2,3 ммоль/л, увеличиваясь после приема жирной пищи и в условиях патологии. Триглицериды не входят в состав клеточных мембран и поэтому практически отсутствуют в форменных элементах крови. Циркулирующие в крови ЛПОНП и хиломикроны атакуются ферментом **липопротеидлипазой**, локализованной на поверхности эндотелия капилляров и катализирующей гидролиз триглицеридов в этих классах липопротеинов. Липопротеидлипаза активируется при увеличении в крови содержания триглицеридов и под влиянием гепарина. Освобождающиеся в липопротеидлипазной реакции жирные кислоты поступают в клетки, где подвергаются окислительному распаду с выделением энергии. β -окисление жирных кислот вносит основной вклад в энергообеспечение миокарда.

В жировых депо триглицериды гидролизуются **тканевыми липазами**. Липазы жировых клеток активируются адреналином, норадреналином, глюкагоном и АКТГ. Активируя аденилатциклазу, эти гормоны увеличивают содержание в клетках цАМФ, который переводит в активное состояние протеинкиназу, а последняя стимулирует липазу путем ее фосфорилирования. Таким образом циклический АМФ играет роль вторичного посредника в активации липолиза в жировых клетках. В отличие от перечисленных гормонов инсулин ингибирует липолиз. Продукт липолиза — свободные жирные

кислоты переходят из жировых клеток в кровь, образуют комплексы с альбуминами и транспортируются в различные органы и ткани.

Нарушения обмена триглицеридов

Важнейшее нарушение обмена триглицеридов — ожирение, которое может быть первичным и вторичным, общим и местным. Усиленное отложение триглицеридов в жировых депо сопровождается возрастанием их содержания в крови.

Увеличение уровня триглицеридов в плазме крови свыше 2,3 ммоль/л (**гипертриглицеридемия**) встречается при гиперлипопротенемиях, для которых характерно повышение содержания в крови липопротеинов, богатых триглицеридами — хиломикронов и ЛПОНП. Выраженная гипертриглицеридемия встречается при гиперлипопротенемиях I и V типов (по Д. С. Фредриксону). Умеренная гипертриглицеридемия сопутствует гиперлипопротенемиям IIб, III и IV типов. При гипертриглицеридемии плазма или сыворотка крови приобретает опалесцирующий молочный цвет, иногда с красноватым оттенком.

Причины гипертриглицеридемии различны. В физиологических условиях гипертриглицеридемия развивается после приема жирной пищи. Алиментарная гипертриглицеридемия обусловлена увеличением содержания в крови хиломикронов, достигает максимума через 3—6 часов после приема жирной пищи и исчезает через 8—10 часов. Внутривенное введение гепарина быстро устраняет алиментарную гипертриглицеридемию за счет активации липопротеидлипазы.

Причиной гипертриглицеридемии может явиться усиленный тканевый липолиз и мобилизация жирных кислот из жировых депо при голодании, кровопотере, тяжелых анемиях различного происхождения, сахарном диабете, панкреатитах, поражениях почек с нефротическим синдромом, гликогенозах. Гипертриглицеридемия развивается также вследствие усиленного образования ЛПОНП или замедленного их катаболизма при заболеваниях различных паренхиматозных органов, алкоголизме, отравлениях. Во всех указанных случаях гипертриглицеридемия выражена умеренно и нередко сочетается с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Незначительная гипертриглицеридемия отмечается при беременности, на фоне увеличения в крови ЛПОНП.

Причиной выраженной гипертриглицеридемии является

генетически обусловленная недостаточность липопротеинлипазы при гиперлипидемиях I и V типов. При I типе гиперлипидемии в крови увеличено содержание хиломикрон, а при II типе — хиломикрон и ЛПОНП. Выраженная чистая гипертриглицеридемия встречается редко, как правило, но сочетается с атеросклерозом и проявляется в раннем детском возрасте столкновениями липидов в виде эруптивных ксантом, в печени и селезенке с развитием гепато- и сплено-мегалии. Часто отмечаются приступы кишечной колики.

Гипотриглицеридемия — снижение содержания триглицеридов в плазме крови встречается редко — при абеталипопротеинемии и гипобеталипопротеинемии, обусловленных угнетением синтеза в печени апопротеина В, необходимого для образования ЛПНП, ЛПОНП и хиломикрон. Клинические признаки гипотриглицеридемии отсутствуют или сводятся к нарушению всасывания жиров в кишечнике, атаксической невропатии, пигментному ретиниту и акантозу.

Особенности обмена триглицеридов в детском возрасте

Основным источником энергии во внутриутробном периоде являются углеводы, а с первых часов постнатального периода — триглицериды, откладывающиеся в тканях плода во время внутриутробного развития как резерв энергии для постнатального периода. Смена энергетического топлива после рождения обусловлена возрастанием потребности в энергообеспечении всех жизненных функций. Доставка энергии с пищей оказывается недостаточной и не покрывает даже потребностей основного обмена. Новорожденный вынужден ограничиться эндогенными источниками энергии. Запасы углеводов ограничены и после их исчерпания усиливается распад триглицеридов. Роль последних в энергообеспечении детского организма тем выше, чем меньше возраст ребенка.

С увеличением возраста плода растет удельный вес жировой ткани. До 6-месячного возраста жировая ткань плода составляет менее 1% массы тела. С этого периода начинается собственный синтез жирных кислот. К концу внутриутробного развития запасы жира возрастают, особенно на протяжении последних 2—3 месяцев. В эти сроки у плода образуется жировой резерв 600—700 г. Удельный вес жировой ткани у доношенного новорожденного массой 1,5 кг составляет 3%, у доношенного новорожденного массой 2,5 кг составляет 8%, а при массе 3,5 кг он составляет уже 16%, в возрасте 1,5 лет

увеличивается до 28%. Для жирнокислотного состава триглицеридов характерно большее содержание насыщенных жирных кислот, чем у детей старшего возраста. С возрастом коэффициент ненасыщенные/насыщенные жирные кислоты в триглицеридах увеличивается.

Концентрация триглицеридов в крови новорожденных (0,3—0,5 ммоль/л) в 4—6 раз ниже, чем у их матерей и зависит от продолжительности беременности. У недоношенных содержание триглицеридов в сыворотке крови еще ниже. Гипертриглицеридемия встречается у 3—6% новорожденных как результат стрессовых воздействий на плод во время беременности и родов. После рождения уровень триглицеридов в плазме крови быстро нарастает, по мере регулярного поступления их с пищей. Триглицериды пуповинной крови характеризуются относительно высоким содержанием пальмитиновой, стеариновой и арахидоновой кислот и низким содержанием линолевой кислоты.

Значительное увеличение триглицеридов встречается у детей с наследственной гиперлиппротеинемией I, IV и V типов. В меньшей степени их уровень повышен при IIб и III типах и у детей с вторичными гиперлиппротеинемиями — при заболеваниях печени, почек, легких, сахарном диабете.

Определение триглицеридов в сыворотке крови

Содержание триглицеридов в крови в клинических лабораториях определяют колориметрически с помощью стандартного набора реактивов «Триглицериды», выпускаемого фирмой «Лахема» (ЧССР). Определение содержания триглицеридов основано на их омылении едким кали с образованием глицерина, окисляемого в формальдегид. Последний при взаимодействии с реактивом, содержащим ацетилацетон, дает окрашенный продукт. Интенсивность окраски измеряют на ФЭКе при 410 нм. Для анализа достаточно 0,1 мл сыворотки крови. Забор крови следует проводить натощак, через 12—14 часов после приема пищи. В качестве антикоагулянта не следует использовать гепарин ввиду того, что он активирует липопроотеидлипазу. Предпочтительнее использование солей ЭДТА в соотношении 1 мг/мл крови.

ЛИПОПРОТЕИНЫ

Липопроотеины — комплексы белков и липидов, транспортная форма липидов в крови. Липиды липопроотеинов представлены триглицеридами, фосфолипидами, свободным

и эстерифицированным холестерином. В небольших количествах в липопротеинах присутствуют свободные жирные кислоты. Белки липопротеинов — апопротеины специфичны для отдельных классов липопротеинов.

Точное строение липопротеинов не установлено. Наиболее признана модель строения липопротеиновой частицы, предложенная Готто (рис. 1.6.). Согласно этой модели сердцевина липопротеиновой частицы образована неполярными липидами — триглицеридами и эфирами холестерина. Снаружи липопротеиновая частица окружена поверхностным монослоем фосфолипидов, в который включены свободный холестерин и апопротеины.

Липопротеины фракционируют методами ультрацентрифугирования и электрофореза. Методом препаративного ультрацентрифугирования липопротеины сыворотки крови можно разделить на 4 основные класса, различающиеся по содержанию белка, индивидуальных липидов и размерам частиц: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Сведения о физико-химических свойствах и химическом составе отдельных классов липопротеинов приведены в таблице 1.6.



Рис. 1.6. Одна из моделей строения липопротеиновой частицы.

**Физико-химические свойства и химический состав
липопротеинов плазмы крови**

| Показатель | Хило- микроны | ЛПОНП | ЛПНП | ЛПВП |
|--|------------------|--------|-------|-------|
| Плотность (г/л) | 0,93 | 0,97 | 1,035 | 1,13 |
| Молекулярная масса (млн. дальтон) | 500 | 20 | 2,5 | 0,25 |
| Диаметр частиц (нм) | 120 | 30—100 | 21—25 | 7—15 |
| Электрофоретическая подвижность на бумаге | на старте | пре-В | | |
| Белок (%) | 2 | 10 | 22 | 50 |
| Главные апопротеины | | апо С | апо В | апо А |
| Фосфолипиды, % | 3 | 18 | 21 | 27 |
| Свободный холестерин | 2 | 7 | 8 | 4 |
| Эфиры холестерина, % | 3 | 10 | 42 | 16 |
| Триглицериды, % | 90 | 55 | 7 | 3 |

Плавающая плотность липопротеинов возрастает с увеличением в них удельного содержания белка. При электрофорезе сыворотки крови липопротеины движутся в зоне α - и β -глобулинов и разделяются по электрофоретической подвижности на α -липопротеины (ЛПВП), β -липопротеины (ЛПНП) и пре- β -липопротеины (ЛПОНП). Триглицериды транспортируются главным образом в составе хиломикронов и ЛПОНП, а холестерин — в ЛПНП.

В сыворотке крови здорового человека содержится 3,5 г/л α -липопротеинов и 4,5 г/л β -липопротеинов. В клинических условиях определение содержания в крови отдельных классов липопротеинов осуществляют методом Буриштейна — в присутствии гепарина и солей двухвалентных металлов происходит избирательное осаждение ЛПОНП и ЛПНП, а ЛПВП остаются в супернатанте.

В условиях патологии в плазме крови обнаруживаются несбычные липопротеины, например, флотирующие β -липопротеины при III типе гиперлипидемии.

Хиломикроны образуются в эпителии тонкого кишечника после всасывания продуктов гидролиза пищевых жиров и ресинтеза триглицеридов, специфичных для организма. ЛПОНП и ЛПВП синтезируются и секретируются в кровь печенью. ЛПНП образуются в кровотоке из ЛПОНП в результате гидролиза части триглицеридов ЛПОНП липопротеинлипазой, локализованной на поверхности эндотелия капилляров.

Период полураспада хиломикронov меньше 1 часа, ЛПОНП — 2—4 часа, ЛПНП — 2—4 суток, ЛПВП — 5 суток.

Функциональная роль липопротеинов в организме связана преимущественно с транспортом липидов. Хиломикроны и ЛПОНП переносят в клетки триглицериды из стенки кишечника и жировых депо. ЛПНП осуществляют транспорт холестерина из печени в клетки всех экстрапеченочных органов. На поверхности клеток имеются рецепторы, специфичные к ЛПНП. Функции ЛПВП связаны, по-видимому, с обратным транспортом холестерина из тканей в печень. В этом процессе участвует расположенный в ЛПВП фермент — лецитин: холестерин-ацилтрансфераза, осуществляющий эстерификацию свободного холестерина. Образующиеся в результате ЛХАТ-реакции эфиры холестерина переводятся в сердцевину липопротеиновой частицы, а поверхностный монослой освобождается от свободного холестерина, что облегчает перенос холестерина на ЛПВП из плазматических мембран клеток.

Нарушения обмена липопротеинов. Типирование гиперлипотеинемий

Нарушения обмена липопротеинов обусловлены изменением скорости образования и секреции липопротеинов печеную, нарушениями катаболизма липопротеинов или перехода одного класса липопротеинов в другой, а также образованием в печени аномальных липопротеинов. О нарушениях обмена липопротеинов обычно судят по качественным и количественным изменениям их содержания в плазме крови. Такие изменения объединяются общим термином **дислипотеинемии**, включающим **гипер-** и **гиполипотеинемии** — повышенное или пониженное содержание в крови одного, реже двух классов липопротеинов, **алипотеинемии** — отсутствие какого-либо класса липопротеинов в крови.

Гиперлипотеинемии. Д. С. Фредриксон предложил классифицировать гиперлипотеинемии в зависимости от увеличения содержания в крови того или иного класса липопротеинов. В 1970 г. эта классификация была принята Всемирной организацией здравоохранения. В соответствии с классификацией различают пять типов гиперлипотеинемий.

В основе гиперлипотеинемии I типа — **гиперхиломикронемии** лежит генетически обусловленная резко выраженная недостаточность липопротеидлипазы, проявляющаяся резким

увеличением содержания хиломикронов и триглицеридов в плазме крови при нормальном или слегка увеличенном холестерине. Величина отношения холестерин:триглицериды $< 0,15$. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте отложением липидов в коже в виде эруптивных ксантом, в печени и селезенке (гепатоспленомегалия). Часто отмечаются приступы кишечной колики. Встречается крайне редко, носит наследственный характер и не сопровождается атеросклерозом.

Гиперлипопротеинемия II типа — **гипербеталипипротейнемия** делится на два подтипа: IIa, характеризующийся высоким содержанием в крови ЛПНП, и IIб (увеличение ЛПНП и ЛПОНП). II тип гиперлипопротеинемий проявляется высокой, а в ряде случаев очень высокой, гиперхолестеринемией с развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца. Содержание триглицеридов в крови в пределах нормы (IIa тип) или умеренно повышенное (IIб тип). Гиперлипопротеинемия II типа характерна для тяжелого заболевания — семейной гиперхолестеринемии, поражающей молодых людей и, в случае гомозиготной формы, заканчивающейся летальным исходом в молодом возрасте от инфарктов миокарда, инсультов и других осложнений атеросклероза. Гиперлипопротеинемия II типа распространена широко.

При гиперлипопротеинемии III типа (дисбеталипипротейнемии) нарушается превращение ЛПОНП в ЛПНП и в крови появляются патологические флотирующие ЛПНП или ЛПОНП. В крови увеличено содержание холестерина и триглицеридов, причем отношение холестерин:триглицериды варьирует в пределах 0,3—2, чаще составляя ≈ 1 . Углеводная диета у этих больных приводит к стойкой и наиболее выраженной по сравнению с другими типами гиперлипопротеинемий гипертриглицеридемии. Часто сочетается с атеросклерозом и его осложнениями. У части больных липиды откладываются в кожу в виде плоских, бугорчатых и эруптивных ксантом. Встречается редко, преимущественно у взрослых.

IV тип гиперлипопротеинемий — **гиперпребеталипипротейнемия**. Основное изменение в крови состоит в увеличении ЛПОНП. Характеризуется развитием выраженной гипертриглицеридемии при нормальном или слегка повышенном содержании холестерина в крови. Углеводная нагрузка приводит к увеличению содержания триглицеридов в крови, но в меньшей степени, чем при гиперлипопротеинемии III типа.

Сочетается с атеросклерозом коронарных сосудов, ожирением, сахарным диабетом. Развивается главным образом у взрослых людей и представляет весьма распространенный тип гиперлипопротеинемий.

V тип гиперлипопротеинемии — гиперхиломикронемия и гиперпребеталипопротеинемия (увеличение хиломикронов и ЛПОНП) связывается с умеренно пониженной активностью липопротеидлипазы. Содержание триглицеридов в крови повышено, в ряде случаев резко, концентрация холестерина в пределах нормы или умеренно повышена. Отношение холестерина:триглицериды составляет 0,15—0,6. Клинически проявляется как и гиперлипопротеинемия I типа. Иногда сочетается с атеросклерозом, скрытым или умеренно выраженным сахарным диабетом. Встречается во взрослом возрасте и не имеет широкого распространения.

Среди различных типов гиперлипопротеинемий широко распространены II и IV типы. В то же время, гиперлипопротеинемии I, III IV типов встречаются относительно редко. Перечисленные типы гиперлипопротеинемий могут быть генетически обусловленными. В этом случае они относятся к первичным заболеваниям семейного характера. Повышение содержания липопротеинов в крови, обусловленное какими-либо заболеваниями, относится к вторичным гиперлипопротеинемиям. Их течение во многом зависит от основного заболевания.

Типирование гиперлипопротеинемий проводится на основании исследования содержания в крови различных классов липопротеинов методами электрофореза и препаративного ультрацентрифугирования. Эти методы доступны не всем клиническим лабораториям и поэтому для большинства лабораторий приемлемым является определение содержания в сыворотке крови холестерина и триглицеридов, отдельное определение содержания холестерина в ЛПВП и ЛПНП + ЛПОНП, измерение содержания ЛПНП + ЛПОНП методом Бурштейна. Осаждают ЛПНП и ЛПОНП гепарином в присутствии ионов Ca^{2+} или Mn^{2+} . Можно рекомендовать очень простой «тест стояния сыворотки в холодильнике». Если в крови увеличено содержание только хиломикронов, то после стояния пробирки с сывороткой крови в течение ночи в холодильнике однородная мутная сыворотка разделяется на 2 слоя: верхний — сливообразный, и нижний — прозрачный. Если гиперлипопротеинемия связана с избирательным увеличением в крови ЛПОНП, то даже после длительного

стояния в холодильнике сыворотка продолжает оставаться однородно мутной. При одновременном увеличении хиломикронов и ЛПОНП после стояния сыворотки происходит всплывание хиломикронов — увеличение мутности в верхнем слое и сохранение мутности нижнего слоя.

Гиперальфалипопротейнемия (увеличение ЛПВП). Известны случаи семейной гиперальфалипопротейнемии, а также увеличения ЛПВП в крови спортсменов-бегунов на дальние дистанции. Гиперальфалипопротейнемию диагностируют по увеличению ЛПВП-холестерина свыше 2 ммоль/л. Это «благоприятная» для организма гиперлипопротейнемия, поскольку ЛПВП обладают антиатерогенным действием.

Алипопротейнемия — отсутствие в крови того или иного класса липопротейнов. К алипопротейниям относятся **танжерская болезнь (аальфалипопротейнемия)** и **абеталипопротейнемия**. В крови больных танжерской болезнью отсутствуют обычные ЛПВП и появляются аномальные ЛПВП, понижено содержание общего холестерина при одновременном увеличении доли эфиров холестерина. В связи с отложением эфиров холестерина в органах РЭС развивается гепатоспленомегалия. Характерны изменения небных миндалин — тонзиллит с оранжевым или желто-серым налетом. Рано развиваются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Абеталипопротейнемия характеризуется исчезновением в крови ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронов в связи с угнетением в печени синтеза апопротейна В, участвующего в образовании указанных классов липопротейнов. У больных абеталипопротейнемией нарушено всасывание пищевых жиров, нередко наблюдаются пигментный ретинит, акантоз и атаксическая невропатия.

Гиполипопротейнемия — снижение в крови одного или нескольких классов липопротейнов. **Гипоальфалипопротейнемия** часто сочетается с увеличением в крови содержания ЛПНП или ЛПОНП (II, IV и V типы гиперлипопротейнемий), что увеличивает риск возникновения атеросклероза и его осложнений. В большинстве случаев гипоальфалипопротейнемия имеет вторичную природу. Семейная **гипобеталипопротейнемия** — чрезвычайно редкое заболевание, для которого характерно снижение в крови ЛПНП. Клинически проявляется нарушением всасывания жиров в кишечнике.

ЛХАТ-недостаточность. Наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленный дефицит лецитин:холестерин-ацилтрансферазы. Вследствие наруше-

ния этерификации свободного холестерина изменяются химический состав и морфология всех классов липопротеинов. Характерная особенность заключается в появлении дискообразных ЛПВП, лишенных эфиров холестерина. Во фракции ЛПНП появляются липопротеины X, состоящие из неэтерифицированного холестерина, фосфолипидов, апо-С и альбумина. Неэтерифицированный холестерин накапливается в плазматических мембранах клеток — эритроцитов, клеток почки, селезенки, роговицы глаза. Клинически проявляется гипохромной анемией, почечной недостаточностью, спленомегалией, помутнением роговицы.

Особенности обмена липопротеинов у детей

Содержание липопротеинов в плазме крови новорожденных значительно ниже, чем у взрослых, причем полностью отсутствуют хиломикроны, а ЛПОНП резко снижены. Основным классом липопротеинов у новорожденных являются ЛПВП. Процентное распределение отдельных классов липопротеинов следующее: ЛПОНП — 3—15%, ЛПНП — 35—41%, ЛПВП — 50—56%. Суммарное содержание ЛПНП и ЛПОНП составляет 1,7 г/л, т. е. в 5 раз ниже, чем в материнской крови (по другим данным эта величина еще меньше — 0,6—0,8 г/л).

ЛПОНП новорожденных по сравнению с таковыми у взрослых людей характеризуются большим содержанием белка и меньшим — триглицеридов. В отличие от этого в ЛПНП новорожденных более высокое содержание триглицеридов (до 50% всех триглицеридов пуповинной крови), чем у взрослых. В составе ЛПНП новорожденных выше содержание белка и свободного холестерина — отношение эфиров холестерина к свободному холестерину составляет 0,9, в то время как у их матерей 2,0.

Состав ЛПВП новорожденных по сравнению с материнским отличается большим содержанием фосфолипидов, свободного холестерина и меньшим содержанием белка и триглицеридов. ЛПВП новорожденных похожи на таковые у больных с дефицитом ЛХАТ и на насцентные ЛПВП. ЛПВП новорожденных переносят значительно большую часть циркулирующего холестерина, чем у взрослых. Доля холестерина в ЛПВП новорожденных в 2 раза больше, чем у взрослых.

С возрастом уровень ЛПВП снижается, а ЛПНП — повышается. Однако у детей от 2 до 14 лет содержание ЛПНП

существенно не изменяется, вместе с тем у мальчиков 11—14 лет оно значительно ниже, чем у девочек.

Первичные формы дислиппротеинемий начинают проявляться уже в раннем детском возрасте, особенно при гомозиготной наследственности.

Определение суммарного содержания ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови методом Бурштейна

Метод основан на осаждении ЛПНП и ЛПОНП гепарином в присутствии ионов Ca^{2+} , сопровождающимся увеличением мутности раствора. По степени помутнения судят о содержании в сыворотке крови ЛПНП и ЛПОНП.

1. В кювету фотоэлектроколориметра с ходом луча 5 мм вносят 2 мл 0,27% раствора CaCl_2 и 0,2 мл сыворотки крови. Измеряют светопоглощение при 630 нм (E_1).

2. Добавляют 0,04 мл 1% раствора гепарина, перемешивают содержимое кюветы и через 4 минуты измеряют светопоглощение (E_2) в тех же условиях.

3. По разности между E_2 и E_1 рассчитывают суммарное содержание ЛПНП и ЛПОНП в исследуемом образце сыворотки крови:

$$\text{ЛПНП} + \text{ЛПОНП} \text{ (г/л)} = (E_2 - E_1) \times 1000.$$

БЕЛКИ

Белки — высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, построенные из аминокислот. Самые важные в биологическом отношении и наиболее сложные по химическому строению биоорганические вещества.

Общее содержание белков в плазме крови взрослого человека составляет 65—85 г/л.

Современные физико-химические и иммуно-химические методы исследования позволяют выявить в плазме крови более 100 белковых фракций. Главными белковыми фракциями плазмы крови являются альбумины — 40—50 г/л, глобулины — 20—30 г/л, фибриноген — 2—4 г/л. Плазма крови, лишенная фибриногена, называется сывороткой. Содержание белков в сыворотке крови составляет 65—80 г/л.

Синтез белков плазмы крови протекает в клетках печени и других органов ретикулоэндотелиальной системы. Белки плазмы крови выполняют исключительно важные функции:

1) связывая воду как коллоиды, белки поддерживают

постоянство коллоидно-осмотического давления крови;

2) определяют вязкость крови и сохраняют устойчивость эритроцитов и лейкоцитов в кровотоке, обеспечивают нормальный кровоток в капиллярах;

3) участвуют в регуляции КЩС (белковая буферная система);

4) специализированные белки связывают и транспортируют углеводы, липиды, гормоны, лекарства и токсичные вещества;

5) удерживают в связанном состоянии и транспортируют катионы Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} и другие, препятствуют их потере с мочой;

6) специализированные белки участвуют в свертывании крови (белковые факторы свертывания крови — фибриноген, протромбин, антигемофильный глобулин и др.);

7) иммуноглобулины участвуют в реакциях гуморального иммунитета;

8) являются резервом аминокислот.

В условиях клинических лабораторий для разделения белков сыворотки крови наибольшее распространение получил метод электрофореза. Белки сыворотки крови различаются по молекулярной массе, заряду и изоэлектрической точке. На основании этих различий они разделяются в электрическом поле. В зависимости от условий проведения разделения различают электрофорез в растворе, на бумаге, в геле. На рисунке 1.7 приведены электрофореграммы белков сыворотки крови здорового человека, полученные четырьмя различными методами электрофореза.

Из характера электрофореграмм видно, что каждая из пяти основных белковых фракций сыворотки — альбумины, α_1 - и α_2 -глобулины, β -глобулины и γ -глобулины — гетерогенна и состоит из подфракций. При разделении методом электрофореза на бумаге альбумины составляют 50—61% от общего белка, α_1 -глобулины — 3—7%, α_2 -глобулины — 5—8%, β -глобулины — 11—13% и γ -глобулины — 15—22%. Рассмотрим важнейшие белковые компоненты плазмы крови, краткая характеристика которых дана в таблице 1.7.

Альбумин — простой белок с молекулярной массой $\approx 70\,000$. Содержание в крови — 40—50 г/л. Период полураспада 7 дней. Благодаря выраженной гидрофильности и высокому содержанию в плазме альбумину принадлежит решающая роль в поддержании коллоидно-осмотического давления крови и регуляции обмена жидкостей между кровью

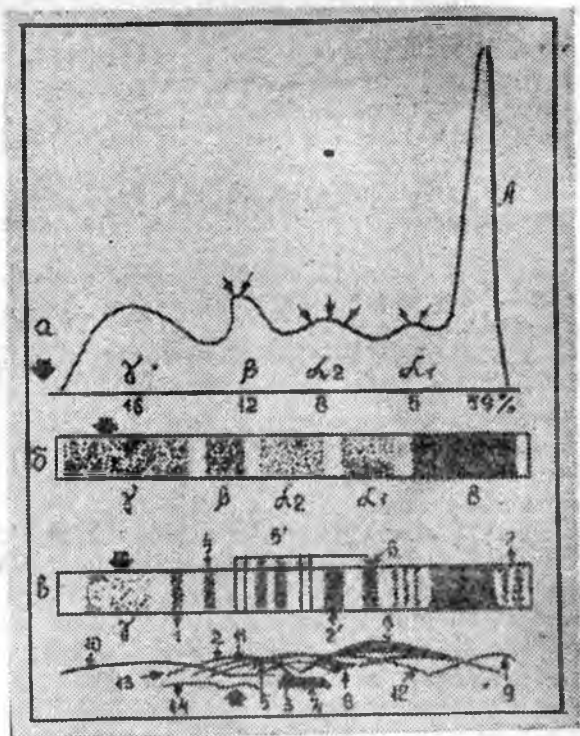


Рис. 1.7. Электрофореграммы сыворотки крови здорового взрослого человека. Направление миграции слева направо (к аноду). Черная стрелка — исходное положение. а — ЭЛЕКТРОФОРЕЗ С ПОДВИЖНОЙ ГРАНИЦЕЙ. Сыворотка разделяется на 5 фракций. б — ЭЛЕКТРОФОРЕЗ НА БУМАГЕ. Разделение сыворотки аналогично. в — ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В КРАХМАЛЬНОМ ГЕЛЕ. Выявляется несколько белков, обнаруженных методами а и б. г — ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ. Наблюдаются полосы отдельных белков.

1 — β -липопротеины; 2 — трансферрин; 3 — α_2 -липопротеины; 4 — α_2 -макроглобулин; 5 — гаптоглобин; 6 — церулоплазмин; 7 — α_1 -гликопротеин; 8 — альбумин; 9 — преальбумин; 10 — IgG; 11 — β_1 -липопротеины; 12 — α_1 -липопротеины; 13 — IgA; 14 — IgM.

Таблица 1.7.

Важнейшие белки плазмы крови и их функции

| Белки | Молекулярная масса | Содержание (мг/100 мл) | Функция |
|--|--------------------|------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Преальбумин | 54 980 | 10—40 | Связывание и транспорт тироксина и ретинол-связывающего белка |
| Альбумин | 66 241 | 3500—4500 | Поддержание коллоидно-осмотического давления крови, резерв белков, связывание и транспорт жирных кислот, билирубина, альдостерона |
| α_1 -глобулины: | | 300—600 | |
| α_1 гликопротеин кислый (орозомукоид) | 40 000 | 55—140 | Концентрация возрастает при воспалительных процессах |
| Ретинолсвязывающий белок | —21 000 | 3—6 | Транспорт ретинола (витамина А) |
| α_1 -антитрипсин | 54 000 | 200—400 | Ингибитор протеолитических ферментов |
| Тироксинсвязывающий белок | —58 000 | 1—2 | Связывает и транспортирует тироксин |
| Транскортин | 52 000 | 3—3,5 | Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон |
| α_2 глобулины: | | 400—900 | |
| Церулоплазмин | 151 000 | 15—60 | Транспорт меди. Возможно регулирует уровень меди в печени |
| Гаптоглобин | 300 000 | 400—800 | Связывает гемоглобин и помогает его сохранению |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------------|---------------------|----------|--|
| α_2 -макроглобулин | 725 000 | 152—420 | Ингибитор эндопептидаз, связывание гормонов |
| β -глобулины: | | 600—1100 | |
| Трансферрин | 76 500 | 200—320 | Связывает и транспортирует железо |
| Гемопексин | 57 000 | 50—100 | Связывание гема |
| β -липопротеины (ЛПНП) | 3200 000 | 250—800 | Транспорт липидов |
| β -микроглобулин | 11 818 | 0,2 | Связан с HLA-антигенами гистосовместимости |
| C-реактивный белок | 118 000 | 1 | Появляется при воспалительных процессах |
| γ -глобулины: | 150 000 | 700—1500 | Антитела |
| IgG | 150 000 | 800—1800 | Специфическая гуморальная защита |
| IgA | 360 000— 720 000 | 90—450 | Антитела крови и слизистых оболочек |
| IgM | 950 000 | 60—250 | Антитела |
| IgE | 75 000 | | Существенная роль в развитии аллергических реакций |

и тканями. Снижение концентрации альбумина в сыворотке ниже 30 г/л сопровождается уменьшением онкотического давления крови и возникновением отеков. Альбумин выполняет важную транспортную функцию, осуществляя связывание и перенос неэстерифицированных жирных кислот, желчных пигментов, стероидных гормонов, ионов Ca^{2+} , многих лекарств — сульфаниламидов, пенициллинов, дикумарина, аспирина и др.

Среди α_1 - и α_2 -глобулинов представляет клинический интерес группа белков, наделенных способностью ингибировать протеолитические ферменты. В эту группу входят α_1 -анти-трипсин, α_2 -макроглобулин и интер- α -трипсиновый ингибитор, получившие название ингибиторов протеиназ или антипротеаз. Антипротеазы ингибируют многие ферменты свертывания крови, а также протеазы (трипсины, химотрипсины), поступающие в кровь в результате гибели и разрушения клеток. Основная физиологическая функция α_2 -макроглобулина — регулировать активность тромбина и кининагена. Суммарное содержание антипротеаз в сыворотке крови здоровых людей составляет 2—2,5 г/л и увеличивается при воспалительных процессах, у беременных женщин, при ряде других состояний. При воспалительных процессах в крови увеличивается также содержание α_2 -гликопротеина, функция которого неизвестна.

Ряд α -глобулинов выполняет транспортную функцию.

Ретинолсвязывающий белок транспортирует витамин А, **тироксинсвязывающий белок** — йодсодержащие гормоны щитовидной железы, **транскортин** — глюкокортикоиды, **церулоплазмин** — медь. Наряду с поддержанием определенного уровня меди в тканях, особенно в печени, важная роль церулоплазмينا связана с участием этого белка в окислении аскорбиновой кислоты, адреналина, диоксифенилаланина и других веществ. Уменьшение содержания церулоплазмينا в крови больных гепатолентикулярной дегенерацией (болезнь Вильсона-Коновалова) сопровождается накоплением меди в нервной системе и печени.

Гаптоглобины, составляющие 25% от всех α_2 -глобулинов, образуют стабильный комплекс с гемоглобином, появляющимся в плазме крови в результате внутрисосудистого гемолиза эритроцитов. Гаптоглобин-гемоглобиновые комплексы поглощаются клетками РЭС, где глобин и гем подвергаются распаду, а высвобождающееся железо вновь используется для синтеза гемоглобина. Тем самым предотвращается по-

вреждение почек гемоглобином и потеря железа с мочой. Низкий уровень гаптоглобинов в крови встречается у больных различными формами гемолитической анемии.

Большинство белков α -глобулиновой фракции содержат значительные количества углеводов, а часть — липиды. Свойства α -липопротеинов описаны в разделе «Липопротеины».

Главным белком β -глобулиновой фракции является трансферрин, содержание которого в сыворотке крови составляет 2—3,2 г/л. Функция трансферрина заключается в связывании и переносе Fe^{3+} в различные ткани, особенно в органы РЭС. Трансферрин участвует в регуляции содержания Fe^{3+} в плазме крови и предотвращает избыточное накопление Fe^{3+} в тканях и потерю его с мочой. У здоровых людей только 1/3 часть трансферрина насыщена железом. Содержание трансферрина в крови увеличено у беременных женщин и больных с недостатком железа в организме.

Другой β -глобулин — **гемопексин** связывает гем и предотвращает его выведение почками. Сродство гемопексина к гемму значительно выше, чем у альбумина. Комплекс гем-гемопексина улавливается из крови печенью, где освобождающееся Fe^{3+} используется для образования гемоглобина.

Важное клиническое значение имеет определение содержания в сыворотке крови **С-реактивного белка**. У здоровых людей этот белок практически отсутствует и появляется в крови при воспалительных процессах. **С-реактивный белок, гаптоглобин и некоторые другие гликопротеиды** получили название «белков острой фазы», поскольку их содержание в крови резко возрастает в острый период заболевания и снижается (или вовсе исчезает в случае С-реактивного белка) в стадии хронизации. Название С-реактивный белок получил благодаря способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков. Функция этого белка неизвестна, но предполагается, что он способствует фагоцитозу, увеличивает подвижность лейкоцитов, активирует иммунные реакции и связывание комплемента.

В очень малых количествах во фракции β -глобулинов обнаруживается белок, названный β_2 -микроглобулином. Этот белок представляет малую субъединицу антигенного комплекса гистосовместимости HLA, участвующего в отторжении трансплантируемых тканей.

Основная часть β -глобулинов представлена β -липопротеинами. Содержание последних в сыворотке крови варьирует

в пределах 2,5—8 г/л. Подробно свойства этих белков описаны в разделе «Липопротеины».

Во фракции γ -глобулинов расположены **иммуноглобулины** — группа белков плазмы крови, имеющих общие черты строения и выполняющих функции специфической иммунологической защиты. Все они обладают активностью антител, образующихся при контакте с антигенами вирусной, бактериальной и другой природы. Различают 5 классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgE и IgD.

Основу молекулярной структуры иммуноглобулинов составляют 4 полипептидные цепи — 2 тяжелые (H-цепи) и 2 легкие (L-цепи), соединенные тремя дисульфидными мостиками. Легкие цепи с молекулярной массой $\approx 20\,000$ у всех классов иммуноглобулинов схожи и могут быть представлены двумя подклассами — каппа и лямбда. Тяжелые цепи, имеющие молекулярную массу 50 000—70 000, определяют специфичность иммуноглобулинов и различаются по аминокислотному составу и антигенной специфичности. Разделение иммуноглобулинов на классы осуществляется на основе различий их тяжелых цепей, обозначаемых, соответственно, буквами γ , α , μ , δ , ϵ .

IgG составляют 70—75% общего количества иммуноглобулинов. Молекулярная масса IgG — 150 000. Они несут антитела против большинства антигенов, чем обусловлена их особо важная роль в иммунных реакциях. IgG состоят из нескольких подклассов, различающихся по функциональной активности, IgG₂, в отличие от других подклассов не сенсибилизирует кожу в реакциях пассивной кожной анафилаксии, IgG₄ — не способны фиксировать комплемент.

IgA составляют 20% общей массы иммуноглобулинов плазмы и играют важную роль в формировании местного иммунитета слизистых оболочек.

На долю IgM (макроглобулинов) приходится $\approx 10\%$ от всего количества иммуноглобулинов. IgM содержит основную массу антител против полисахаридных антигенов, о-антигенов грамотрицательных бактерий, ревматоидный фактор. IgM синтезируется в ответ на большинство антител у детей первого года жизни. Содержание IgM в сыворотке крови может достигать до 40% всех белков сыворотки при макроглобулинемии.

IgE содержится в крови в очень низких количествах, однако значение этого класса для организма очень велико, поскольку с ним связана аллергическая реактивность. После

контакта с аллергеном IgE играет роль пускового механизма аллергических реакций немедленного типа.

Роль IgD не выяснена. Впервые выделен из крови больных миеломной болезнью.

Неспецифические факторы защиты. В крови содержится ряд белков, обеспечивающих неспецифическую защиту против бактерий и вирусов.

Пропердин — белок с молекулярной массой 230 000. В присутствии ионов Mg^{2+} и белков системы комплемента оказывает бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, способен инактивировать некоторые вирусы.

Лизоцим — фермент, обладающий бактерицидной активностью по отношению к ряду организмов. Уровень лизоцима в крови наиболее высок в период новорожденности.

Интерферон — белковый фактор противовирусной защиты, продуцируемый многими клетками при заражении или при стимуляции инактивированными вирусами.

Комплемент — сложная многокомпонентная система, включающая 11 белков крови с молекулярной массой от 79 000 до 400 000, способных при взаимодействии с антителами вызывать изменение функций или даже гибель (лизис) клеток. Комплемент участвует в активации лейкоцитов.

Реакция антиген—антитело активирует систему комплемента, образуется комплекс, включающий C_1 компонент комплемента. Далее происходит последовательная цепь реакций, результатом которых является разрушение клеточных мембран бактерий или клеток, на поверхности которых происходит взаимодействие антигена с антителом. Мембраноразрушающим действием обладают C_5 — C_9 компоненты комплемента. Под влиянием этого комплекса возрастает ионная проницаемость мембран и происходит осмотический лизис мембраны.

В клинических условиях реакция связывания комплемента применяется для обнаружения в крови бактериальных или паразитарных антигенов.

Белковые факторы систем свертывания крови и фибринолиза. Свертывание крови — одна из важнейших защитных реакций организма, предохраняющих организм от кровопотери при механических травмах. В простейшем понимании свертывание крови — это переход растворимого белка плазмы фибриногена в нерастворимый фибрин, в волокнах которого скапливаются форменные элементы крови. После свертывания фибриновые нити сокращаются и происходит рет-

ракция кровяного сгустка, сопровождающаяся отделением сыворотки крови. Спустя некоторое время сгусток растворяется под влиянием ферментов фибринолитической системы.

Свертывание крови — сложный и до конца еще не выясненный процесс, в котором участвуют не менее 13 различных компонентов плазмы, а также сосудистые факторы и тромбоциты. Большинство факторов свертывания крови имеет белковую природу. Система свертывания крови подробно описана в руководствах по биологической химии, нормальной и патологической физиологии.

Фибринолиз представляет защитный механизм, направленный на восстановление циркуляции после остановки кровотечения. Свертывание крови и фибринолиз — это по сути дела единая система, компоненты которой находятся в состоянии равновесия. Активация свертывания влечет активацию фибринолиза. В обоих случаях действуют протеолитические ферменты: в системе свертывания — тромбин, в системе фибринолиза — плазмин. При этом неактивные проферменты — протромбин и плазминоген переходят в активные формы.

Преобразование плазминогена в плазмин осуществляется с участием ферментов — активаторов плазминогена. Наряду с активаторами в крови имеются ингибиторы фибринолиза, тормозящие фибринолитическую активность как на стадии образования плазмина (ингибиторы активации плазминогена), так и при непосредственном воздействии на плазмин (антиплазмины). Определенное соотношение систем активации и ингибирования фибринолиза обеспечивает оптимальный уровень фибринолитической активности в здоровом организме.

Нарушение равновесия между тромбиновой и плазминовой системами сопровождается проявлениями геморрагического диатеза или склонностью к повышенному тромбообразованию.

Особенности белков плазмы крови в детском возрасте

Альбумин обнаруживается у эмбриона в конце 8-й недели внутриутробного развития, а на 13-й неделе иммунохимическими методами определяются уже 10 белков плазмы крови. Содержание общего белка в плазме при рождении составляет 47—65 г/л, у недоношенных <50 г/л, причем уровень белка зависит от степени недоношенности. Особенно

низкое содержание α - и β -глобулинов, в состав которых входят высокоспециализированные белки.

Концентрация общего белка и белковых фракций у новорожденных зависит от состояния матери при беременности. У детей, родившихся от матерей с различными формами позднего токсикоза, развивается гипо- и диспротеинемия, выражающаяся в гипоальбуминемии, повышении α_1 -, α_2 - и β -глобулинов. Степень гипо-и диспротеинемии пропорциональна тяжести токсикоза. γ -глобулины новорожденных имеют материнское происхождение.

Таким образом, к моменту рождения наивысшей интенсивности достигает синтез альбуминов, значительно снижено образование α - и β -глобулинов и весьма ограничен синтез γ -глобулинов. Наиболее выражено снижение синтеза белка и его фракций, в частности, глобулинов у детей, рожденных от матерей с пороками сердца и недостаточностью кровообращения.

Содержание общего белка в плазме крови у детей старше 1 года увеличивается преимущественно за счет увеличения уровня альбумина и γ -глобулинов.

Материнские IgG с периодом полураспада 25 дней, проникающие в кровь плода через плаценту и обеспечивающие пассивный иммунитет новорожденных, постепенно исчезают из крови ребенка и на 3-м месяце жизни их содержание уменьшается вдвое. Начало синтеза собственных IgG создает предпосылки для образования антител против материнских белков, циркулирующих в крови ребенка, что также ускоряет их элиминацию. Содержание IgG в крови достигает уровня взрослых к 1—6 годам жизни, причем сроки эти индивидуальны.

Синтез собственных IgM осуществляется плодом с 5-й недели внутриутробного развития. На поступление антигенов через плаценту плод отвечает усиленным синтезом IgM. Повышение IgM свыше 0,3 г/л свидетельствует о внутриутробном контакте плода с антигенами.

Уровень церулоплазмينا у новорожденных составляет 20% материнского уровня. Постепенное его увеличение происходит после 6 месяцев жизни.

Гаптоглобин в пуповинной крови обнаруживается лишь у 8% новорожденных, но к концу 1-й недели жизни выявляется у всех детей.

Образование ряда белковых факторов свертывания крови у плода и новорожденного недостаточно, особенно у не-

доношенных. Введение витамина К матери до родов или новорожденному повышает содержание протромбина в крови. У поворожденных с тяжелой асфиксией активность свертывающей системы крови значительно снижена.

Активность фибринолитической системы, определяемая в крови плода уже на 5-м месяце внутриутробного развития, у новорожденных выше, чем у взрослых и остается повышенной у детей дошкольного возраста. Пониженная активность свертывающей и повышенная — фибринолитической систем являются причиной частых геморрагий у маленьких детей.

В сыворотке крови поворожденных определяются все основные компоненты калликренн-кининовой системы. В первые 3 дня после рождения в крови поворожденных повышено содержание свободных кининов, что может быть обусловлено адаптацией организма поворожденного к условиям окружающей среды. К концу 1-й недели жизни активность кининообразующих ферментов (калликреинов) в крови поворожденных снижается, а кининразрушающих ферментов — повышается. С 1-го года до 15 лет в крови нарастают все компоненты кининовой системы. К 15-летнему возрасту активность калликренна, кининазная активность крови и содержание кининогена приближается к уровню взрослых.

Нарушения обмена белков плазмы крови

В условиях патологии нарушаются образование и распад белков плазмы крови. В результате их содержание в крови изменяется. Увеличение и уменьшение общего содержания белков в сыворотке крови получили названия **гиперпротеинемии** и **гипопротеинемии**, соответственно. При многих заболеваниях изменяется соотношение между отдельными белковыми фракциями, хотя общее содержание белков в сыворотке крови остается в пределах нормы. Такое состояние называют **диспротеинемией**. Ряд заболеваний сопровождается появлением в крови необычных белков, отсутствующих в крови здоровых людей. Появление в сыворотке «патологических» белков принято называть **парапротеинемией**.

Чаще всего причина гиперпротеинемии заключается в потере организмом больших количеств воды при диарее, неукротимой рвоте, тяжелых травмах и обширных ожогах, холерном алгиде. Такая гиперпротеинемия называется относительной. При ряде заболеваний наблюдается абсолютная гиперпротеинемия, обусловленная резким нарастанием иммуногло-

булинов (инфекционное и токсическое раздражение РЭС) или патологических белков (миеломная болезнь, макроглобулинемия). Для острых инфекционных заболеваний (пневмония, ревматическая така) характерна гиперпротеинемия, обусловленная как внутрисосудистой дегидратацией, так и выбросом белков острой фазы. Гиперпротеинемия как правило бывает связана с гиперглобулинемией и сопровождается уменьшением альбумино/глобулинового коэффициента.

Гипопротеинемия также может быть следствием нескольких причин: 1) задержки в организме воды, например, при сердечной декомпенсации или отеках на почве цирроза печени с асцитом; 2) потери больших количеств белка с мочой при нефритах или через желудочно-кишечный тракт вследствие увеличения проницаемости стенок капилляров. У больных с нефротическим синдромом уровень общего белка в крови снижается до 30—40 г/л; 3) угнетения синтеза белков плазмы крови при поражениях печени, длительно текущих инфекционных заболеваниях, раковой кахексии, голодании. Для гипопротеинемии также характерно уменьшение коэффициента альбумины/глобулины, поскольку снижение содержания общего белка происходит преимущественно за счет альбуминов. Как гипер-, так и гипопротеинемия малоспецифичны и имеют значение не столько для дифференциальной диагностики, сколько для оценки тяжести состояния больного.

Изменения соотношения между отдельными фракциями сывороточных белков — диспротеинемии, встречаются в патологических условиях значительно чаще изменений содержания общего белка.

Увеличение содержания альбумина в сыворотке крови встречается сравнительно редко на фоне гиперпротеинемии, вызванной дегидратацией. Снижение содержания альбумина характерно для гипопротеинемий и обусловлено аналогичными причинами. Известен генетический дефект, при котором в крови отсутствует альбумин, — анальбуминемия, не имеющий широкого распространения. Это доброкачественное состояние без четкой клинической симптоматики. Диагностируется случайно.

Повышение уровня α -глобулинов, в которых сосредоточена основная масса белков острой фазы, отражает интенсивность стресса и воспалительных процессов при различных заболеваниях и встречается при коллагеновых болезнях, хронических инфекциях, ревматизме, инфаркте миокарда, за-

болеваниях почек, ожогах и травмах. Не совсем понятно увеличение α -глобулинов при злокачественных новообразованиях, особенно при их метастазировании. Уменьшение α -глобулинов характерно для гепатитов и некрозов печени, встречается при гипотиреозе.

Поскольку основная часть β -глобулинов представлена β -липопротеинами, изменения содержания β -глобулинов характерны для нарушений липидного обмена — дислипопротеинемий и описаны в разделе «Липопротеины».

Фракция γ -глобулинов увеличивается при интенсификации иммунных реакций, вызванных вирусными или бактериальными инфекциями, воспалением, деструкцией тканей или ожогами, т. е. в тех случаях, когда в организме усиливается образование антител или аутоантител. Уровень γ -глобулинов повышен при миеломной болезни и некоторых других онкологических заболеваниях, при которых развиваются клеточные клоны, продуцирующие в больших количествах парапротеины, лишенные свойств антител иммуноглобулины, не вырабатываемые у здоровых людей и относящиеся к категории патологических белков. Возможно умеренное увеличение γ -глобулинов при белковой недостаточности и голодании.

Снижение содержания γ -глобулинов может быть первичным и вторичным. Различают 3 основных вида гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3—4 месяцев), врожденную и идиопатическую. Причинами вторичных гипогаммаглобулинемий являются иммунодефицитные заболевания и состояния, а также длительное применение АКГГ и кортикостероидов. А-гаммаглобулинемия — отсутствие в крови иммуноглобулинов — также может быть врожденной и приобретенной и связана с резким уменьшением количества лимфоидных клеток или их неспособностью продуцировать антитела.

Важное диагностическое значение имеет изменение содержания в крови отдельных белков. Эти изменения могут быть высокоспецифичны для определенных заболеваний или патологических процессов. Сведения об изменении содержания индивидуальных белков в сыворотке крови при различных заболеваниях и состояниях обобщены в таблице 1.8.

Наибольший клинический интерес представляет, по-видимому, определение содержания белков острой фазы. Это группа гликопротеинов, большинство из которых содержится во фракции α -глобулинов. Их содержание в крови возрастает в остром периоде многих заболеваний, а также при обострении

хронических процессов, когда имеет место воспаление в результате инфекции или деструкции. Нарастание идет на протяжении всего острого периода вплоть до перехода его в хронический или выздоровления. Поскольку в группу белков острой фазы входит несколько ингибиторов трипсина, увеличение антитрипсиновой активности плазмы, как и возрастание в ней содержания гликопротеинов служит признаком увеличения концентрации этой группы белков. К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, кислый α_1 -гликопротеин, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин, гаптоглобулин и α_2 -НС-белок.

С-реактивного белка в крови здоровых людей либо совсем нет, либо очень мало. Он появляется при бактериальных и вирусных инфекциях, в активной стадии ревматизма, после инфаркта миокарда. Определяют С-реактивный белок иммунологическим методом, по образованию преципитатов со специфической антисывороткой.

Содержание α_2 -макроглобулина в крови возрастает при поражениях паренхимы печени, аутоиммунных заболеваниях.

Уровень гаптоглобина возрастает в тех же случаях, что и других белков острой фазы. Более специфично его увеличение для гемолитической анемии. Снижение содержания гаптоглобина связано с массивным распадом эритроцитов.

Увеличение содержания церулоплазмينا специфично для меланомы и шизофрении. Гаптоглобин отсутствует у больных гепатоцеребральной дистрофией и здоровых родственников таких больных.

Уменьшение содержания трансферрина в крови встречается при гепатитах, нефротическом синдроме, опухолях. Повышение связано с усиленным распадом эритроцитов.

Концентрация гемопексина уменьшается при гемолизе, болезнях печени и почек и увеличивается при воспалении.

Увеличение содержания IgG у больных персистирующим гепатитом свидетельствует о реакции мезенхимальной ткани и заставляет опасаться агрессивного течения. При аллергических заболеваниях в крови возрастает уровень IgE.

Группа заболеваний, при которых в крови обнаруживаются парапротеины, еще недостаточно охарактеризована. Наиболее известны миеломная болезнь (плазмоцитомы) и макроглобулинемия Вальденстрема. Сюда же примыкают «болезнь иммунных комплексов» и криоглобулинемии. В последнем случае в крови появляются особые глобулины, выпадающие в осадок или желатинизирующиеся при охлажде-

**Нарушения обмена индивидуальных белков плазмы крови
при некоторых состояниях**

| Белок | Врожденная недостаточность | Состояния, при которых изменяется содержание белка в плазме крови | |
|--|--|---|--|
| | | уменьшение | увеличение |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Альбумин | Анальбуминемия | Нефротический синдром, цирроз печени, гломеруло- нефрит, отеки, квашиор- кор, недоедание, травма | Обезвоживание |
| α_1 -гликопротеин кислый | | Воспалительный синдром | Травма, воспаление, рев- матоидный артрит, некото- рые опухоли |
| α_1 -антитрипсин | Легочная эмфизема, цирроз печени у детей | | Воспаление, инфекция |
| α_1 -фетоглобулин | | | Острый гепатит, цирроз печени, гематома, бере- менность |
| Церулоплазмин α_2 -макроглобулин | Болезнь Вильсона | | У детей концентрация в 2,5 раза выше, чем у взрослых |
| Гаптоглобин | Гипо- и агаптоглобу- линемия | | Воспаление, инфекция, рев- матическая лихорадка, ме- тастазирующий рак |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------|---|---|--|
| Трансферрин | Атрансферинемия | Острые и хронические инфекции, болезни печени | Беременность и хронический недостаток железа |
| Гемоцексин | | Гемолитические болезни | Введение порфирических лекарств |
| С-реактивный белок | | | Острая инфекция |
| Липопротейны | Гипо- и алипопротеинемия, танжерская болезнь, семейная недостаточность ЛХАТ | | Гиперлипидемия |
| Иммуноглобулины | Агаммаглобулинемия IgG, IgA, IgM | | Многие инфекции |

нии сыворотки. Криоглобулины обнаруживаются в сыворотке крови больных миеломной болезнью, нефрозом, циррозом печени, ревматизмом, лимфосаркомой, лейкозами.

Определение общего белка в сыворотке крови

Общее количество белков сыворотки крови определяют с помощью готовых наборов реактивов отечественного производства биуретовым методом. Метод основан на образовании окрашенных в сине-фиолетовый цвет комплексов пептидных связей белка с ионами Cu^{2+} в щелочной среде. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации белка и определяется фотометрически.

1. К 0,1 мл сыворотки крови прилить 5 мл биуретового реактива и перемешать.

2. Инкубация 30 мин.

3. Измерение светопоглощения на фотоэлектроколориметре при 540 нм против контрольного раствора (вместо сыворотки берем 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия).

4. Определение содержания белка в исследуемом образце сыворотки по калибровочному графику.

ОСТАТОЧНЫЙ АЗОТ

Большую часть циркулирующих в крови низкомолекулярных азотистых соединений составляют шлаки, которые должны быть выведены из организма. Для обозначения небелковых азотсодержащих веществ крови, остающихся в крови после осаждения белков, используется термин «остаточный азот». Во фракцию остаточного азота входят промежуточные и конечные продукты обмена белков: аминокислоты, мочевины, мочевая кислота, креатин, креатинин, аммиак, индикан, билирубин, полипептиды, нуклеотиды и др. Главными компонентами остаточного азота являются мочевина — 50% от общего количества остаточного азота, аминокислоты — 25%, креатин — 5%, мочевая кислота — 4%, креатинин — 2,5%. Понятие небелковый азот практически идентично остаточному азоту, с той разницей, что включает некоторые полипептиды, осаждающиеся вместе с белками. Большинство низкомолекулярных азотистых веществ равномерно распределено между плазмой и форменными элементами крови, поэтому остаточный азот с равным успехом можно определить как в сыворотке, так и в цельной крови.

Определяемые величины остаточного азота зависят от способа осаждения белков сыворотки, плазмы или цельной крови — самые низкие величины получают при использовании в качестве осадителя вольфрамовой кислоты, осаждающей наибольшее количество полипептидов.

У здорового взрослого человека остаточный азот составляет 14—25 ммоль/л, у новорожденных — 42—71 ммоль/л.

Остаточный азот является важным показателем состояния белкового обмена. Определение остаточного азота и его отдельных компонентов проводится с двойной целью: 1) для диагностики нарушений выделительной функции почек и оценки степени почечной недостаточности; 2) для оценки мочевинообразовательной функции печени и выявления печеночной недостаточности.

Повышение содержания остаточного азота в крови обозначается термином **азотемия**. Различают два вида азотемии — абсолютную и относительную. **Абсолютная азотемия** является следствием накопления в крови азотистых шлаков, а **относительная азотемия** встречается при обезвоживании организма и сгущении крови вследствие неукротимой рвоты, поносов, обширных ожогов и др. Существенного диагностического значения относительная азотемия не имеет.

Абсолютная азотемия развивается вследствие интенсивного белкового катаболизма и нарушения выделительной функции почек. Соответственно этому различают внепочечную (продукционную) азотемию, зависящую от чрезмерной продукции азотистых шлаков, и почечную (ретенционную) азотемию, обусловленную нарушением функции почек. Иногда, например, при острой и терминальной стадии хронической почечной недостаточности, азотемия носит смешанный характер.

Ретенционная азотемия чаще всего связана с нарушением выделительной функции почек при заболеваниях этого органа и задержкой азотистых шлаков в организме. Содержание остаточного азота в крови при почечной недостаточности может возрастать в 5—10 раз. Непосредственной причиной почечной азотемии являются уменьшение клубочковой фильтрации или нарушение оттока при закупорке мочевыводящих путей камнем, сдавление этих путей опухолью или гипертрофированной предстательной железой.

Почечная азотемия наблюдается при «шоковой», «токсической», «острой инфекционной» почке, тромбозом сосудов почек, поражении капилляров почек (острый гломеруло-

нефрит, острый пиелонефрит), обтурации мочевых путей и удалении обеих пораженных почек перед пересадкой почки. Хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, амилоидоз почек, нефроангиосклероз характеризуются постепенным развитием азотемии. Важное диагностическое значение в этих случаях имеет прогрессирующая азотемия.

Внепочечная ретенционная азотемия развивается при тяжелой недостаточности кровообращения с уменьшением почечного кровотока, при резком и длительном понижении артериального давления, приводящем к понижению клубочковой фильтрации (аддисонова болезнь, профузное кровотечение, диабетическая кома, инсульт мозга). Характерная черта ретенционной азотемии состоит в резком увеличении доли мочевины в составе остаточного азота. У здорового человека эта доля не превышает 50%, а при ретенционной азотемии возрастает до 90%.

Продукционная азотемия развивается при усиленном распаде тканевых белков. В составе остаточного азота при этом увеличивается доля аминокислот. Продукционная азотемия характерна для злокачественных новообразований, туберкулеза, диабета, цирроза печени, пневмоний и др.

Нарушение мочевинообразовательной функции печени при заболеваниях этого органа, сопровождающихся развитием печеночной недостаточности, проявляется в уменьшении доли мочевины в составе остаточного азота.

Умеренная азотемия у новорожденных связана с недостаточной функцией почек и усиленным распадом тканевых белков. В структуре остаточного азота в этот период снижена доля мочевины и увеличена доля мочевой кислоты и креатина. Выраженная азотемия развивается у недоношенных детей.

Понижение содержания остаточного азота наблюдается при тяжелой печеночной недостаточности, недостаточном питании и иногда при беременности.

Определение остаточного азота с реактивом Несслера

Колориметрический метод. Основан на цветной реакции между аммиаком, образующимся при сжигании безбелкового фильтрата крови, и реактивом Несслера с образованием продуктов желто-оранжевого цвета.

1. В центрифужную пробирку, содержащую 1,8 мл дистиллированной воды, вносят 0,2 мл крови, взятой из пальца.

2. Приливают 1 мл 10% ТХУ, центрифугируют с целью осаждения белков.

3. 1 мл надосадка переносят в термостойкую пробирку, приливают 3 капли концентрированной H_2SO_4 и 3 капли перекиси водорода, осторожно упаривают и нагревают до получения бесцветного минерализата.

4. Охлаждают минерализат и добавляют к нему 10 мл воды, 6 капель 50% раствора NaOH для нейтрализации кислоты (по лакмусу или универсальному индикатору) и 0,5 мл реактива Несслера. В контрольную пробирку вносят 10 мл воды, 6 капель 50% раствора NaOH, 1 каплю концентрированной H_2SO_4 и 0,5 мл реактива Несслера.

5. Измерение интенсивности светопоглощения образца на фотоэлектрокolorиметре при синем светофильтре и расчет количества азота в пробе по калибровочной кривой.

6. Расчет содержания остаточного азота в образце крови по формуле:

$$\text{Остаточный азот} = \frac{a \cdot 2,5 \cdot 71,4}{0,2}$$

(ммоль/л)

где: а — количество азота, найденное по калибровочной кривой в исследуемой пробе (мг/мл);

2,5; 71,4; 0,2 — коэффициенты пересчета.

ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Ферменты — это биологические катализаторы белковой природы, в сотни тысяч и миллионы раз ускоряющие химические реакции, протекающие в клетках и внеклеточных жидкостях. Наличие ферментов — неотъемлемый признак живых систем.

В медицине ферменты находят применение с целью диагностики и лечения заболеваний. Две эти области использования ферментов получили, соответственно, названия **энзимодиагностики** и **энзимотерапии**. В настоящем разделе будут затронуты вопросы, относящиеся к области энзимодиагностики.

Ферменты, обнаруживаемые в плазме крови, делятся на две группы: плазмоспецифичные ферменты и органоспецифичные (индикаторные) ферменты. Физиологическая функция плазмоспецифичных ферментов реализуется непосредственно в плазме крови, куда они секретируются преимущественно печенью. Диагностическое значение, за редкими иск-

лючениями, имеет уменьшение их активности — **гипоферментемия**, что служит признаком нарушения функции продуцирующего их органа, а также может явиться пусковым звеном патологического процесса, например, нарушения свертывания крови.

Органоспецифичные (индикаторные) ферменты выполняют свою физиологическую функцию в клетках различных органов, при повреждении которых они в больших количествах переходят в кровяное русло и определяются в плазме крови. Диагностическое значение имеет увеличение активности этих ферментов в крови — **гиперферментемия**.

В группу плазмспецифичных ферментов входят **лецитин: холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ)**, осуществляющая эстерификацию свободного холестерина преимущественно в липопротеинах высокой плотности, **постгепариновая (печеночная) липопротеидлипаза**, гидролизующая триглицериды, входящие в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, **холинэстераза**, разрушающая ацетилхолин, **лизоцим**, обеспечивающий бактерицидные свойства крови в результате гидролиза β -1, 4-гликозидных связей между N-ацетилглюкозамином и N-ацетилмурановой кислотой гликопротеинов бактериальных стенок, **белковые факторы систем свертывания крови, фибринолиза и кининогенеза** (тромбин, плазмин, кининоген и др.), относящиеся к группе протеаз тесно связанных с трипсиновой и антитрипсиновой активностью плазмы крови, **ренин** — плазмспецифичный фермент, синтезируемый юктагломерулярными клетками почек и участвующий в регуляции кровяного давления, а также целый ряд других ферментов. Диагностическое значение определения активности плазмспецифичных ферментов, как уже указывалось, невелико. Снижение их активности указывает на повреждение продуцирующего эти ферменты органа — чаще всего печени и имеет самостоятельное патогенетическое значение для развития того или иного патологического процесса.

Значительно больший клинический интерес представляет измерение в плазме крови активности органоспецифичных ферментов с целью топической диагностики, т. е. для решения вопроса — какой орган и в какой степени поврежден. Каждый орган имеет характерный для него набор ферментов, которые при развитии в этом органе патологического процесса выходят в кровь. Начальные стадии повреждений, на которых целостность клеток еще не нарушена, но прони-

цаемость клеточных мембран уже увеличилась, сопровождаются выходом в кровь растворимых ферментов цитозоля (альдолаза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гексокиназа, пируваткиназа и др.). При более глубоких повреждениях, когда происходит разрушение клеток вплоть до некроза, в плазме крови появляются ферменты, связанные с клеточными органеллами — митохондриями, лизосомами, эндоплазматическим ретикулумом (цитохромоксидаза, кислая фосфатаза, глюкуронидазы, лизоцим, глюкозо-6-фосфатаза и др.). Скорость выхода ферментов из клеток и следовательно степень гиперферментемии, в целом, тем выше, чем обширнее очаг повреждения и чем богаче клетки данным ферментом, однако строгой пропорциональности может и не быть.

Некоторые органоспецифичные ферменты (или изоферменты — ферменты, катализирующие одну и ту же реакцию, но различающиеся строением) высокоспецифичны для того или иного органа, и их повышенная активность в плазме крови часто позволяет по одному этому признаку сделать правильное заключение о том, какой орган поврежден. Например, повышение в плазме крови активности аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, изоферментов лактатдегидрогеназы ЛДГ₁ и ЛДГ₂ позволяет с уверенностью утверждать об инфаркте миокарда и других повреждениях сердечной мышцы. Увеличение в крови аланинаминотрансферазы, аланинаминопептидазы, лейцинаминопептидазы, изоформы лактатдегидрогеназы ЛДГ₅, глутаматдегидрогеназы характерно для заболеваний паренхимы печени. Для поражения костного скелета характерно увеличение в крови активности щелочной фосфатазы (впрочем активность этого фермента в крови увеличена также при холангитах), почек — сукунтатдегидрогеназы, глицинаминотрансферазы, лизоцима, урскиназы, поджелудочной железы — трипсина, кининогена, эластазы, дезоксирибонуклеазы I, α -амилазы, липазы, фосфолипазы А₂. Другие ферменты менее специфичны, поскольку присутствуют в различных органах и тканях. В этом случае диагностически информативной оказывается комбинация из нескольких ферментов.

Ниже будут рассмотрены некоторые типичные ферменты, определение которых в крови в целях диагностики получило наибольшее распространение в клинике.

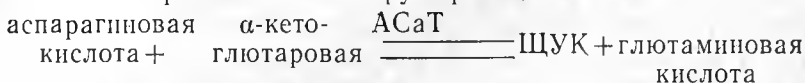
Аминотрансферазы

Аминотрансферазы (трансаминазы) — ферменты, катализирующие межмолекулярный перенос аминогруппы между амино- и кетокислотами, были открыты в 1937 году советскими учеными А. Е. Браунштейном и М. Т. Крицман. Изучен механизм их действия и роль витамина В₆ как кофермента трансаминаз. Поэтому трансаминазы называют «фосфопиридоксальевыми» ферментами.

Аминотрансферазы играют центральную роль в обмене белков. Окислительное дезаминирование аминокислот в животном организме осуществляется опосредованно через глутаминовую кислоту. Сначала аминокислоты вступают в реакцию переаминирования с α -кетоглутаровой кислотой. Образующаяся глутаминовая кислота дезаминируется глутаматдегидрогеназой с освобождением свободного аммиака и α -кетоглутарата. Обратимость описанных реакций обеспечивает возможность синтеза аминокислот из аммиака и кетокислот путем непрямого аминирования последних.

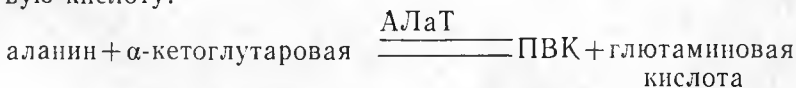
В организме человека наибольшее значение имеют две аминотрансферазы: аспартатаминотрансфераза (АСаТ или АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛаТ или АЛТ). Интегральную роль в механизме действия трансаминаз играют дикарбоновые аминокислоты: аспарагиновая и глутаминовая кислоты.

АСаТ обратимо катализирует реакцию:



АСаТ широко распространена в органах и тканях человека. Наибольшая активность АСаТ обнаружена в миокарде, затем в порядке убывания в печени, скелетных мышцах, головном мозге, почках. Активность АСаТ в миокарде в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови.

АЛаТ переносит аминогруппу с аланина на кетоглутаровую кислоту:



Наибольшая активность АЛаТ обнаружена в печени. Среди других органов убывает в последовательности: поджелудочная железа, сердце, скелетные мышцы. Активность АЛаТ в печени в несколько тысяч раз выше, чем в крови.

В последние годы появились новые названия аминотрансфераз, взятые из международной литературы. Так, аспаратаминотрансферазу называют по катализируемой ею обратной реакции глутамат: оксалоацетаттрансферазой (ГОТ), а аланин — аминотрансферазу глутамат: пируваттрансферазой (ГПТ).

Избирательная тканевая локализация позволяет считать трансаминазы маркерными ферментами: АСаТ для миокарда, АЛаТ для печени.

Активность тканевых ферментов в крови повышается при повреждении ткани, за счет гибели и разрушения клеток и выхода ферментного белка в общий кровоток. При инфаркте миокарда в крови увеличивается активность АСаТ, при болезнях печени — АЛаТ. Это имеет дифференциально-диагностическое значение. Активность ферментов в сыворотке крови измеряют с целью дифференциальной диагностики и в частности при неотложных состояниях.

При инфаркте миокарда активность АСаТ в крови увеличивается в 2—20 раз. Иногда гиперферментемия предшествует появлению типичных признаков инфаркта на электрокардиограммах. Существует корреляция между величиной активности АСаТ в крови и размерами очага инфаркта. Показатель имеет прогностическое значение: если на 4-й день болезни активность АСаТ в крови не снижается — это плохой прогноз. 4-х кратное повышение АСаТ — предвестник смертельного исхода. При стенокардии АСаТ остается в норме и в сомнительных случаях можно исключить инфаркт.

При заболеваниях печени в крови возрастает активность АЛаТ. Особенно резко повышается АЛаТ при инфекционном гепатите — даже в инкубационном периоде и при безжелтушных формах болезни Боткина. Механические желтухи не сопровождаются высокой аминотрансферазной активностью в крови. Умеренное повышение АЛаТ в сыворотке крови характерно и для инфаркта миокарда. Поэтому диагностически ценным тестом является одновременное определение 2-х аминотрансфераз в крови и расчет коэффициента де Ритиса — АСаТ/АЛаТ. В норме АСаТ/АЛаТ = $1,33 \pm 0,40$. При инфекционном гепатите АСаТ/АЛаТ снижается, при инфаркте — резко возрастает.

Активность АСаТ повышена в плазме крови новорожденных, что может быть обусловлено повышенной проницаемостью клеточных мембран. По мере уменьшения проницаемости активность фермента в крови нормализуется. Снижение

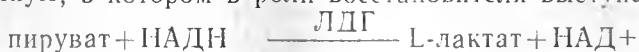
активности АСаТ в крови здорового ребенка происходит после 6 месяцев.

Для определения активности трансаминаз в сыворотке крови используются простые колориметрические методы с помощью готовых наборов реактивов, выпускаемых отечественным предприятием «Союзреактив» и зарубежными фирмами: «Ренал» (Венгрия), «Фермогност» (ГДР) и др.

Активность трансаминаз в сыворотке крови в норме составляет 28—224 нмоль/с·л.

Лактатдегидрогеназа

Лактатдегидрогеназа (L — лактат: НАД+ — оксидоредуктаза, ЛДГ) — фермент углеводного обмена, катализирующий заключительную реакцию анаэробного гликолиза — обратимое восстановление пировиноградной кислоты в молочную, в котором в роли восстановителя выступает НАДН:



Равновесие в реакции смещается в зависимости от концентраций в клетке лактата и пирувата, а также соотношения НАДН/НАД+.

Фермент широко распространен в организме человека. Встречается во всех органах и тканях, хотя и в различных количествах. Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени.

Молекула лактатдегидрогеназы представляет тетрамер, состоящий из одного или двух типов полипептидных цепей (субъединиц), обозначаемых обычно как М (от англ. muscle) и Н (от англ. heart). Лактатдегидрогеназа существует по меньшей мере в пяти различных молекулярных формах, т. е. фермент представлен пятью различными изоферментами, различающимися по первичной структуре, кинетическим свойствам и электрофоретической подвижности. Пять изоферментов ЛДГ имеют следующий полипептидный состав: ЛДГ₁—Н₄, ЛДГ₂—Н₃М, ЛДГ₃—Н₂М₂, ЛДГ₄—Н₁М₃, ЛДГ₅—М₄.

Изоферменты ЛДГ — органоспецифичные ферменты.

В тканях, в которых преобладает аэробный распад глюкозы, присутствуют преимущественно изоформы ЛДГ, построенные из Н субъединиц — Н₄ и Н₃М. Для этих изоформ — ЛДГ₁ и ЛДГ₂ характерно низкое средство к пирувату, и поэтому они не могут эффективно конкурировать за пировиноградную кислоту с пируватдегидрогеназным комплексом. В

итоге пировиноградная кислота подвергается преимущественно окислительному, декарбоксилированию и образующийся в ходе этой реакции ацетил-КоА сгорает в цикле трикарбоновых кислот.

Напротив, в тканях, где доминирует анаэробный гликолиз, присутствуют, главным образом, изоферменты с высоким сродством к пирувату, построенные из M субъединиц — M_4 и M_3N . В этих тканях пируват утилизируется преимущественно в лактатдегидрогеназной реакции.

В миокарде главной изоформой ЛДГ является ЛДГ₁, в эритроцитах и почках — ЛДГ₁ и ЛДГ₂, плазме крови здоровых людей — ЛДГ₂, легких, селезенке и надпочечниках — ЛДГ₃, скелетных мышцах — ЛДГ₅, ЛДГ₄ и ЛДГ₃, печени — ЛДГ₅. В зависимости от снабжения ткани кислородом соотношение изоформ ЛДГ в этой ткани может изменяться. Так в условиях гипоксии в тканях увеличивается доля изоформ с M субъединицами.

Органическая специфичность изоферментов ЛДГ позволяет использовать определение изоферментов ЛДГ в сыворотке крови с целью топической диагностики. В зависимости от того, какой орган поврежден, в крови возрастает активность того или иного изофермента.

Обычно в сыворотке крови здоровых людей методом электрофореза обнаруживаются все 5 изоферментов ЛДГ, активность которых распределяется следующим образом: ЛДГ₂ > ЛДГ₁ > ЛДГ₃ > ЛДГ₄ > ЛДГ₅.

У больных острым инфарктом миокарда в сыворотке крови резко повышается активность ЛДГ₁ и ЛДГ₂, причем активность ЛДГ₁ становится равной ЛДГ₂, или даже превышает ее. Эти изменения имеют большое значение в поздней диагностике инфаркта миокарда и могут быть использованы в целях дифференциальной диагностики.

При паренхиматозных повреждениях ткани печени (инфекционный гепатит) в сыворотке крови резко возрастают изоформы ЛДГ₅ и ЛДГ₄. Аналогичные изменения изоферментного спектра ЛДГ сыворотки крови характерны для цирроза печени и в меньшей степени выявляются при калькулезном холецистите и обтурационной желтухе.

У больных прогрессирующей мышечной дистрофией (миопатией) в сыворотке крови возрастают ЛДГ₁, ЛДГ₂ и ЛДГ₃, что кажется неожиданным, поскольку в скелетных мышцах главными формами являются ЛДГ₅ и ЛДГ₄. Однако при этом заболевании изменяется изоферментный спектр ЛДГ

в мышечной ткани и главными формами в мышцах становятся ЛДГ₃, ЛДГ₂ и ЛДГ₁.

Для острого лейкоза характерно увеличение в сыворотке крови ЛДГ₂ и ЛДГ₃. Реже отмечается увеличение только одной из этих фракций.

При патологических процессах в легких (острая очаговая и крупозная пневмония, обострение хронической пневмонии и др.) происходит выход в кровь из легочной ткани изоформы ЛДГ₃ и увеличение ее в изоферментном спектре ЛДГ сыворотки крови. Если заболевания легких сопровождаются выраженной гипоксией, в сыворотке крови могут возрастать изоформы ЛДГ₄ и ЛДГ₅, отражая перестройку метаболизма на анаэробный тип.

Проведение электрофоретического разделения изоферментов ЛДГ в сыворотке крови доступно не для всех клинико-биохимических лабораторий. Промышленностью выпускаются тесты для неэлектрофоретического экспресс-анализа изоферментов ЛДГ в сыворотке крови, позволяющие определять только «сердечную» и «печеночную» формы, но и этого часто вполне достаточно для диагностических целей.

Определенный диагностический интерес представляет и определение суммарной лактатдегидрогеназной активности в сыворотке крови.

Увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови выявляется уже через несколько часов после начала острого инфаркта миокарда, через 1,5—2 суток активность фермента достигает максимума, нередко в 15—20 раз превышая нормальную величину, и возвращается к норме на 10—12 суток от начала заболевания. Активность ЛДГ в сыворотке крови при инфаркте миокарда остается повышенной дольше других ферментов, но степень возрастания активности не позволяет с уверенностью судить о размерах очага поражения и тем более прогнозировать исход заболевания.

У больных стенокардией активность ЛДГ в крови не изменяется, что позволяет применять ЛДГ-тест как надежный критерий для исключения инфаркта миокарда в пределах 2—3 суток после сердечного приступа.

Активность ЛДГ в сыворотке крови возрастает при инфекционном гепатите, обострении хронического гепатита, прогрессирующей мышечной дистрофии, хроническом лимфогранулематозе, лейкозах, пернициозной анемии, острых и хронических нефритах, опухолях мочевыводящих путей и других заболеваниях.

В таблице 1.9 обобщены данные по изменению общей активности ЛДГ и ее изоферментного спектра при некоторых заболеваниях.

Таблица 1.9.

Общая активность и изоферментный спектр ЛДГ в сыворотке крови при некоторых заболеваниях

| Заболевание | Степень увелич. общей активности | Изоферменты ЛДГ | | | | |
|---------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | ЛДГ ₁ | ЛДГ ₂ | ЛДГ ₃ | ЛДГ ₄ | ЛДГ ₅ |
| Инфаркт миокарда | !! | + | + | | | |
| Инфаркт легких | ! | | | + | + | |
| Вирусный гепатит | ! | | | | + | + |
| Токсический гепатит | ! | | | | + | + |
| Цирроз печени | ! | | | | + | + |
| Миелолейкоз | !! | | + | + | | |
| Панкреатит | ! | | + | + | | |
| Канцероматоз (обширный) | !!! | | + | + | | |
| Мегалобластическая анемия | !!!! | | | | + | + |

Примечание: (+) — увеличение активности данной фракции.

Активность ЛДГ в сыворотке крови новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Максимальная активность фермента в крови отмечается на 2—4-й день жизни. У недоношенных новорожденных активность ЛДГ не отличается от таковой у доношенных детей.

Для детей с физиологической желтухой характерна повышенная активность ЛДГ в сыворотке крови по отношению к детям без желтухи. Наибольшее возрастание активности фермента встречается при гемолитической болезни новорожденных. Значительное повышение ЛДГ в плазме крови из пуповины при рождении ребенка следует считать одним из ранних и достоверных признаков гемолитической болезни новорожденных.

Активность ЛДГ в крови можно использовать для дифференциальной диагностики желтух гемолитического и печеноч-

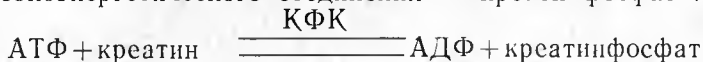
ного происхождения — при последних она не изменена.

Для определения суммарной активности в сыворотке крови унифицированным является колориметрический метод, основанный на окислении лактата в пируват и последующем определении пирувата по реакции с 2,4-денитрофенилгидразином. Стандартные наборы реактивов выпускаются фирмами «Лакхема» (ЧССР) и «Бёрингер» (ФРГ).

Активность ЛДГ в сыворотке крови здоровых людей составляет 1800—3200 нмоль/с·л.

Креатинкиназа

Креатинкиназа (АТФ: креатин-фосфотрансфераза, креатинфосфокиназа, КФК) — фермент, относящийся к фосфотрансферазам; катализирует реакцию обратимого переноса фосфорильного остатка с АТФ на креатин с образованием высокоэнергетического соединения — креатинфосфата:



Креатинкиназа — единственный фермент, катализирующий образование и распад креатинфосфата, играет важную роль в поддержании соотношения АТФ/АДФ в клетке, оказывая тем самым влияние на реакции гликолиза, дыхания и окислительного фосфорилирования.

Фермент присутствует в различных тканях организма в цитоплазме клеток. Высокая активность КФК и высокое содержание креатинфосфата обнаружены в мышечной и нервной ткани, в которых значительная часть энергии, выделяющейся в ходе окислительного метаболизма, запасается и переносится между отдельными клеточными отсеками в форме креатинфосфата. Среди различных типов мышц активность креатинкиназы распределяется следующим образом: поперечнополосатые мышцы > сердечные мышцы > мышцы беременной матки > мышцы матки > гладкие мышцы. В разных отделах мозга и сердца активность фермента неодинакова. В сыворотке крови здорового человека определяется следовая активность креатинкиназы. В эритроцитах фермент практически отсутствует.

Креатинкиназа представлена несколькими изоферментами, обладающими тканевой специфичностью. Молекула фермента собирается из двух типов полипептидных цепей: М (от англ. muscle) и В (от англ. brain), образующих три типа изоферментов — I тип (ВВ), II тип (МВ) и III тип (ММ). Изофер-

мент ВВ присутствует преимущественно в ткани мозга, ММ специфичен для скелетной мускулатуры. В миокарде преобладает изоформа ММ, а также присутствует МВ. Изоформы КФК различаются по электрофоретической подвижности и антигенным свойствам.

Относительно недавно обнаружены изоферменты КФК, связанные с мембранами внутриклеточных органелл — митохондрий, саркоплазматического ретикулула, ядер. В сердечной мышце на долю митохондриальной креатинкиназы приходится до 40% от общей активности в миокарде. Митохондриальная форма КФК исключительно важна для энергетического метаболизма миокарда, поскольку она переносит высокоэнергетический фосфорильный остаток с образующегося в митохондриях АТФ на креатин. Продукт реакции — креатинфосфат вместе с митохондриальной и цитоплазматической формами креатинкиназы представляют единую систему транспорта высокоэнергетического фосфата из митохондрий к миофибриллам и другим местам утилизации энергии в сердечной мышце.

Повышение активности креатинкиназы в сыворотке крови является наиболее информативным тестом в эизимодиагностике инфаркта миокарда, и определение активности КФК в крови получило широкое распространение в клинике для диагностики этого заболевания.

У больных острым инфарктом миокарда активность КФК в сыворотке крови возрастает уже через 3—4 часа после начала заболевания, а максимальная активность фермента отмечается к концу первых суток, в 5—20 раз превышая нормальные величины (рис. 1.8). В сыворотке крови увеличивается активность ММ и МВ изоферментов креатинкиназы. На 2—3 суток после начала заболевания активность фермента в крови возвращается к нормальным величинам.

Значительное повышение активности КФК в сыворотке крови отмечается при повреждении скелетной мускулатуры. В частности, у больных прогрессирующей мышечной дистрофией активность КФК в крови может возрастать в 50 и более раз. При этом в мышцах появляются МВ и ВВ изоформы, отсутствующие у здоровых людей. У больных с нейрогенными дистрофиями (мозгостения, нейральная мышечная атрофия, атаксия Фрейдриха) увеличение активности КФК в крови выражено в меньшей степени.

Поскольку активность креатинкиназы ингибируется тироксином, то при гипотиреозе возможно умеренное повышение

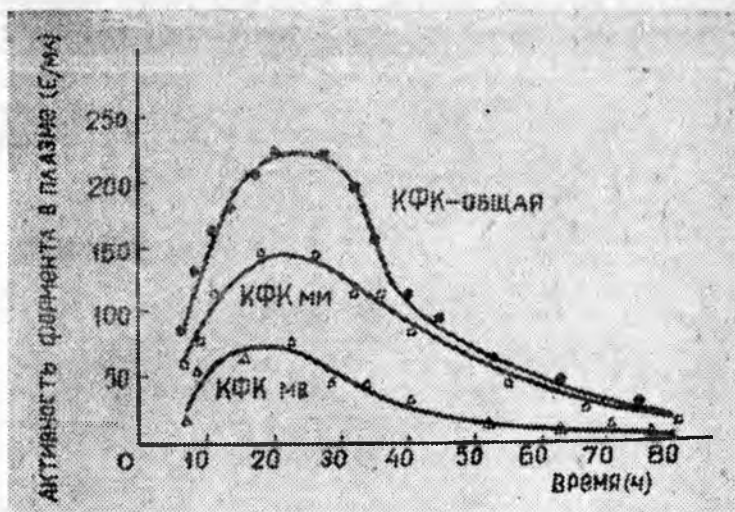


Рис. 1.8. Активность креатинкиназы и ее изоферментов в сыворотке крови при остром инфаркте миокарда.

КФК в сыворотке крови.

Различные заболевания центральной нервной системы — шизофрения, маниакально-депрессивный синдром, синдромы, вызываемые психотропными средствами, и др. сопровождаются возрастанием в крови активности креатинкиназы.

Изменения активности КФК в крови нередко сопутствуют различным оперативным вмешательствам, причем способ и продолжительность анестезии сказываются на послеоперационном уровне активности.

При всех вышеперечисленных заболеваниях в крови изменяется активность и других ферментов — аминотрансфераз, альдолазы, изоферментов лактатдегидрогеназы, тем не менее, изменения активности креатинкиназы являются наиболее специфичными.

В клиничко-диагностических лабораториях для определения активности КФК в сыворотке крови получил распространение колориметрический метод Мюллера—Волленберге-ра—Ковариковой. Креатинфосфат, образующийся в прямой реакции фосфорилирования креатина, определяют после кислотного гидролиза по неорганическому фосфату колоримет-

рически. При течении реакции в обратном направлении образующийся креатин определяют колориметрически по реакции с α -нафтолом и диацетилом по методу Эннора-Розенберга.

Более совершенным является спектрофотометрический метод измерения активности КФК, основанный на сопряжении креатинфосфокиназной реакции с гексокиназной и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакциями и спектральной регистрации активности КФК по убыли НАДФ+.

Изоферменты КФК определяют электрофоретическим и иммунохимическим методами.

В сыворотке крови здоровых людей активность креатинкиназы не превышает 2000 нмоль/с·л, а изоформы МВ — 500 нмоль/с·л.

Гаммаглутамилтранспептидаза

γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) катализирует перенос γ -глутамильного остатка с γ -глутамилпептидов на аминокислоты или пептиды с образованием новых γ -глутамилпептидов:

γ -глутамил—пептид₁ + пептид₂ = пептид₁ + γ -глутамил—пептид₂

Самая высокая активность ГГТП обнаружена в почках, где фермент локализуется в щеточной каемке извитых канальцев первого рода; в клубочках и собирательных трубочках активность ГГТП не выявляется.

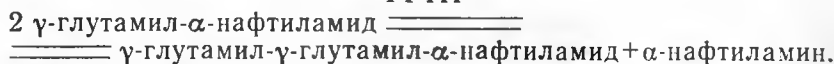
Если активность фермента в почках принять за 100%, то в поджелудочной железе она составит 68%, в печени 4% и в селезенке — 1,5%. Фермент обнаруживается в сыворотке крови, моче и желчи.

ГГТП сыворотки крови имеет преимущественно печеночное происхождение. Изменения активности ГГТП в крови отмечаются, прежде всего, при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Резкое увеличение активности фермента в крови характерно для механической желтухи, вызванной новообразованием, холангита. Умеренное повышение активности ГГТП в сыворотке крови отмечается у больных эпидемическим гепатитом, хроническим гепатитом, а также при сердечно-сосудистой недостаточности. В меньшей степени на активности фермента в крови отражаются заболевания почек.

У больных инфарктом миокарда активность ГГТП в сы-

воротке крови нарастает постепенно в отличие от других ферментных тестов, используемых в энзимодиагностике инфаркта миокарда. Наибольшая активность отмечается в конце третьей недели с начала заболевания, а затем медленно снижается, достигая значений, близких к нормальным, к концу шестой недели. Изменения активности ГГТП в крови при инфаркте миокарда выражены в большей степени по сравнению с другими пептидазами — лейцинаминопептидазой, глицинаминопептидазой. Максимум повышения активности ГГТП в сыворотке крови совпадает с наибольшим напряжением репаративных процессов в некротическом очаге миокарда и поэтому ГГТП, как и указанные выше пептидазы, рассматривают как «ферменты репарации». Имеются данные, согласно которым нарастание в крови активности этих ферментов отражает репаративные процессы не только в миокарде, но и в других органах и тканях.

Измерение активности ГГТП в сыворотке крови основано на использовании в качестве субстрата γ -глутамил- α -нафтиламида. Последний выполняет одновременно и роль акцептора γ -глутамильных остатков:



Количество освобожденного α -нафтиламина является мерой активности фермента. В качестве акцептора γ -метильных остатков иногда используется также дипептид глицил-глицин.

Нормальные величины активности фермента в сыворотке крови составляют у мужчин 160—1760 нмоль/с·л, у женщин — 100—1100 нмоль/с·л.

Протеиназы и антипротеиназы

Протеиназами (протеазами, пептидазами, протеолитическими ферментами) называют ферменты, осуществляющие гидролиз пептидных связей в молекулах белков и пептидов.

По механизму действия протеиназы разделяются на эндопептидазы и экзопептидазы. Первые гидролизуют пептидные связи, расположенные внутри полипептидной цепи, а вторые отщепляют концевые аминокислотные остатки. Экзопептидазы, отщепляющие аминокислотные остатки со свободной COOH -группой у α -углеродного атома (С-конец полипептидной цепи), называют карбоксипептидазы. Экзопеп-

тидазы, которые отщепляют остатки аминокислот со свободными NH_2 группами у α -углеродного атома (N — конец цепи) относят к аминопептидазам.

По химической природе активного центра выделяют 4 класса пептидаз: сериновые, тиоловые, карбоксильные и металлопротеиназы. Принадлежность к тому или иному классу в значительной мере определяет механизм и специфичность протеиназ.

Для протеиназ характерна известная специфичность действия. Так, пепсин гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными группами ароматических аминокислот (фениланин, триптофан, тирозин), трипсин расщепляет связи, в образовании которых участвуют карбоксилы основных аминокислот (лизин, аргинин), катепсин Д активен по отношению к пептидным связям, образованным гидрофобными аминокислотами (валин, лейцин, изолейцин и др.) и т. д.

К важнейшим протеиназам организма человека относятся протеолитические ферменты желудочно-кишечного тракта: пепсин, гастрин, трипсин, химотрипсин, эластаза, энтеропептидаза, карбоксипептидазы А и В, аминопептидазы, дипептидазы, попадающие в просвет желудочно-кишечного тракта в составе желудочного, панкреатического и кишечного соков и участвующие в переваривании пищевых белков.

В тканях присутствуют внутриклеточные протеиназы — катепсины, локализованные в лизосомах. Катепсины осуществляют внутриклеточный распад тканевых белков и выполняют важную регуляторную роль, участвуя в образовании и инактивации ферментов, гормонов, биологически активных белков и пептидов. Оптимум действия катепсинов лежит в области кислых значений рН. В зависимости от химической природы и механизма действия катепсины разделяют на несколько групп, обозначаемых буквами латинского алфавита.

При ряде физиологических и патологических состояний мембраны лизосом разрушаются, катепсины выходят в цитозоль и осуществляют самопереваривание клеток. В результате развивается локальное повышение протеолитической активности тканей. Катепсины участвуют в патогенезе аутоаллергических заболеваний, возможно образуя аутоантигены, например, при энцефаломиелите. Лизируя некоторые бактерии и расщепляя захваченные в процессе фагоцитоза чужеродные элементы, катепсины принимают участие в антибактериальной защите организма.

Ряд протеиназ присутствует в сыворотке крови, где выполняет роль факторов свертывания крови, фибринолиза, кининовой системы и системы комплемента.

Многие протеиназы первоначально образуются в неактивной форме — в виде проферментов, которые в последующем активируются зачастую по типу ограниченного протеолиза — отщепления участка полипептидной цепи, ингибирующего активность фермента. Активность катепсинов поддерживается в латентном состоянии благодаря стерической изоляции их от содержимого клетки лизосомальной мембраной, что предотвращает расщепление внутриклеточных белков. Наконец, в сыворотке крови, многих клетках и тканях присутствуют ингибиторы протеиназ—антипротеазы.

Сыворотка крови человека обладает мощным антипротеазным действием, достаточным для ингибирования 2—2,5 г кристаллического трипсина — 1 мл сыворотки ингибирует 1 мг трипсина.

Интерес к природным ингибиторам протеиназ резко возрос в последние десятилетия в связи с выяснением разнообразных и важных функций, которые ингибиторы протеиназ выполняют в организме как регуляторы таких сложных и взаимосвязанных ферментных систем, как система свертывания крови, фибринолиза, система комплемента и кининовая система, а также как противовоспалительные и антибактериальные факторы.

Общая антитриптическая активность сыворотки крови определяется присутствием в ней по меньшей мере четырех ингибиторов трипсина: α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, интер- α -ингибитора трипсина и термо-кислото-стабильного ингибитора трипсина. По химической природе все ингибиторы протеиназ являются гликопротеинами. Содержание углеводов в них достигает 25—35%. В основе ингибирующего действия антипротеаз лежит образование устойчивых комплексов с ферментами, в составе которых фермент утрачивает активность.

Более 90% антитриптической активности приходится на долю α_1 -антитрипсина и, таким образом, по антитриптической активности можно судить о содержании α_1 -антитрипсина в крови. α_1 -антитрипсин оказывает ингибирующее действие на активность трипсина, химотрипсина, плазмина, калликреина, эластазы. Наибольшей ингибирующей активностью α_1 -антитрипсин обладает по отношению к трипсину и химотрипсину. α_1 -антитрипсин синтезируется клетками пече-

ни и содержится в сыворотке крови, бронхиальном и назальном секрете, спинномозговой жидкости и дуоденальном содержимом.

На электрофореграмме белков сыворотки крови α_1 -анти трипсин располагается во фракции α_1 -глобулинов. Содержание α_1 -антитрипсина в сыворотке крови составляет 2,0—4,0 г/л. Полупериод жизни α_1 -антитрипсина составляет от 3 до 6 дней.

Физиологическая роль α_1 -антитрипсина заключается в защите организма от действия протеолитических ферментов эндогенного и экзогенного происхождения: протеиназ крови, тканей, бактерий и грибков. α_1 -антитрипсин ингибирует протениазы бактерий, полиморфноядерных гранулоцитов, альвеолярных макрофагов.

α_2 -макроглобулин — второй по значимости компонент антипротениазной системы крови. На его долю приходится 10% всей антипротениазной активности сыворотки крови. При электрофорезе белков сыворотки крови α_2 -макроглобулин мигрирует в составе α_2 -глобулинов. Его содержание в сыворотке крови составляет 1,5—4,2 г/л. α_2 -макроглобулин осуществляет регуляцию свертывающей, фибринолитической и калликриновой систем крови. В то же время, комплекс α_2 -макроглобулина с трипсином не чувствителен к ингибирующему действию α_1 -антитрипсина. α_2 -макроглобулин обладает уникальным свойством превращать протеиназы в пептидазы, способные гидролизовать низкомолекулярные пептиды, обладающие токсическим действием, и тем самым защищать организм от бактериальной инфекции.

В процессе частичного протеолиза, содержащегося в плазме крови интер- α -ингибитора трипсина, образуются низкомолекулярные термо- и кислотостабильные ингибиторы трипсина, на долю которых приходится 80% антитриптической активности бронхиального секрета.

Специфичным ингибитором химотрипсина является α_1 -антихимотрипсин, входящий во фракцию α_1 -глобулинов сыворотки крови. Содержание его в сыворотке составляет 0,14—0,35 г/л.

Антитромбин III — основной ингибитор тромбина, ответственный приблизительно за 75% антитромбиновой активности плазмы крови. Подобно α_2 -макроглобулину ингибирует свертывание крови. Быстро соединяется с трипсином и плазмином, лишая их протеолитической активности. Содержание антитромбина III в плазме крови составляет 0,33—0,44 г/л.

Количество этого ингибитора снижается при заболеваниях печени.

Повышение активности протенназ в сыворотке крови имеет значение при диагностике и лечении заболеваний, связанных с разрушением клеток и выходом в кровь содержимого лизосом.

Ярким примером подобного заболевания является острый панкреатит. Массивный распад ткани поджелудочной железы сопровождается выходом в кровь и увеличением содержания в сыворотке крови трипсина, в физиологических условиях секретируемого железой в двенадцатиперстную кишку. Поскольку одновременно снижается активность α_2 -макроглобулина сыворотки крови, увеличение в крови трипсина становится опасным вследствие активации протеолиза, повреждения клеток и белков сыворотки крови, активации свертывающей, фибринолитической и кининовой систем и требуют назначения лекарственных средств — ингибиторов протеаз (трасилол, контрикал). Наряду с трипсином в сыворотке крови больных острым панкреатитом увеличивается активность амилазы и липазы. Активность ферментов в крови возрастает пропорционально размерам очага поражения и, следовательно, тяжести заболевания. Возрастание активности этих ферментов в сыворотке крови характерно и для обострения хронического панкреатита.

У больных инфарктом миокарда в сыворотке крови увеличивается активность лизосомальной протеазы — катепсина Д. Степень повышения активности зависит от глубины и распространенности некроза сердечной мышцы. Наиболее высокие величины активности катепсина Д отмечаются у больных трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, отеком легких, аневризмой сердца. В этой группе больных максимальное повышение активности (в 2—3 раза по сравнению со здоровыми людьми) наблюдается на 2—3-й день болезни. При непроникающем крупноочаговом инфаркте миокарда восстановление нормального уровня катепсина Д наступает через 1—2 недели, а при трансмуральном — через 2—3 недели. Диагностическая значимость определения активности катепсина Д при инфаркте миокарда уступает определению активности креатинкиназы и аспартатаминотрансферазы.

Увеличение активности протенназ в сыворотке крови сопутствует ревматизму и другим коллагенозам, многим острым воспалительным заболеваниям, инфекционным болез-

ням, массивным хирургическим вмешательствам, ожоговой болезни и радиационным поражениям.

Во всех вышеуказанных случаях, связанных с деструкцией тканей, в сыворотке крови возрастает и активность антипротеиназ. Исключение составляют хронические неспецифические заболевания легких, бронхиальная астма, ожоговая болезнь, при которых антитриптическая активность сыворотки крови снижается.

У больных ожоговой болезнью степень снижения антитриптической активности и повышения протеолитической активности пропорциональны площади термического поражения. Однако, при переходе ожоговой болезни в стадию токсемии, когда явления тканевого распада достигают значительных размеров, антитриптическая активность сыворотки крови возрастает, что можно рассматривать как диагностический тест на вступление болезни в стадию токсемии.

У больных острым панкреатитом в крови снижается активность α_2 -макроглобулина, но активность α_1 -антитрипсина нарастает пропорционально тяжести заболевания.

Значительное возрастание антитриптической активности в сыворотке крови характерно для больных со злокачественными новообразованиями, по-видимому, как приспособительная реакция на активацию протеолитических ферментов опухоли.

Установлено значительное повышение α_1 -макроглобулина у больных нефрозом, особенно при резкой протеинурии.

Наследственная недостаточность α_1 -антитрипсина часто сопровождается неспецифическими заболеваниями легких у взрослых и циррозом печени у детей и юношей. Принято считать, что циркулирующий в крови α_1 -антитрипсин обеспечивает защиту печени и легких от действия протеаз и недостаток его приводит к развитию заболеваний этих органов. Предложена следующая схема развития патологии:

Недостаток α_1 -антитрипсина

| | | | |
|----------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| Неонатальный гепатит | Юношеский цирроз печени | У взрослых цирроз печени, гломерулонефрит, некротический ангилит | Гепатоцеллюлярная карцинома |
|----------------------|-------------------------|--|-----------------------------|

У новорожденных, страдающих респираторным синдромом, в сыворотке крови резко снижено содержание α_1 -анти-

трипсина, причем самые низкие концентрации ингибитора встречаются у детей с наиболее тяжелыми формами легочной патологии.

В настоящее время накоплены многочисленные данные о практическом значении определения уровня ингибиторов протеиназ в сыворотке крови в качестве объективных критериев характеристики прогноза различных заболеваний и эффективности проводимой терапии.

Для определения активности трипсина в сыворотке крови в клинико-диагностических лабораториях может быть использован метод Кунитца, основанный на гидролизе трипсином белка казеина с последующим осаждением белков и определением в безбелковой надосадке содержания тирозина. Более совершенен метод Эрлангера, в основе которого лежит контролируемый спектрофотометрически гидролиз трипсином синтетического *p*-нитроанилида, *N*-бензоил Д, *L*-аргинина (БАПНА). В качестве субстрата могут быть использованы эфиры *N*-замещенного *L*-аргинина, например, БАЭЭ — этиловый эфир *N*- α -бензоил-*L*-аргинина.

Для определения антитриптической активности сыворотки крови и ее основных компонентов в клинике используются энзиматические методы, основанные на спектрофотометрическом измерении ингибирующего влияния сыворотки крови на гидролиз трипсином синтетических субстратов — БАПНА, БАЭЭ и др.

Об активности α_1 -антитрипсина можно судить по общей антитриптической активности сыворотки, определяемой с использованием в качестве субстратов трипсина БАПНА или БАЭЭ, т. к. на долю этого ингибитора приходится 90% общей антитриптической активности сыворотки крови, а антитриптическая активность α_2 -макроглобулина в этих условиях практически не изменяется.

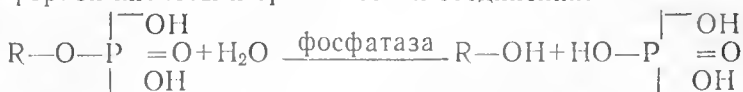
Раздельное энзимопатическое определение активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина основано на различном механизме их взаимодействия с трипсином и комплекса трипсин-ингибитор с субстратом. Трипсин в комплексе с α_1 -антитрипсином не гидролизует БАПНА и БАЭЭ, а в комплексе с α_2 -макроглобулином способен гидролизовать эти низкомолекулярные синтетические субстраты. Энзиматическая активность комплекса трипсин α_2 -макроглобулин не ингибируется α_1 -антитрипсином и ингибитором трипсина из бобов сои.

В хорошо оборудованных лабораториях используют имму-

похимические методы, основанные на иммунодиффузии сыворотки в агаровом геле с применением специфических антисывороток.

Фосфатазы

Фосфатазы (фосфомоноэстеразы) — ферменты, катализирующие гидролиз сложноэфирных связей в моноэфирах фосфорной кислоты и органических соединений:



Наибольшее клинико-диагностическое значение имеет определение в крови активности **щелочной фосфатазы** (фосфомоноэстеразы I, ЩФ), оптимум рН 8,6—10,1 и **кислой фосфатазы** (фосфомоноэстеразы II, КФ), оптимум рН 5,0—5,5. Щелочная фосфатаза в больших количествах присутствует в костной ткани, печени, слизистой оболочке кишечника и почках. С помощью метода энзим-электрофореза в агаровом геле щелочная фосфатаза разделяется, по меньшей мере, на 3 изофермента. Изофермент I содержит главным образом в костной ткани, а изоферменты II и III в печени. Кислая фосфатаза сосредоточена преимущественно в предстательной железе, в меньших количествах обнаруживается в эритроцитах, печени, селезенке и других органах и тканях.

Ряд авторов считает, что щелочная фосфатаза сыворотки крови происходит преимущественно из костной ткани и в меньшей степени из печени и слизистой кишечника. Отношение активности изофермента I к суммарной активности изоферментов II и III у здоровых людей варьирует в пределах 0,8—1,2.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови зависит от возраста и пола. У детей активность фермента в крови выше, чем у взрослых, что можно объяснить усиленной функцией остеобластов в детском возрасте. У мужчин активность щелочной фосфатазы на 20—30% выше, чем у женщин, однако во время беременности активность фермента в крови женщин возрастает в 2—3 раза, что может быть связано с процессом остеогенеза плода.

Определение активности щелочной фосфатазы в крови имеет диагностическое значение при заболеваниях печени и костной системы.

Активность щелочной фосфатазы резко возрастает в сы-

воротке крови при ряде заболеваний костного скелета — рахите, остеомаляции, болезни Педжета, остеосаркомах, а также при метастазах опухолей в кости. У детей, больных рахитом, увеличение активности фермента в крови в 2—4 раза выявляется в 65% случаев.

Значительное увеличение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови наблюдается у больных с механической желтухой и циррозом печени. Активность фермента возрастает не только при закупорке общего желчного прохода, но и вследствие нарушения оттока желчи при закупорке внутрипеченочных желчных путей и их воспалении, являясь ранним признаком обтурации. При механической желтухе на почве злокачественной опухоли повышение активности выражено в большей степени, чем при желтухе на почве камня. Повышение в крови активности щелочной фосфатазы может явиться единственным признаком злокачественного новообразования в печени — метастатических и первичных карцином этого органа. Для гепатитов и циррозов печени, протекающих без признаков внутрипеченочного холестаза, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови возрастает в меньшей степени.

При поражениях костного скелета активность щелочной фосфатазы в крови растет преимущественно за счет изоформы I, а при заболеваниях печени — за счет изоформ II и III. Отношение активности изоформы I к изоформам II и III, составляющее в крови здоровых людей 0,8—0,12, увеличивается при заболеваниях костной ткани и уменьшается при болезнях печени.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышается также у больных саркоидозом, туберкулезом, амилоидозом, лимфогрануломатозом, фосфат-диабетом.

Генетически обусловленная низкая активность щелочной фосфатазы в крови является причиной тяжелого наследственного заболевания, для которого характерны аномалии скелета, вызванные нарушениями процессов окостенения.

Определение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови служит важным диагностическим критерием при выявлении рака предстательной железы. У больных раком простаты без метастазов увеличение активности щелочной фосфатазы в крови обнаруживается в 25% случаев, а при метастазировании опухоли в другие органы — в 80—90% случаев. Динамика активности фермента в крови может служить критерием эффективности проводимой терапии.

Умеренное повышение активности щелочной фосфатазы в крови отмечается у больных инфарктом миокарда.

Методы измерения активности фосфатаз в сыворотке крови основаны на определении отщепляющегося в ходе ферментативного гидролиза неорганического фосфата или освобожденного органического соединения. В качестве субстратов используются β -глицерофосфат, β -нафтилфосфат, р-нитрофенилфосфат, АМФ и др. В унифицированном методе определения активности щелочной и кислой фосфатаз в сыворотке крови в качестве субстрата используется р-нитрофенилфосфат.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови здоровых людей составляет 140—360 нмоль/с·л, кислой фосфатазы до 60 нмоль/с·л.

ПИГМЕНТЫ

Пигментный обмен — совокупность сложных взаимопревращений окрашенных веществ тканей и биологических жидкостей.

Одним из важнейших пигментов животных организмов является **гем** — железосодержащий пигмент, входящий в состав физиологически активных молекул, так называемых дыхательных пигментов: гемоглобина, цитохромов, каталазы.

Вторую группу пигментов составляют предшественники гема — **порфирины**: копропорфирины выделяются кишечником, уропорфирины — с мочой, протопорфирин IX — предшественник гема.

Третья группа пигментов представлена продуктами распада гема — **желчными пигментами**: билирубином желчи, уробилином мочи, стеркобилином кала.

К четвертой группе пигментов относятся **меланины** — пигменты кожи, радужной оболочки глаз. Образуются из тирозина в пигментных клетках — меланоцитах.

Патология пигментного обмена связана как с нарушениями синтеза, так и распада пигментов.

Нарушения синтеза гема: порфирии и порфиринурии

В организме человека гем синтезируется из глицина и янтарной кислоты.

Глицин + Сукцинил-КоА

δ-аминолевулиновая кислота

порфобилиноген (монопиррол)

уропорфириноген III (тетрапиррол)

копропорфириноген III

протопорфириноген IX

протопорфирин IX

Fe^{2+}

гем

В ряде случаев могут образовываться побочные продукты, например, вместо уропорфириногена III и копропорфириногена III будут образовываться уропорфириноген I и копропорфириноген I. **Порфирии** — группа заболеваний с наследственной предрасположенностью, возникающих в результате блокирования начальных стадий синтеза гема и сопровождающихся увеличением содержания порфиринов в организме.

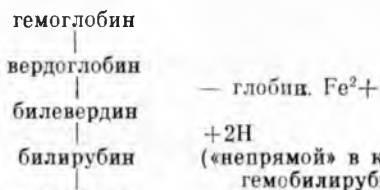
Моча больных порфириями имеет красный или розовый цвет вследствие выделения большого количества порфиринов — уропорфириногенов III и I, копропорфириногенов III и I, протопорфириногена, а также δ-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена. Выделение порфиринов с мочой, составляющее у здорового человека 150 мкг/сутки, возрастает в сотни раз. Порфирины, как правило, сопровождаются **фотодерматозами** — поражениями кожи, вызываемыми солнечными лучами. Фотодерматозы распространены в Амур-

ской области ввиду высокой солнечной радиации. При ряде порфирий у больных развивается гемолитическая анемия, увеличены селезенка и печень.

К порфириям не следует относить приобретенные заболевания и интоксикации, при которых наблюдается **порфиринурия** — повышенное выделение порфиринов с мочой. Порфиринурии возникают при нарушениях функций РЭС, печени, отравлениях свинцом, фосфором, алкоголем, при некоторых аллергических заболеваниях, авитаминозах (фолиевой, пантотеновой, никотиновой кислоты). При порфиринуриях в моче появляются копропорфирины.

Нарушения распада гема — гипербилирубинемия Последовательность распада гемоглобина

В клетках РЭС:



В клетках печени:



Гибель и разрушение эритроцитов в клетках органов РЭС приводит к освобождению гемоглобина, который сам будучи гем-содержащим пигментом крови является одним из главных источников других пигментов организма.

В молекуле гемоглобина происходит разрыв порфиринового цикла гема и образуется первый пигмент — **вердоглобин**. От вердоглобина отщепляются белок-глобин и Fe²⁺ с образованием нового пигмента — **биливердина**. Последний восстанавливается в билирубин — пигмент оранжевого цвета, поступающий в кровь.

Свободный билирубин плохо растворим в воде и циркулирует в крови в комплексе с белками. Поэтому не дает прямую реакцию Ван-ден-Берга с реактивом Эрлиха. Для опре-

деления свободного билирубина сыворотку вначале следует обработать кофеиновым реактивом. Отсюда возникло название «непрямой» билирубин. Он не проходит через почечный фильтр, токсичен.

Детоксикация свободного билирубина осуществляется в клетках печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и образования билирубинглюкуронида (рис. 1.9).

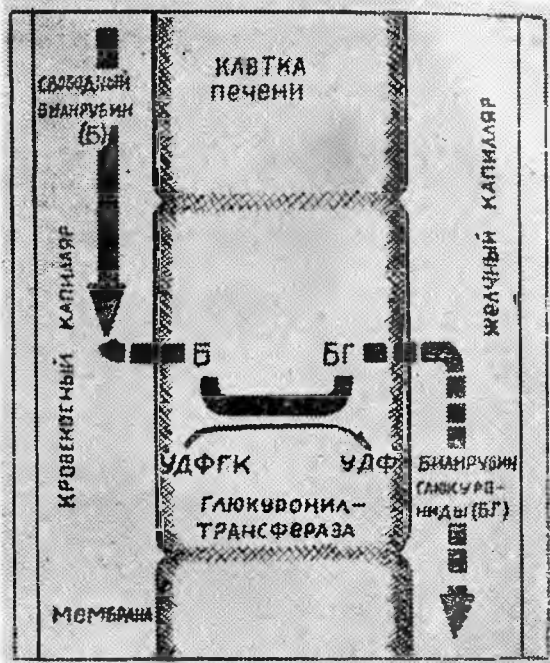


Рис. 1.9. Биосинтез глюкуроноидов билирубина в клетках печени.

В условиях нормально протекающего пигментного обмена свободный билирубин из печеночных капилляров легко проникает в гепатоциты, где с участием фермента **глюкуронилтрансферазы** при взаимодействии с активной формой глюкуроновой кислоты — **уридиндифосфоглюкуроновой кислотой** превращается в билирубинглюкуронид (моно- и ди-).

Глюкуронид билирубина хорошо растворим в воде, нетоксичный, выделяется с желчью в кишечник. С реактивом Эрлиха дает прямую реакцию без предварительной обработки кофейным реактивом и называется «прямым» билирубином. В крови содержится главным образом «непрямой» билирубин. Общее содержание билирубина до 20 мкмоль/л, «непрямого» билирубина — до 17 мкмоль/л, «прямого» билирубинглюкуронида — до 2,5 мкмоль/л.

В составе желчи билирубин поступает в кишечник, где восстанавливается в **стеркобилиноген**, часть которого в толстом кишечнике превращается в **стеркобелин** — пигмент кала. За сутки из организма выводится 50—300 мг стеркобелина.

Значительная часть стеркобилиногена из кишечника всасывается в кровь и попадает в почки, где превращается в другой пигмент — **уробилиноген**. Из последнего образуется уробилин — пигмент мочи. За сутки из организма выводится с мочой около 4 мг уробилина.

Таким образом, метаболизм пигментов крови, желчи, мочи и кала взаимосвязан.

У здорового человека непрерывно работает система пре-

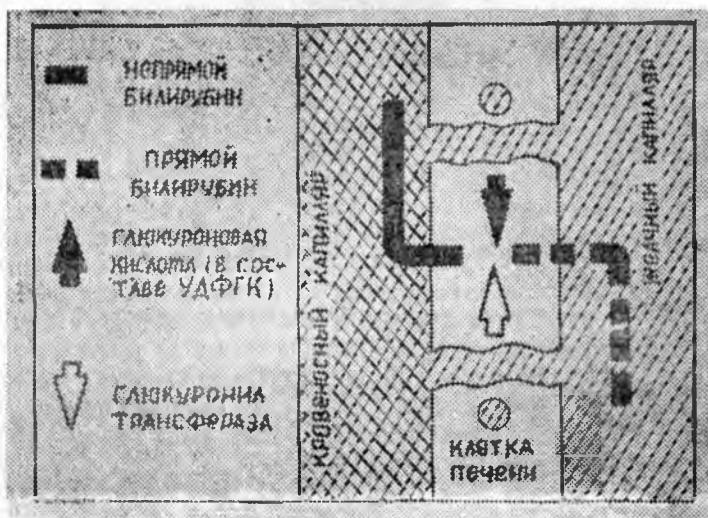


Рис. 1.10. Распределение «прямого» и «непрямого» билирубина между кровью и желчью.

вращения «непрямого» билирубина в «прямой» билирубин, поступающий в желчь. В результате последний в крови практически не определяется, а содержание «непрямого» билирубина не превышает нормальные величины (рис. 1.10).

Патология пигментного обмена непосредственно связана с нарушением функций клеток печени и может быть обусловлена 3 причинами:

- 1) нарушением поступления свободного билирубина из кровеносных капилляров в гепатоциты;
- 2) нарушением образования билирубинглюкуронида из свободного билирубина (нарушение конъюгации вследствие пониженной активности глюкуронилтрансферазы);
- 3) нарушением экскреции «прямого» билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры.

При нарушениях обмена билирубина увеличивается его содержание в сыворотке крови и развивается **гипербилирубинемия**, проявляющаяся в желтушности склер и кожи. Билирубин накапливается в ЦНС, вызывая интоксикацию. При гипербилирубинемиях меняется соотношение форм билирубина. Определение «прямого» и «непрямого» билирубина



Рис. 1.11. Развитие гипербилирубинемии при гемолитической желтухе.

имеет значение для дифференциальной диагностики гипербилирубинемий, называемых также желтухами.

Причины гипербилирубинемий:

1. Усиленный распад эритроцитов (гемолиз). Гемолитическая желтуха, надпеченочная. Сюда относится гемолитическая желтуха новорожденных. У плода много эритроцитов. После рождения наступает гемолиз, а детоксицирующая система печени развита слабо, следствием является гипербилирубинемия (до 10—14 дней ребенок «цветет»).

При гемоллизе образуется и поступает в печеночные клетки много «непрямого» билирубина, который не успевает полностью превращаться в «прямой» билирубин. Избыток билирубина остается в крови. Гипербилирубинемия за счет «непрямого» билирубина (рис. 1.11).

В моче билирубин отсутствует, резко возрастает уробилин. В кале увеличивается содержание стеркобилина.

2. Повреждение гепатоцитов при заболеваниях печени (вирусный и другие формы гепатитов, циррозы). Печеночно-клеточная желтуха. При повреждении клеток печени активность глюкуронилтрансферазы снижена, и «непрямой» били-

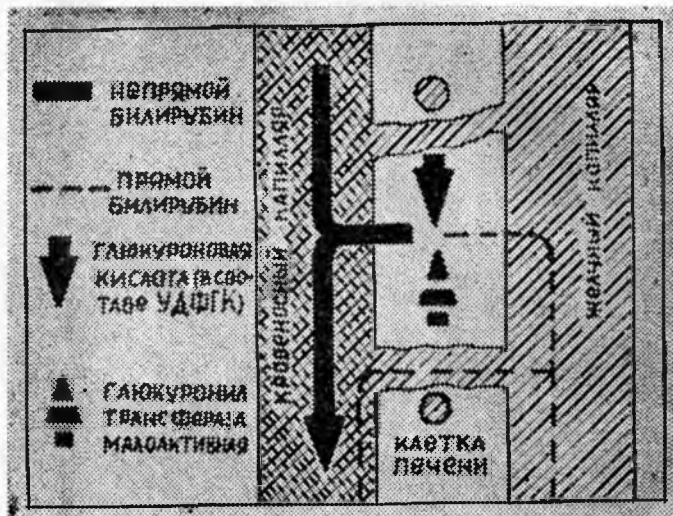


Рис. 1.12. Обмен билирубина при печеночно-клеточной желтухе.

рубин не успевает полностью превращаться в «прямой» — нарушается конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой. Вследствие увеличения проницаемости плазматических мембран из гепатоцитов в кровь переходят «непрямой» и «прямой» билирубины. Гипербилирубинемия смешанная — за счет «непрямого» и «прямого» билирубина (рис. 1.12).

В моче определяется в больших количествах билирубин, уробилин в тяжелых случаях отсутствует. Содержание стеркобилина в кале резко падает и кал обесцвечивается.

В таблице 1.10 отражены данные о содержании желчных пигментов в крови, моче и каловых массах при различных видах гипербилирубинемий.

3. Врожденная недостаточность глюконилтрансферазы. При врожденной недостаточности фермента поступающий в клетки печени «непрямой» билирубин не превращается в билирубинглюкуронид, или образование последнего резко снижено. Остающийся свободным билирубин поступает назад в кровь, поэтому вследствие данной ферментопатии развивается гипербилирубинемия за счет «непрямого» билирубина.

В моче появляется билирубин и умеренно возрастает уробилин.



Рис. 1.13. Развитие гипербилирубинемии при механической желтухе.

4. Нарушение оттока желчи при закупорке желчного протока. Механическая желтуха, подпеченочная. В результате застоя желчи идет растяжение желчных капилляров, увеличивается их проницаемость. Не имеющий оттока в желчь «прямой» билирубин поступает в кровь. Гипербилирубинемия развивается за счет «прямого» билирубина. В тяжелых случаях вследствие переполнения гепатоцитов билирубинов конъюгация его с глюкуроновой кислотой может нарушаться и в крови будет увеличиваться билирубин (рис. 1.13).

Особенности желтух у детей

У детей желтуха развивается чаще, чем у взрослых. Особенно часто возникают желтухи у новорожденных. В связи с особенностями обмена билирубина у детей, особенностями механизма развития желтух в детском возрасте различают следующие виды желтух.

1) **Конъюгационная желтуха.** Обусловлена нарушением связывания свободного билирубина с глюкуроновой кислотой вследствие недостаточной активности глюкуронилтрансферазы. В результате в крови ребенка накапливается «непрямой» билирубин при отсутствии существенного гемолиза. Печень и селезенка не увеличены. Содержание в крови эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов в пределах нормальных величин. К конъюгационной желтухе относятся физиологическая желтуха новорожденных, желтуха недоношенных, транзиторная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных, врожденная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных с ядерной желтухой (прокрашивание ядер головного мозга), конституциональная печеночная дисфункция (синдром Жильбера-Мейленграхта).

Физиологическая желтуха новорожденных развивается обычно на 3 сутки после рождения, сначала выявляется на лице, затем на туловище, конечностях, конъюнктиве и слизистых оболочках. На 4—6-й день содержание билирубина в крови достигает 140—240 мкмоль/л, после чего начинает снижаться. Желтуха исчезает в конце первой — начале второй недели. Встречается у 80% новорожденных.

У недоношенных детей желтуха встречается чаще, выражена сильнее и держится длительно. Максимум гипербилирубинемии приходится на 5—6-й день. Длительность желтухи 4—5 недель. Выраженность гипербилирубинемии зависит от степени зрелости плода и наличия осложнений беременности

Содержание некоторых пигментов в сыворотке крови, моче и кале у здоровых людей и при различных формах желтух

| Пигмент | Группа людей | Здоровые люди | Гемолитическая желтуха | Печеночно-клеточная желтуха | Механическая желтуха |
|---------|---------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | Билирубин сыворотки крови | | | | |
| | а) общий | 1,7—20,5 мкмоль/л | увеличен | увеличен | резко увеличен |
| | б) «непрямой» | 1,7—17 мкмоль/л | увеличен | увеличен | в норме или увеличен |
| | в) «прямой» | 0,9— мкмоль/л | в норме | увеличен | резко увеличен |
| 2. | Билирубин мочи | не определяется | не определяется | определяется | резко увеличен |
| 3. | Уробилин мочи | 4 мг/сутки | резко увеличен | умеренно увеличен | снижен |
| 4. | Стеркобилин кала | 50—300 мг/сутки | увеличен | в норме или снижен | резко снижен |

у матери. **Транзиторная негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных** развивается вследствие ингибиторного действия эстрогенов, присутствующих в высоких концентрациях в крови матерей, на глюкуронилтрансферазу плода. В тяжелых случаях развивается в 1—2 сутки после рождения, что может вызвать подозрение на гемолитическую болезнь новорожденных. **Врожденная негемолитическая гипербилирубинемия с ядерной желтухой** обусловлена врожденной недостаточностью глюкуронилтрансферазы. Встречается редко. Желтуха развивается на 1—3-и сутки жизни вследствие гипербилирубинемии до 200—800 мкмоль/л, сохраняющейся в течение всей жизни. У большинства детей развивается ядерная желтуха, и они часто погибают в грудном возрасте. Неврологические нарушения могут проявиться в возрасте 3—5 лет. Причиной **конституционной печеночной дисфункции** являются наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы или нарушение захвата свободного билирубина печеночной клеткой. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинически характеризуется желтухой, меняющейся по интенсивности и периодически полностью исчезающей. Содержание «непрямого» билирубина в крови в пределах 80—140 мкмоль/л. Начало появления желтухи варьирует от периода новорожденности до 10-летнего возраста и сопровождается нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнотой, болезненностью в правой верхней половине живота, чувством полноты в желудке. У детей старшего возраста желтуха часто усиливается после физической и эмоциональной перегрузки, приема преднизолона, тетрациклинов, сульфаниламидов, при присоединении интеркуррентных заболеваний — ангины, ОРЗ и других.

2) **Гемолитическая желтуха** связана с интенсивным гемолизом, вызываемым антителами матери при изоиммунизации, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов, нарушением структуры эритроцитов и гемоглобина. В крови гипербилирубинемия за счет «непрямого» билирубина, нормохромная анемия. Печень и селезенка увеличены. В группу гемолитических желтух входят **желтуха при гемолитической болезни новорожденных**, связанной с несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору, группе крови и другим факторам крови, **желтуха при дефиците некоторых ферментных систем эритроцита, гемоглобинозы.**

3) Печеночная желтуха обусловлена поражением паренхимы печени в результате различных заболеваний. Пораже-

ние печеночной паренхимы особенно неблагоприятно для новорожденных в связи с лабильностью обмена билирубина. Для печеночной желтухи характерны гипербилирубинемия за счет «прямого» и «непрямого» билирубина, окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в желтый цвет с зеленоватым оттенком, гепатомегалия. Моча окрашивает пеленки в желтый цвет, стул может быть обесцвечен. На 1—2-й неделе жизни развивается геморрагический синдром. Печеночная желтуха у новорожденных наблюдается при вирусном гепатите новорожденных, гнойносептических заболеваний, токсоплазмозе, листериозе, сифилисе, иногда при гликогеновой болезни, галактоземии, а также при гипотермозе и у детей, родившихся от матерей, больных сахарным диабетом. У новорожденных отмечаются значительные метаболические расстройства, сопровождающиеся отеками, гипогликемией, ацидозом. Содержание билирубина в крови достигает 150—300 мкмоль/л.

4) **Механическая желтуха** развивается вследствие нарушения оттока желчи. Характеризуется гепато- и спленомегалией, гипербилирубинемией за счет «прямого» билирубина, обесцвеченным стулом, интенсивно окрашенной в желтый цвет мочой. Встречается при атрезии желчных путей, кольцевидной поджелудочной железе, синдроме сгущения желчи, гемолитической болезни новорожденных.

Определение общего, «прямого» и «непрямого» билирубина в сыворотке крови

Содержание общего билирубина и его подфракций в сыворотке крови определяют колориметрически с помощью реакции Ван-ден-Берга, основанной на образовании окрашенного в розовый цвет продукта, образующегося при взаимодействии билирубина с диазореактивом Эрлиха (диазофенилсульфоновой кислотой). «Прямой» билирубин определяется при добавлении диазореактива непосредственно к сыворотке крови. Для определения общего билирубина сыворотку крови предварительно обрабатывают веществами, высвобождающими «непрямой» билирубин из комплекса с белками — этиловым спиртом (метод Ван-ден-Берга) или кофеин бензоатом натрия (метод Ендрашика—Клегхорна—Грофа) и затем проводят цветную реакцию с диазореактивом Эрлиха. Содержание «непрямого» билирубина рассчитывают по разности между общим и «прямым» билирубином.

Схема определения

| Компонент | Пробирка | | |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | «прямой» билирубин (№ 1) | контроль (№ 2) | общий билирубин (№ 3) |
| Сыворотка крови в разведе- нии 1:1 | 0,5 мл | 0,5 мл | 0,5 мл |
| 0,9% NaCl | 1,75 мл | 0,25 мл | — |
| диазореактив | 0,25 мл | — | 0,25 мл |
| кофеиновый реактив | — | 1,75 мл | 1,75 мл |

Сыворотку крови предварительно разводят 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:1. После внесения в пробирки №№ 1—3 всех указанных компонентов пикетируют содержимое в течение 20 мин. и измеряют на фотоэлектроколориметре величины оптической плотности при 530 нм. Содержание «прямого» и общего билирубина в исследуемом образце сыворотки крови находят по калибровочному графику, вычитая из величины оптической плотности в пробирках №№ 1 и 3 величину оптической плотности в пробирке № 2. Содержание «непрямого» билирубина рассчитывают по разности между общим и «прямым» билирубином.

Определение содержания билирубина и уробилиногена в моче проводят полуколичественно с помощью бумажных диагностических полосок «УБГ-фан», «Пентафан», «Гегсафан», «Гептафан», «Иктофан» (ЧССР).

КАЛИЙ

В организме человека общее содержание калия составляет 160—250 г или 4000—9000 ммоль. 98% всего калия находится внутри клеток. K^+ — это **внутриклеточный катион**. В плазме крови и тканевой жидкости калий находится исключительно в виде ионов K^+ , в клетках частично ионизирован, а частично — в соединении с белками, глюкозой, креатинином, фосфатом. Содержание калия в сыворотке крови составляет 4—5,5 ммоль/л. Среди различных тканей наиболее высокое содержание калия в эритроцитах (115 ммоль/л), мышцах (100 ммоль/л), мозге (84 ммоль/л), сердечной мышце (64 ммоль/л).

Суточная потребность калия для взрослого человека 2—3 г или 50—75 ммоль, для ребенка 16—30 мг/кг веса. Высокое содержание калия в растительных продуктах — абри-

косах, персиках, апельсинах, свекле, моркови, помидорах, картофеле, капусте, салате, шпинате и др. Содержание калия в продуктах животного происхождения невелико. Недостаток калия в пище может сопровождаться дистрофией даже при нормальном потреблении белков.

Из организма калий выводится преимущественно почками (80—90%), в меньшей степени — пищеварительным трактом и совсем незначительно потовыми железами. У здорового взрослого человека с мочой за сутки выводится 2—4 г калия (43—86 мэкв/л мочи). Выведение калия почками складывается из следующих этапов: 1) фильтрации из плазмы в клубочках; 2) практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах; 3) активной секреции в дистальных канальцах, основанной на обмене $K^+ - Na^+$. Калиурез регулируется нейрогипофизарными, кортикостероидными гормонами (особенно альдостероном) и инсулином. Альдостерон, усиливая реабсорбцию Na^+ в организме и задерживая Na^+ в организме, увеличивает выведение K^+ . Противоположное действие оказывает инсулин, уменьшающий выделение K^+ с мочой за счет стимуляции перехода ионов K^+ и глюкозы в клетки. На выведение K^+ большое влияние оказывает изменение КЩС. При ацидозе нередко развивается гиперкалиемия.

Физиологическая роль калия в организме обусловлена участием ионов K^+ в создании электрохимического потенциала на клеточной мембране. Встроенная в плазматическую мембрану клетки Na^+ , K^+ — АТФаза (Na^+ , K^+ — насос) осуществляет сопряженный с гидролизом АТФ активный выброс Na^+ из клетки и закачивание K^+ в клетку. На 2 входящих иона K^+ клетку покидают 3 иона Na^+ , поэтому Na^+ , K^+ -насос является электрогенным. Электрохимический потенциал представляет форму запасания энергии клеткой. В возбудимых тканях (нервная ткань, мышцы, миокард) «утечка K^+ » из клетки, сопровождающаяся накоплением противослоя анионов на цитоплазматической поверхности клеточной мембраны, обеспечивает возникновение потенциала покоя, а вход ионов Na^+ в клетку под влиянием соответствующего сигнала генерирует потенциал действия, обеспечивая проведение нервного импульса и сокращения мышечного волокна (клетки).

На конкурентных взаимоотношениях между ионами K^+ и Na^+ при их секреции эпителием почечных канальцев в обмен на реабсорбируемый Na^+ основано участие K^+ в регу-

ляции КЩС — гипокалиемия может сопровождаться алкалозом. Калий вносит вклад в осмотическое давление в клетках. Усвоение белков сопровождается повышенным потреблением калия.

Ионы K^+ обладают выраженной биологической активностью и участвуют в регуляции функций сердца, нервной системы, скелетной и гладкой мускулатуры. Деятельность сердца ионы K^+ угнетают: в физиологических концентрациях понижают возбудимость и проводимость миокарда, в высоких токсических концентрациях угнетают автоматизм и сократимость сердца. При увеличении уровня K^+ в крови >10 ммоль/л наступает блокада сердца. Остановка сердца наступает при содержании K^+ в крови >20 мэкв/л.

По характеру влияния на возбудимость миокарда ионы K^+ являются антагонистами сердечных гликозидов, но практически не ослабляют их положительное инотропное действие.

Ионы K^+ повышают тонус и силу сокращений скелетных и гладких мышц. В высоких концентрациях K^+ угнетает перво-мышечную проводимость, но возбудимость мышц остается при этом повышенной. Препараты калия обладают диуретическим действием, механизм которого не выяснен.

Особенности обмена калия у детей

Уровень калия в плазме крови повышен в период новорожденности до 6 ммоль/л и с возрастом постепенно снижается. Повышенное содержание K^+ в плазме крови новорожденных обусловлено низкой величиной клубочковой фильтрации. Содержание ионов K^+ в эритроцитах грудных детей несколько ниже, чем у взрослых вследствие недостаточной мощности Na^+ , K^+ -АТФазы.

У маленьких детей выведение K^+ с мочой превышает экскрецию Na^+ также в связи с недостаточностью Na^+ , K^+ -АТФазы почечных канальцев. Величины почечной экскреции Na^+ и K^+ уравниваются (около 3 ммоль/кг массы тела) примерно к 2—3 годам. В старшем возрасте выведение Na^+ превышает экскрецию K^+ — 2,3 и 1,8 ммоль/кг соответственно.

Нарушения обмена калия

Нарушения обмена калия развиваются при любом длительном нарушении гомеостаза — при хронических заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы, при болезнях же-

лудочно-кишечного тракта (особенно сопровождающихся неукротимой рвотой и профузными поносами), при нейро-эндокринной патологии — синдром Иценко-Кушенга, аддисонова болезнь, сахарный диабет, при усиленном тканевом распаде (обширные ожоги, травмы, злокачественные опухоли), при стрессовых состояниях, длительном лечении диуретиками, кортикостероидами, операциях на желудочно-кишечном тракте.

Изменения общего содержания калия в организме и его запасов в клетках до известного предела происходят на фоне нормального содержания калия в плазме крови. При недостатке калия в первую очередь падает его содержание в клетках и только в крайних случаях развивается гипокалиемия. При нарушениях функции почек снижение общего содержания калия в организме может сопровождаться увеличением его в плазме крови — гиперкалиемией.

Гипокалиемия — снижение концентрации калия в плазме крови $<4-3,5$ моль/л и в клетках (эритроцитах) <40 ммоль/л. Гипокалиемия приводит к повышению мышечной возбудимости, экстрасистолии, уплощению зубца Т, повышению зубца Р, увеличению интервалов Р—Q и S—T на ЭКГ, различным аритмиям, повышению чувствительности к препаратам наперстянки. При снижении содержания калия в плазме крови <2 ммоль/л возможен летальный исход в результате пароксизма мерцания желудочков или паралича дыхательных мышц.

К гипокалиемии приводит потеря калия при неукротимой рвоте, профузных поносах или с мочой в результате длительного применения мочегонных средств, при интоксикации аснорином, заблеваниях, сопровождающихся полнурией (гиперальдостеронизм, особенно первичный, синдром Иценко-Кушенга, заболевания почек), парентеральном введении больших объемов растворов, не содержащих калия, лечении нонсодержащими смолами.

При гипокалиемии нарушаются обмен углеводов и белков, КЩС, водный баланс. Развивается дистрофия миокарда и мускулатуры кишечника. Гипокалиемия проявляется общей слабостью, мышечной гипотонией, астенией, апатией, сухостью кожи. Отмечаются рвота, снижение артериального и повышение венозного давления, аритмии.

Для лечения назначают овощную диету, препараты калия, проводят коррекцию ацидоза.

Наряду с лечением гипокалиемии препараты калия ши-

роко используются как противоаритмические средства при экстрасистолии, параксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии и других видах аритмий. Как противоаритмические средства препараты калия показаны при нарушениях ритма, связанных с интоксикацией сердечными гликозидами, особенно на фоне недостатка ионов K^+ в организме. В ряде случаев препараты калия используют в комплексной терапии миастении мышечной дистрофии.

Гипокалиемия у детей развивается при поносах и рвоте любой природы, особенно при наложении токсического симптомокомплекса, пилоростенозе и других нарушениях проходимости желудочно-кишечного тракта, приводящих к электролитному дисбалансу, первичном гиперальдостеронизме, заболеваниях печени и почек, расстройствах кровообращения, сопровождающихся вторичным гиперальдостеронизмом (ревматизм с недостаточностью кровообращения, нефротический синдром и др.), лечении кортикостероидными препаратами и мочегонными средствами. Гипокалиемия может наблюдаться при введении значительных количеств глюкозо-солевых растворов, лишенных калия, больших количеств белка и глюкозы ребенку с гипотрофией, поскольку отложение гликогена и синтез белка в клетках сопровождаются связыванием калия.

Клинически гипокалиемия у детей проявляется так же, как и у взрослых, но ее развитие ухудшает прогноз основного заболевания, и ликвидация гипокалиемии является одной из самостоятельных задач комплексной терапии.

Гиперкалиемия — повышение концентрации калия в сыворотке крови $>6-7$ ммоль/л — признак тяжелого нарушения клеточного метаболизма с изменением трансмембранного градиента электролитов и расстройством КЩС. При гиперкалиемии $>7,5$ ммоль/л понижается мышечная возбудимость, угнетается дыхание, развиваются характерные электрокардиографические симптомы (высокий зубец Т с узким основанием, расширение комплекса QRS, уплощение зубца Р).

Наблюдается при нарушении выделения калия почками при анурии любой природы, при выраженной недостаточности надпочечников, тяжелом ацидозе, либо вследствие массивного распада клеток — при массивных ожогах, гемолизе, травматическом токсикозе, а также вследствие усиленного распада белков. Переходу калия из клеток в межклеточную жидкость и сыворотку крови способствуют потеря натрия и клеточная гипогидратация, протекающие с ацидозом. Гипер-

калиемия нередко сочетается с гипокальциемией, гипермагниемией и гиперазотемией.

Клинически гиперкалиемия проявляется в сонливости, спутанности сознания, мышечных болях, снижении артериального давления, брадикардии, расстройстве проводимости и ритма сердца. Смерть наступает от остановки сердца в фазе диастолы.

С целью лечения гиперкалиемии в диете ограничивают соли калия, в/в вводят бикарбонат натрия с целью коррекции ацидоза, препараты кальция (как антагониста калия), глюкозу с инсулином.

Гиперкалиемия у детей чаще всего развивается при почечной недостаточности, реже при гипокортицизме, адреногенитальном синдроме, остром инфекционном токсикозе. Вероятность развития гиперкалиемии следует учитывать при переливании консервированной крови, срок хранения которой превышает 10 дней. Клинические проявления гиперкалиемии у детей аналогичны таковым у взрослых. Тяжелый ацидоз и гипоксия новорожденных, поздняя перевязка пуповины являются причиной резко выраженной гиперкалиемии новорожденных, хотя они более чувствительны к повышению содержания K^+ в крови, чем взрослые.

Методы определения калия в крови

В клинических лабораториях для определения содержания калия в цельной крови, плазме или форменных элементах наибольшее распространение получил метод пламенной фотометрии — метод спектрального анализа, основанный на способности химических элементов при сжигании возбуждаться и испускать излучение с характеристической длиной волны. При помощи системы светофильтров это излучение выделяется из общего спектра пламени и измеряется на фотометре. Метод характеризуется высокой чувствительностью — определяются концентрации K^+ 10—100 мкг/л, для анализа достаточно 0,01—0,1 мл образца. Вся процедура анализа занимает 10 мин.

Определение концентрации K^+ производят путем сравнения показаний прибора при сжигании исследуемых образцов и стандартных растворов. Для исключения интерференции Na^+ и Ca^{2+} их вводят в стандартные растворы в концентрациях, характерных для исследуемого образца.

Методом пламенной фотометрии можно определить содер-

жание калия в различных биологических жидкостях — цельной крови, сыворотке и плазме крови, эритроцитах, моче, цереброспинальной жидкости, экссудатах и трансудатах, желудочном и дуоденальном соках.

Поскольку содержание K^+ в эритроцитах в 50 раз выше, чем в плазме крови при измерении содержания K^+ в плазме или сыворотке, их необходимо отделять от эритроцитов не позже чем через 1 час после взятия крови. В противном случае возможна утечка K^+ из эритроцитов и определение завышенных значений содержания K^+ в плазме или сыворотке крови.

Для определения содержания ионов K^+ в крови используются также методы ион-селективных электродов (K^+ -чувствительные стеклянные микроэлектроды) и атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Унифицированным методом определения калия является метод пламенной фотометрии.

НАТРИЙ

В организме человека натрий обнаружен во всех тканях, где присутствует преимущественно в ионизированной форме — Na^+ . Часть натрия связана в соединительной ткани кислыми гликозаминогликанами — гиалуроновой кислотой и др. Na^+ — основной **внеклеточный катион**. Содержание Na^+ во внеклеточных жидкостях в 6—12 раз превышает его содержание в клетках. Во внеклеточных жидкостях находится 50% натрия, около 40% — в костях и хрящах и менее 10% — в клетках. Содержание натрия в сыворотке крови составляет 135—150 ммоль/л, а в эритроцитах только 8—13 ммоль/л.

В течение суток с пищевыми продуктами в организм поступает 3—6 г натрия, что значительно превышает физиологическую потребность. Практически в таком же количестве натрий выводится из организма. Центральная роль в поддержании гомеостаза натрия в организме, и в частности постоянства содержания Na^+ в плазме крови, принадлежит почкам. С мочой в виде натриевых солей фосфорной, серной и органических кислот (молочной, мочевой) из организма выделяется 95% натрия, поступившего с пищей. Натриевая соль мочевой кислоты малорастворима и может откладываться в тканях, например, при подагре. Некоторое количество натрия выделяется с потом и совсем незначительное с каловыми массами.

Выведение Na^+ почками складывается из процессов фильтрации в клубочках и реабсорбции практически на всем про-

тяжести почечных канальцев. Реабсорбция Na^+ представляет активный процесс, сопряженный с гидролизом АТФ и секрецией ионов H^+ и K^+ ($\text{Na}^+ - \text{H}^+$ и $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ обмен). На активную реабсорбцию Na^+ расходуется до 85% АТФ, потребляемого почками. Вслед за Na^+ пассивно входит вода.

Выведение Na^+ из организма тщательно регулируется нейроэндокринной системой. Главный гормон, задерживающий Na^+ в организме, альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ в почечных канальцах. Опосредованно — через усиленные секреции в кровь альдостерона, реабсорбция Na^+ контролируется АКТГ и ренин-ангиотензиновой системой. Увеличивая секрецию альдостерона, АКТГ и ангиотензин усиливают реабсорбцию Na^+ . Усиленная реабсорбция Na^+ под влиянием альдостерона сопряжена с пассивным увеличением реабсорбции воды. На реабсорбцию Na^+ оказывают влияние некоторые простагландины. Простагландины A_2 и E_2 тормозят реабсорбцию Na^+ за счет перераспределения крови в почке от коркового слоя к мозговому.

Большая часть Na^+ в организме находится в динамическом состоянии, обмениваясь между отдельными клеточными органеллами, между клетками и внеклеточной жидкостью и смешиваясь с натрием, поступающим с пищей. (Na^+ , K^+)-насос плазматической мембраны обеспечивает выведение Na^+ из клеток в обмен на ионы K^+ . Работа насоса приводит к возникновению на клеточной мембране градиента концентраций ионов и к возникновению электрического потенциала.

Физиологическая роль натрия в организме связана: 1) с участием в возникновении и поддержании электрохимического потенциала на плазматических мембранах клеток; 2) с поддержанием осмотического давления плазмы крови, других внеклеточных жидкостей и связанной с этим процессом регуляцией объема внеклеточных жидкостей. Na^+ — основной ион, определяющий состояние водно-солевого обмена; 3) с участием в регуляции КЩС — протекающий в клетках эпителия почечных канальцев $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ обмен, складывающийся из взаимосвязанных процессов реабсорбции из первичной мочи ионов Na^+ и секреции в просвет канальцев эпителиальными клетками ионов H^+ , представляет основной механизм окончательного удаления из организма кислых продуктов метаболизма. При недостатке Na^+ в организме выведение кислых продуктов из организма нарушается и возникает возможность развития ацидоза.

Особенности обмена натрия у детей

Важнейшей особенностью обмена Na^+ у новорожденных и детей раннего возраста является значительный размах колебаний его концентрации в крови и определенная тенденция к снижению уровня Na^+ в плазме крови со стабилизацией у детей старше 3 лет. Причиной неустойчивости регуляции гомеостаза в раннем возрасте являются преимущественно незрелость осморегуляции, недостаточное развитие канальцевого аппарата почек и относительный гиперальдостеронизм.

Осмотическое давление и содержание Na^+ в плазме крови новорожденных аналогичны таковым у матерей, составляя в среднем 140 ммоль/л. У недоношенных детей уровень Na^+ в плазме крови повышается в первые дни жизни. У 1/3 недоношенных на 2—6-й неделе жизни содержание Na^+ в крови снижается в связи с ограниченной способностью почек к задержке Na^+ .

Содержание ионов Na^+ внутри клеток, и в частности, в эритроцитах у детей выше, чем у взрослых, что объясняется недостаточной мощностью (Na^+ , K^+)-насоса плазматических мембран клеток.

Одним из важнейших факторов, учет которого необходим для определения суточной потребности в хлориде натрия здорового и больного ребенка, является почечная толерантность к Na^+ , т. е. максимальное количество ионов, которое почка способна вывести в течение суток. У детей раннего возраста эта величина составляет 11,5—12,5 ммоль/кг, у детей старшего возраста 225—250 ммоль/м² поверхности тела. Для детей первых 4—5 месяцев жизни идеальной следует признать такую потребность в электролитах, которая обеспечивается материнским молоком.

Минимальная потребность детей в Na^+ составляет 3,5—5 ммоль/сутки или 1 ммоль/кг массы тела. Потребление Na^+ быстро увеличивается по мере роста ребенка с 18 ммоль в возрасте 1 месяца до 60 ммоль к 1 году. Хлорид натрия выводится у грудных детей чрезвычайно медленно и при введении его гипертонического раствора развивается осмотическая гипертония. Введение избыточных количеств Na^+ детям раннего возраста может сопровождаться увеличением объема плазмы и развитием отеков.

Нарушения обмена натрия

Нарушения обмена Na^+ сопутствуют многим тяжелым заболеваниям и сочетаются с расстройствами водного обмена и КЩС.

С нарушениями обмена натрия связывается происхождение гипертонической болезни. Увеличение Na^+ -проницаемости плазматических мембран клеток сопровождается повышением тонуса артериол, капилляров и прекапилляров и в конечном итоге стойким повышением артериального давления. Снижение или увеличение содержания ионов Na^+ в плазме крови может развиваться на фоне нормального (≈ 60 ммоль/л), пониженного или повышенного общего содержания натрия в организме в зависимости от сопутствующего изменения объема внеклеточного пространства.

Гипонатриемия — снижение натрия в плазме крови < 130 ммоль/л. Причины гипонатриемии: 1) недостаточное (менее 0,5 г в сутки) поступление натрия с пищей (заболевания желудочно-кишечного тракта, бессолевая диета, лечение ионообменными смолами); 2) избыток выведения натрия почками (почечная недостаточность, недостаточная минералкортикоидная функция надпочечников, лечение диуретиками), через кожу (ожоги кожи, обильное потоотделение) при неукротимой рвоте, поносах при перетонном диализе; 3) избыточное поступление воды в организм или задержка ее в организме (сердечная недостаточность).

Гипонатриемия сочетается с уменьшением осмотического давления плазмы крови, лимфы и внеклеточной жидкости, что обуславливает выход из клеток калия с развитием нарушений водного обмена — внутриклеточной гипергидратации и внеклеточной гипотонической гипогидратации. Ведущим патогенетическим механизмом изменений в организме при гипонатриемии является нарушение функциональной активности гипергидратированных клеток, особенно клеток нервной системы.

Клинически гипонатриемия проявляется симптомами со стороны ЦНС (судороги мышц голеней, потеря аппетита, жажда, тошнота и рвота, апатия, сонливость). В результате снижения тонуса кровеносных сосудов снижается артериальное давление и развивается тахикардия. В тяжелых случаях развивается олигурия и анурия. При гипонатриемии < 100 ммоль/л возможны затемнение сознания, судороги, в моче — белок, эритроциты, нарастающая гиперазотемия.

При прогрессирующей сердечной недостаточности гипонатриемия может явиться грозным симптомом глубоких нарушений обмена веществ в клетках, потери ими осмотически активных веществ и входа Na^+ в клетки.

Лечение гипонатриемии включает восполнение дефицита Na^+ путем введения растворов NaCl или NaHCO_3 (в зависимости от состояния КЩС) и приводится в плане комплексной терапии основного заболевания с учетом нарушения баланса других электролитов.

Гипонатриемия у детей, как и у взрослых, может возникнуть вследствие общего дефицита Na^+ в организме или разведения Na^+ , вызванного задержкой в организме воды. Первый тип чаще встречается у детей при рвоте и поносах, обильном потении, заболеваниях надпочечников и почек, бесконтрольном применении мочегонных препаратов, вскармливании детей раннего возраста слишком разведенными смесями или при длительной бессолевой диете. Гипонатриемия у детей может быть обусловлена расстройством регуляции водно-солевого обмена при органических поражениях ЦНС.

У детей с гипотрофией гипонатриемия развивается постепенно и может протекать бессимптомно. При быстром развитии гипонатриемия приводит к возникновению тяжелого симптомокомплекса, связанного с расстройством кровообращения и нарушениями со стороны ЦНС. Отмечается общая слабость, вялость, атония мышц, потеря сознания. Отчетливо выражен экзикоз: кожа дряблая, землистого оттенка, тургор снижен, потеря в весе достигает 10%. Артериальное давление резко снижено, пульс слабый, частый. В крови нарастает остаточный азот.

Гипонатриемия на фоне нормального содержания Na^+ в организме наблюдается при введении в организм больших количеств воды и раствора глюкозы, при острой почечной недостаточности (олигоурии или анурии) и проявляется клинически как «водная интоксикация»: беспокойство, общее возбуждение, резкая гипотония мышц, тремор и мышечные подергивания, тонико-клонические судороги, коллапс. В легких случаях тошнота, головокружение, рвота. Признаков обезвоживания нет. В крови снижение содержания практически всех компонентов, возможен внутрисосудистый гемолиз, в моче появляются эритроциты, белок.

Гипонатриемия на фоне задержки Na^+ в организме встречается при отечном синдроме, обусловлена разведением внеклеточного Na^+ и развивается постепенно. Чаще всего обна-

руживается у больных с выраженной недостаточностью кровообращения, при нефротическом синдроме.

Гипернатриемия — увеличение содержания натрия в плазме крови >150 ммоль/л. Развивается при избыточном поступлении натрия с пищей, при парентеральном введении больших количеств р-ров хлорида натрия, при резком ограничении поступления жидкости, при олигоурии или анурии любого происхождения, гиперальдостеронизме, длительном лечении АКТГ и кортикостероидами, при респираторном ацидозе, неконтролируемой рвоте, обильном потоотделении.

Гипернатриемия сочетается с увеличением осмотического давления внеклеточных жидкостей и нарушениями водного обмена в виде **гипертонической гидратации** и **гипертонической дегидратации**. При гипертонической гидратации внеклеточное пространство переполнено жидкостью с высоким содержанием Na^+ , а клетки обезвожены. В случае гипертонической дегидратации происходит уменьшение объема как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости на фоне повышенного осмотического давления.

Гипернатриемия вызывает в организме тяжелые изменения, связанные с повышенным возбудимости клеток, что проявляется тахикардией, повышением артериального давления. Развиваются гиперрефлексия, судороги, в тяжелых случаях — потеря сознания, судороги, развитие почечной недостаточности и кома. Гипернатриемия — один из ведущих факторов патогенеза отеков при заболеваниях почек, сердечной недостаточности, особенно в случаях декомпенсации, циррозе печени и др. При острой почечной недостаточности гипернатриемия сочетается с гипокальциемией, что может усугубить тяжесть судорог. Гипернатриемия часто сопровождается гипокальциемией, усугубляющей повышение возбудимости клеточных мембран.

Лечение гипернатриемии сводится к назначению бессолевой диеты, препаратов, способствующих выведению Na^+ с мочой, введению растворов глюкозы, альбумина и восполнению дефицита K^+ .

Методы определения натрия в крови

Унифицированным методом определения содержания натрия в цельной крови, плазме, сыворотке и форменных элементах крови, а также в других биологических жидкостях является метод пламенной фотометрии. Содержащие Na^+

образцы в распыленном состоянии под давлением вводят в газовую смесь при высокой температуре. При этом Na^+ дает характерные спектры испускания или полосы поглощения, интенсивность которых пропорциональна содержанию Na^+ в образце и регистрируется фотометром.

Содержание в биологических жидкостях ионизированного Na^+ определяют также с помощью Na^+ селективных стеклянных электродов.

Определенное значение сохраняет микроколориметрический метод определения Na^+ по Олбенису-Лейну, основанный на осаждении Na^+ в виде тройной соли ацетата натрий-цинк-уранила, растворении осадка в воде и фотоколориметрии окрашенного в желтый цвет раствора.

КАЛЬЦИЙ И ФОСФАТЫ

Физиологические механизмы регуляции содержания в крови и выведения с мочой кальция и неорганических фосфатов имеют много общего. Поэтому, несмотря на несхожесть обменных процессов, в которых участвуют катионы Ca^{2+} и анионы HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- , представляется оправданным рассмотреть эти ионы совместно.

Кальций и фосфаты — главные в количественном отношении минеральные компоненты организма. Содержание кальция в организме взрослого человека составляет 1—1,5 кг (25—40 молей), или 20 г на 1 кг массы тела. У новорожденных — 9 г на 1 кг. Общее содержание фосфатов — 500—900 г в расчете на фосфор (20—30 молей). 99% кальция и 80—85% фосфатов содержатся в костной и хрящевой ткани, где участвуют в формировании апатита — минерального компонента скелета. Подобно натрию кальций — резко выраженный **внеклеточный катион**. В цитоплазме покоящейся мышечной клетки концентрация ионов Ca^{2+} на 3—5 порядков ниже, чем во внеклеточной жидкости! В плазме крови содержание кальция составляет 2—2,8 ммоль/л, фосфатов — 0,8—2,0 ммоль/л. Соотношение анионов $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ в плазме крови 4:1.

Практически весь кальций крови находится в плазме, где часть его ионизирована, а оставшаяся часть образует комплексы с белками, фосфолипидами и кислотами. Наибольшей Ca^{2+} связывающей способностью обладают альбумины и β -глобулины. Комплексы Ca^{2+} с белками представляют своего рода депо Ca^{2+} в организме. Размер этой фракции

зависит от общего содержания белков и их индивидуального состава в плазме крови. При гипопротемии она падает, при гиперпротемии — возрастает. Физиологически и клинически изменение содержания связанного кальция в крови не проявляется и гомеостатические механизмы затрагивают только физиологически активный ионизированный кальций.

Содержание ионов Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- в плазме крови определяют следующие механизмы:

1. Состояние костной ткани — все факторы, ускоряющие рассасывание костей, увеличивают содержание Ca^{2+} и фосфатов в крови за счет деминерализации скелета. Все факторы, способствующие образованию костной ткани, понижают за счет минерализации скелета.

2. Витамин Д и его аналоги способствуют всасыванию кальция и фосфатов в кишечнике и препятствуют их выведению с мочой. Гипервитаминоз Д сопровождается гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но гиповитаминоз может и не сказаться на содержании кальция и фосфатов.

3. Паратгормон стимулирует мобилизацию кальция и фосфатов из костей, на уровне почек усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и уменьшает реабсорбцию HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- , вызывая гиперкальциемию и гипофосфатемию.

4. Кальцитонин щитовидной железы, напротив, способствует минерализации костей, увеличивает экскрецию фосфатов с мочой.

5. КЩС. Ацидоз приводит к рассасыванию костей, а алкалоз к их минерализации.

В клетках основная часть ионов Ca^{2+} связана с белками и фосфолипидами плазматической мембраны и мембран клеточных органелл. Способностью к аккумуляции Ca^{2+} обладают митохондрии, ядра и особенно цистерны саркоплазматического и эндоплазматического ретикула. В плазматической мембране клетки и мембранах саркоплазматического ретикула присутствуют Ca^{2+} -зависимые транспортные АТФазы, осуществляющие, соответственно, сопряженный с гидролизом АТФ выброс ионов Ca^{2+} из цитоплазмы во внеклеточную жидкость и заканчивание Ca^{2+} в цистерны саркоплазматической сети. Некоторые механизмы, обеспечивающие выраженный градиент в содержании ионов Ca^{2+} между цитоплазмой клетки и внеклеточной жидкостью, представлены на рисунке 1.14.

Содержание фосфатов в клетках крови примерно в 30—40 раз выше, чем в плазме. В плазме крови неорганический

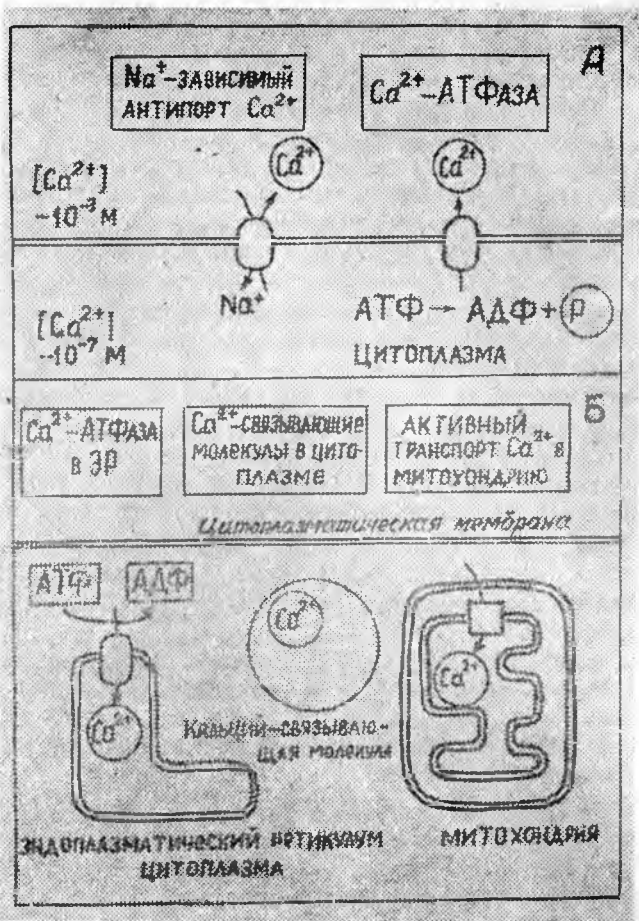


Рис. 1.14. Важнейшие механизмы, позволяющие клетке поддерживать очень низкую концентрацию свободных ионов Ca^{2+} в цитозоле несмотря на высокую концентрацию их во внеклеточной жидкости. Ca^{2+} активно откачивается из цитозоля во внеклеточное пространство (А) и во внутриклеточные органеллы — эндоплазматический ретикулум и митохондрии (Б). Кроме этого, ионы Ca^{2+} связываются различными внутриклеточными молекулами.

фосфат полностью ионизирован и присутствует в виде анионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- в соотношении 4:1. В эритроцитах фосфат содержится главным образом в виде органических соединений — 2,3-ДФГ, АТФ и др. Содержание органических фосфатов в плазме крови невелико. Около 15% фосфатов плазмы крови связано с белками. Фосфаты крови и костной ткани находятся в состоянии динамического равновесия — при снижении содержания фосфатов в крови они переходят в кровь из костей и наоборот.

Ежедневно в организм поступает 25 ммоль кальция (от 800 до 1100 мг) и 50 ммоль фосфатов. Величины эти во многом зависят от характера питания и состояния желудочно-кишечного тракта. Дети нуждаются в больших количествах Ca^{2+} : до 7 лет ≈ 1000 мг, в возрасте 14—18 лет ≈ 1400 мг. Беременным женщинам необходимо получать около 1500 мг Ca^{2+} , а кормящим матерям 1800—2000 мг/сутки. Потребность в фосфатах в расчете на фосфор составляет для новорожденных — 120 мг/сутки, для детей до одного года — 400—500 мг, в возрасте 1—3 лет — 800 мг, 4—6 лет — 1400—1500 мг, 7—10 лет — 1650 мг, 11—17 лет — 1600—1800 мг. Для всасывания кальция и фосфатов в кишечнике необходима активная форма витамина Д — 1,25-дихолекальциферол. При недостатке этого витамина всасывание нарушается, а при избытке возрастает и возможно развитие гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Основная часть кальция выводится из организма через кишечник — 500—800 мг в сутки. С мочой выводится 30% кальция (ежедневно 100—300 мг) и менее 50% фосфатов (700—1600 мг в расчете на фосфор). Экскреция с мочой ионов Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- в почечных канальцах регулируется витамином Д, паратгормоном и тиреокальцитонином. Витамин Д усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и фосфатных анионов, паратгормон усиливает реабсорбцию Ca^{2+} и угнетает реабсорбцию фосфатов, тиреокальцитонин увеличивает экскрецию фосфатов. Выведение Ca^{2+} и фосфатов с мочой возрастает при увеличении их содержания в крови, ряде гормональных расстройств, заболеваниях почек, нарушениях КЩС.

Физиологическая роль ионов Ca^{2+} чрезвычайно важна, многообразна и обусловлена следующими основными моментами: 1) участием в свертывании крови; 2) участием в механизме мышечного сокращения. Ионы Ca^{2+} инициируют при входе в саркоплазму взаимодействие актина и миозина, со-

провожающееся сокращением мышечных волокон и клеток миокарда. Выкачивание Ca^{2+} из саркоплазмы Ca^{2+} -насосом (Ca^{2+} -зависимой АТФазой) в цистерны саркоплазматического ретикулума приводит к мышечной релаксации; 3) ионы Ca^{2+} , наряду с циклическими нуклеотидами (цАМФ, цГМФ), представляют вторичные посредники в действии гормонов и других биологически активных веществ на клетки. В силу этого вход ионов Ca^{2+} в клетку приводит к самым различным эффектам — активации и ингибированию ферментов, секреции, сокращению клеточного скелета, образованию простагландинов, тромбосанов, лейкотриенов и других биологически активных веществ; 4) участием в проведении нервного импульса, особенно в области ацетилхолиновых синапсов; 5) отложением солей кальция в костях, т. е. минерализацией скелета.

Не менее важна роль ионов Ca^{2+} в патологии. Накопление ионов Ca^{2+} в клетках при увеличении проницаемости клеточных мембран для Ca^{2+} или недостаточной мощности Ca^{2+} -АТФаз сопровождается активацией мембранной фосфолипазы A_2 и перекисного окисления ненасыщенных мембранных липидов, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему увеличению проницаемости мембран и в конечном итоге к их деструкции и гибели клеток.

Рассматривая физиологическую роль фосфатов, следует иметь в виду, что остатки фосфорной кислоты входят в состав важнейших органических соединений: нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, фосфопротеидов, фосфорных эфиров углеводов, витаминов, многих коферментов, т. е. важнейших участников метаболизма. Фосфорилирование и дефосфорилирование биомолекул представляет один из механизмов их активации и ингибирования. Присоединение остатка фосфорной кислоты к молекуле АДФ с образованием АТФ лежит в основе важнейшего энергетического процесса — окислительного фосфорилирования, протекающего в дыхательной цепи внутренней митохондриальной мембраны. Анионы HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- представляют фосфатную буферную систему крови, участвующую в регуляции КЩС. Анионы фосфата наряду с катионами Ca^{2+} являются главными минеральными компонентами скелета.

В эритроцитах важная роль принадлежит АТФ, 2,3-ДФГ и некоторым другим органическим фосфатам. Более 50% АТФ расходуется на активный транспорт ионов Na^+ и K^+ , осуществляемого (Na^+ , K^+)-насосом за счет энергии, кото-

рая выделяется при гидролизе АТФ. Кроме этого, АТФ и 2,3-ДФГ, образуя комплекс с гемоглобином и понижая сродство последнего к кислороду, способствуют более полной отдаче O_2 в тканях. Увеличение содержания органических фосфатов в эритроцитах является механизмом компенсации к гипоксии и дыхательной недостаточности, например, при неспецифических заболеваниях легких.

Особенности обмена кальция и фосфатов у детей

Ионы Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и $H_2PO_4^-$ поступают к плоду через плаценту против градиента концентрации с помощью систем активного транспорта. Содержание общего и ионизированного кальция, фосфатов в пуповинной крови и крови плода выше, чем в материнской. После рождения концентрация кальция в плазме крови новорожденных снижается до 1,75 ммоль/л и ниже, а фосфатов в течение первых 2-х суток жизни — значительно повышена.

Гиперфосфатемия способствует снижению уровня кальция в плазме. Развивающаяся гипокальциемия может проявиться в повышении и нервно-мышечной возбудимости — гиперрефлексия и судороги. Возникновению гипокальциемии у новорожденных способствует недоношенность, асфиксия в родах, сахарный диабет у матери.

Поступление кальция с молоком неуклонно возрастает в течение первого года жизни. При искусственном вскармливании ребенок получает значительно больше кальция, чем при естественном, в связи с большим содержанием кальция в коровьем молоке. Однако кальций женского молока усваивается полнее. В связи с интенсивными процессами минерализации скелета тех количеств кальция и других минеральных веществ, которые ребенок получает с материнским молоком, становится недостаточно, начиная с 4—5-месячного возраста, и возникает необходимость в введении прикорма.

Концентрация неорганических фосфатов в крови остается повышенной в течение первого года жизни, после чего снижается до уровня, характерного для взрослого человека.

Содержание кальция в организме грудного ребенка составляет в среднем 400 ммоль/кг, в то время как у взрослых — 950 ммоль/кг. Уровень кальция в плазме 2—2,5 ммоль/л поддерживается постоянным во всех возрастных группах.

Возрастные особенности обмена кальция и фосфатов оп-

ределяются состоянием нейроэндокринной регуляции гомеостаза и минерализации костей. Важнейшая роль в этом принадлежит гормонам пищеварительных желез, кальцитонину и активным метаболитам витамина Д.

Кальцификация костной ткани начинается у плода на 3-м месяце внутриутробного развития. Активность паращитовидных желез проявляется в это же время, однако повышенный уровень ионов Ca^{2+} в крови плода, обеспечиваемый активным транспортом Ca^{2+} плацентой, ведет к подавлению функции этих желез. В первые дни жизни уровень паратгормона в крови остается пониженным. Гипокальциемия новорожденных обусловлена этим транзиторным гипопаратиреоидизмом, наиболее выраженным у недоношенных или при патологии новорожденности. Нормализация содержания Ca^{2+} в крови на 3—4-й день жизни свидетельствует об активном включении гормональных механизмов регуляции обмена кальция. У детей первых месяцев жизни содержание паратгормона в крови повышено.

Кальцитонин секретируется в кровь плода собственными желёзами. Повышенное содержание его в крови новорожденных способствует развитию гипокальциемии в период новорожденности.

Содержание активных метаболитов витамина Д, в частности витамина D_3 , в крови плода значительно возрастает в последние недели беременности. У недоношенных его уровень в крови остается низким или падает после рождения, отражая недостаточность ферментных систем печени, обеспечивающих гидроксилирование витамина Д.

Нарушения обмена кальция и фосфатов

Изменения содержания кальция в крови проявляются в виде **гиперкальциемии** и **гипокальциемии**. Синдром гиперкальциемии (увеличения Ca^{2+} в плазме крови $>2,8$ ммоль/л) проявляется тяжелым симптомокомплексом — задержкой роста, анорексией, рвотой, запорами, жаждой и полнурией, гипотонией мышц и гиперрефлексией. При тяжелых формах развиваются нефрокальциноз и артериальная гипертензия. В крови наряду с гиперкальциемией обнаруживаются гиперазотемия, снижение активности щелочной фосфатазы. Содержание неорганических фосфатов в крови зависит от фазы болезни и степени нарушения функционального состояния почек. На рентгенограммах трубчатых костей выявляются ин-

тенсивные зоны обызвествления эпифизарных линий. Длительное течение гиперкальциемии приводит к развитию кальциноза кровеносных сосудов почек, отложению солей кальция в слизистой оболочке желудка, легких и аорте.

Различают идиопатическую гиперкальциемию и вторичные формы гиперкальциемии. Идиопатическая гиперкальциемия включает несколько заболеваний обмена, отличающихся по механизмам возникновения, но приводящих к стойкому увеличению содержания кальция в плазме крови. В развитии идиопатической гиперкальциемии ведущую роль отводят наследственным факторам, в частности генетически обусловленной повышенной чувствительности к витамину Д. Вторичные формы гиперкальциемий характерны для гиперпаратиреоидизма, разрушения костной ткани, гипер- и гипотиреоза, саркоидоза и других опухолевых процессов, плазмоцеллюлярной пневмонии у детей, асептического некроза подкожной клетчатки. Важнейшая причина гиперкальциемии у детей — гипервитаминоз Д.

Снижение содержания ионов Ca^{2+} в плазме крови < 2 ммоль/л (гипокальциемия) проявляется **тетанией** — клиническим синдромом, характеризующимся повышенной возбудимостью нервной системы. У больных отмечаются периодические титанические судороги. В плазме крови содержание Ca^{2+} снижено, а фосфатов — повышено. Гипокальциемия наблюдается при гипопаратиреоидизме, идиопатической тетании, нарушении процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте вследствие его поражения или недостаточного выделения желчи в кишечнике, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, гиповитаминозе Д. В случае идиопатической тетании заболевание приобретает хроническое течение, с обострениями в весенний и осенний периоды. Часто наблюдаются изменения трофического характера — катаракта, повышенная хрупкость зубов, выпадение волос.

Особенности гипокальциемии у детей. Гипокальциемия в сочетании с гипофосфатемией, обусловленные недостатком в организме витамина Д₃, сопутствуют **рахиту** — заболеванию детей, характеризующемуся нарушением фосфорно-кальциевого обмена, костеобразования и расстройством функций нервной системы и внутренних органов. Непосредственной причиной гипокальциемии и гипофосфатемии при рахите является нарушение всасывания Ca^{2+} и фосфатов в кишечнике, связанное с недостатком витамина Д₃. Гипофосфатемия и гипокальциемия у больных рахитом сочетаются с ацидозом и

нарушенном обмена магния, калия, меди, цинка, кобальта.

У детей первых двух лет жизни в 3—4% случаев встречается тетания. Среди причин детской тетании преобладают болезни почек, цирроз печени, синдром мальабсорбции, тяжелые кишечные токсикозы. Выделяют тетанию новорожденных и рахитогенную тетанию. Гипокальциемия и гиперфосфатемия сопутствуют основным видам тетании у детей. Тетания новорожденных может быть связана с гипопаратиреозом и гиперфосфатемией, обусловленной ограниченной способностью почек к выделению фосфатов. Рахитогенная тетания связана с недостаточным поступлением в организм Ca^{2+} вследствие нарушения его всасывания при Д-гиповитаминозе. Клинические проявления тетании у детей подобны таковым у взрослых, но чаще наблюдается ларингоспазм и в большей мере выражена тенденция к развитию общих тонических и клонических судорог.

Умеренная **гиперфосфатемия** не представляет клинического интереса. Она может быть физиологическим состоянием, например, у хорошо тренированных спортсменов. Выраженная гиперфосфатемия развивается при гипопаратиреозе, гипервитаминозе Д и поражениях почек. У маленьких детей содержание фосфатов в крови в 1,5—2 раза выше, чем у взрослых.

Симптомы **гипофосфатемии** появляются лишь при значительном падении уровня фосфатов — ниже 0,6 ммоль/л. Чаще всего причиной этого является алкоголизм или диабетический кетоацидоз, реже — гиповитаминоз Д, генетически обусловленная неспособность почечных канальцев к реабсорбции фосфатов, передозировка диуретиков и др. Гипофосфатемия у детей развивается в начале заболевания рахитом, когда клинические симптомы заболевания выражены еще слабо. При нормализации обмена веществ содержание фосфатов в крови восстанавливается, предшествуя выздоровлению. Гипофосфатемия на фоне клинического выздоровления обычно указывает на осложнение рахита спазмофилией.

Методы определения кальция и фосфатов в крови

Для определения содержания Ca^{2+} в цельной крови, плазме и сыворотке крови используют различные методы: комплексометрического титрования в присутствии металл-индикаторов, колориметрические (ализариновые, с метил-

тимоловым синним, о-крезолфтолеинкомплексом, глюксальбис-2-оксианилином), флуориметрические, атомно-абсорбционной спектрофотометрии, ионселективных электродов. Последние три группы методов являются высокочувствительными и позволяют определять содержание ионов Ca^{2+} в форменных элементах крови. Фирма «Лахема» (ЧССР) выпускает стандартный набор реактивов для количественного определения Ca^{2+} в плазме крови.

В крови в условиях клинических лабораторий определяют содержание неорганических фосфатов и липидного фосфора с помощью колориметрических методов. Большинство методов основано на образовании продуктов, окрашенных в синий цвет, при взаимодействии фосфатов с молибдатом аммония в присутствии восстановителей: эйконогена (1,2,4-аминонафтолсульфановая кислота) — метод Фиске-Суббароу, аскорбиновой кислоты — метод Бриггса-Юзипевича, гидрохиона, амизола и др., или в желтый цвет при взаимодействии с ванадатом и молибдатом аммония в кислой среде.

В стандартном наборе реактивов для определения неорганических фосфатов и липидного фосфора в сыворотке крови, выпускаемом фирмой «Лахема» (ЧССР), использована цветная реакция фосфатов с ванадатом и молибдатом аммония в кислой среде с образованием фосфорно-молибденово-ванадиевого комплекса желтого цвета с максимумом поглощения при 400 нм. Неорганические фосфаты определяют в надосадке после осаждения белков сыворотки крови ТХУ, а липидный фосфор в осаждающемся белок-липидном комплексе после его минерализации. Для анализа достаточно 0,2 мл сыворотки. Определяемые величины липидного фосфора несколько завышены, поскольку включают белковый фосфор. Для более точного измерения липидного фосфора липиды предварительно экстрагируют из сыворотки крови, затем упаривают экстракт, сжигают липидный осадок в присутствии концентрированных кислот — серной, хлорной и др. и в минерализате определяют содержание фосфата.

В ряде случаев представляет клинический интерес измерение содержания в эритроцитах органических фосфатов, прежде всего, 2,3-ДФГ и АТФ. Суммарное содержание этих веществ определяют в надосадке, получаемом после осаждения белок-липидного комплекса эритроцитов хлорной кислотой, по разности между общим фосфором (измеряемом в минерализате надосадка) и неорганическим фосфором.

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ (КЩС)

Кислотно-щелочное состояние — соотношение концентрации водородных (H^+) и гидроксильных (OH^-) ионов в жидкостях организма.

Для здорового человека характерно относительное постоянство показателей КЩС, обусловленное совместным действием буферных систем и физиологического контроля и определяющее характер метаболических реакций в клетках организма.

| Реакция среды (рН) биологических жидкостей | | Из показателей КЩС наибольшим постоянством обладает реакция среды (рН) в крови. |
|---|-----------|--|
| Кровь | 7,36—7,40 | Реакция среды важнейших биологических жидкостей лежит в определенных интервалах шкалы рН, что обуславливает optimum работы ферментов и возможность протекания специфических реакций. |
| Желудочный сок | 1,0—2,0 | |
| Желчь | 7,5—8,0 | |
| Панкреатический сок | 7,5—9,0 | |
| Кишечный сок | 7,8—8,0 | |
| Моча | 5,3—6,5 | |

Изменения показателей КЩС наступают при нарушениях газового обмена, метаболических процессов в тканях и отражают степень тяжести этих нарушений.

Определение показателей КЩС имеет важное клинко-диагностическое значение.

Регуляция активной реакции среды организма

В процессе обмена веществ образуются кислоты и основания. За сутки у взрослого человека образуется кислых продуктов 20 000 мэкв — это означает в пересчете на сильную HCl 20 л 1N раствора HCl или 2 л дымящей HCl . Несмотря на такое кислотообразование, реакция среды в крови и тканях остается слабощелочной — это достигается мощной системой регуляции КЩС.

I. Буферные системы крови и тканей:

Бикарбонатная: $NaHCO_3 + H_2CO_3$

Фосфатная: $Na_2HPO_4 + NaH_2PO_4$

Белковая: $протейн^- - Na^+ + протейн^- - H^+$

Гемоглобиновая: $HbO_2K^+ + Hb^- - H^+$

II. Физиологический контроль:

Дыхательная функция легких.

Выделительная функция почек.

КЩС отражает клеточный метаболизм, газотранспортную функцию крови, внешнее дыхание и водно-солевой обмен.

Буферные системы поддерживают постоянство рН раствора при поступлении в него кислых (H^+) и основных (OH^-) продуктов. Буферное действие объясняется связыванием свободных H^+ и OH^- ионов компонентами буфера и переводом их в недиссоциированную форму слабой кислоты или воды.

Буферные системы организма состоят из слабых кислот и их солей с сильными основаниями. рН буфера зависит от соотношения компонентов. Количественной характеристикой буферного действия служит буферная емкость, которая зависит от абсолютных концентраций компонентов буфера.

Сравнительная характеристика мощности буферных систем

| | |
|--|------------|
| Кол-во м-экв H^+ , нейтрализуемых буферами (1 л.) крови при ΔpH с 7,4 до 7,0 | |
| Бикарбонат | 18 |
| Фосфат | 0,3 |
| Белки плазмы | 1,7 |
| Гемоглобин | 8 |
| Время, необходимое для устранения сдвига рН | |
| Буферные системы — | 30 сек. |
| Дыхательный контроль — | 1—3 мин. |
| Выделительная функция почек — | 10—20 час. |

Однако, буферные системы устраняют только сдвиги рН. Физиологические механизмы восстанавливают и буферную емкость.

БИКАРБОНАТНАЯ БУФЕРНАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Компоненты буфера:

H_2CO_3 — слабая кислота, трудно диссоциирует $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ $K_{\text{H}_2\text{CO}_3} = 4,4 \cdot 10^{-7}$

NaHCO_3 — соль слабой кислоты и сильного основания диссоциирует полностью $\text{NaHCO}_3 \rightleftharpoons \text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$
(конц. аниона определяется конц. соли)

Степень диссоциации кислоты зависит от K дисс. и концентрации аниона соли, т. к. он подавляет диссоциацию кислоты. $[\text{H}^+]$ или pH выражается уравнением:

$$[\text{H}^+] = K_{\text{H}_2\text{CO}_3} \cdot \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

или в логарифмической форме:

$$\text{pH} = \text{p}K_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = \text{p}K + \lg \frac{[\text{соль}]}{[\text{кислота}]}$$

Основное уравнение буферной системы — уравнение Гендерсона-Гассельбальха

Уравнение Гендерсона — Гассельбальха показывает, что pH буфера зависит от соотношения концентрации соли и кислоты. Рассчитаем pH бикарбонатного буфера в крови:

$$\frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = \frac{25 \text{ ммоль/л}}{1,25 \text{ ммоль/л}}$$

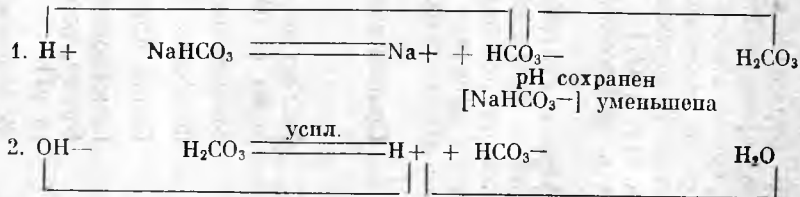
$$= \frac{25}{1,25} = 20$$

$$\text{p}K = -\lg K_{\text{H}_2\text{CO}_3} = -\lg 4,4 \cdot 10^{-6} = 6,1$$

$$\text{pH крови} = 6,1 + \lg 20 = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

Механизм действия буфера

1. При поступлении в кровь кислотных продуктов из тканей H^+ связывает HCO_3^- из соли, образуется слабая H_2CO_3 , pH при этом сохраняется (изменения незначительны)



pH сохранен
 $[\text{HCO}_3^-]$ увеличена

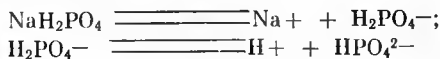
2. При поступлении в кровь оснований из тканей OH^- связывают H^+ из буфера, образуя H_2O . Расход H^+ восполняется усилением диссоциации слабой H_2CO_3 , благодаря смещению обратимой реакции. рН сохраняется.

рН сохраняется до тех пор, пока резко не изменяется соотношение соли и кислоты. При поступлении больших количеств кислот или оснований истощаются запасы соли, изменяется $p\text{CO}_2$, т. е. исчерпывается буферная емкость. Тогда прекращается буферное действие, рН меняется резко.

ФОСФАТНАЯ БУФЕРНАЯ СИСТЕМА КРОВИ

Компоненты буфера:

NaH_2PO_4 — слабая кислота, диссоциирует по стадиям:



Na_2HPO_4 — соль, диссоциирует лучше

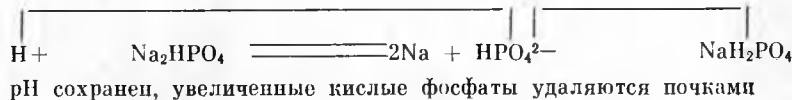


Уравнение Гендерсона — Гассельбальха показывает, что pH зависит от соотношения двух солей

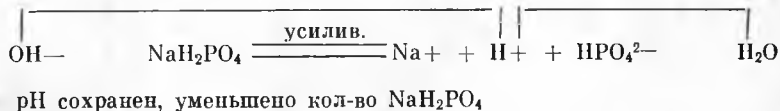
$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}} + \lg \frac{[\text{Na}_2\text{HPO}_4]}{[\text{NaH}_2\text{PO}_4]} \qquad \frac{[\text{Na}_2\text{HPO}_4]}{[\text{NaH}_2\text{PO}_4]} = \frac{4}{1}$$

Механизм действия

1. При поступлении в кровь кислых продуктов обмена веществ H^+ связываются с двузамещенным фосфатным ионом HPO_4^{2-} , образуя кислый однозамещенный H_2PO_4^- , избыток которого удаляется почками с мочой.



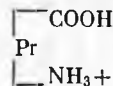
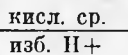
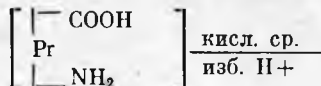
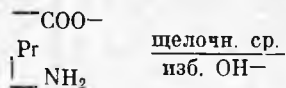
2. При поступлении в кровь оснований избыток OH^- нейтрализуется H^+ из двузамещенного фосфата. Расход H^+ восполняется сдвигом диссоциации NaH_2PO_4 вправо.



Действие фосфатного буфера контролируется выделительной функцией почек. При ее нарушении происходит задержка кислых фосфатов

Буферное действие белков крови

Буферное действие белков обусловлено их амфотерностью. Диссоциация белков зависит от pH раствора.



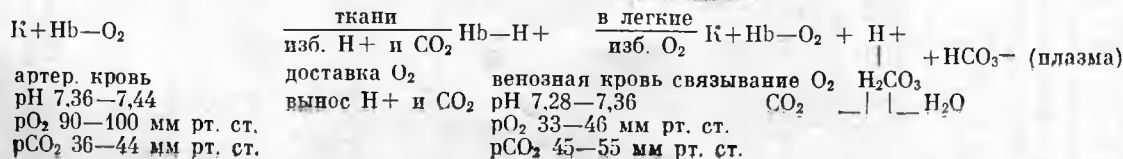
при увеличении [OH—] усиливается диссоциация карбоксилов, ионы H+ связывают избыток OH— и pH сохраняется, белок заряжается отрицательно, выступая как кислота.

при увеличении [H+] подавляется диссоциация COOH, группы NH₂ связывают избыток H+, pH сохраняется, белок заряжается положительно, выступает как основание.

В плазме крови буферное действие выполняют альбумины и глобулины.

В эритроцитах главная буферная емкость принадлежит гемоглобину. Буферное действие гемоглобина связано с его дыхательной функцией. Систему представляет: Hb/HbO₂. Hb—H+ играет роль слабой кислоты, K+Hb—O₂ — ее соль. Вхождение O₂ в молекулу Hb усиливает его диссоциацию, он становится более сильной кислотой и находится в диссоциированной форме. В капиллярах большого круга кровообращения Hb—O₂ отдает O₂ тканям, диссоциация его снижается и он связывает H+, переходя в Hb—H+ (не диссоциир.). В эритроциты входит CO₂, при участии карбоангидразы CO₂+H₂O образуют H₂CO₃ \rightleftharpoons H+ + HCO₃[—]. HCO₃[—] выходит в плазму, а H+ связывается Hb+.

В капиллярах легких Hb насыщается O₂ (HbO₂), а оксигемоглобин диссоциирует и подавляет диссоциацию более слабой H₂CO₃, вытесняя CO₂, удаляемый с выдыхаемым воздухом.



Взаимодействие физико-химических и физиологических механизмов регуляции КЩС

Регуляция КЩС в организме осуществляется буферными системами крови, легкими и почками (рис. 1.15). Поступающие из тканей в кровь кислые продукты метаболизма нейтрализуются буферными системами крови, преимущественно бикарбонатной и гемоглобиновой. Буферные основания HCO_3^- и KHbO_2 связывают протоны и переходят в сопряженные им пары. В легких фермент карбонгидраза эритроцитов разлагает H_2CO_3 на H_2O и CO_2 . Углекислота удаляется из организма с выдыхаемым воздухом, а NHb переходит в KHbO_2 . Восполнение дефицита ионов бикарбоната, а также удаление из организма кислых продуктов в виде кислых фосфатов и солей аммония осуществляют почки. В регуляции КЩС участвуют минеральные компоненты скелета путем обмена H^+ -ионов крови на ионы Ca^{2+} и Na^{\pm} костной ткани. Буферные системы ликвидируют сдвиг рН крови в течение 30 сек., легким необходимо 1—3 мин., а почкам 10—20 часов.

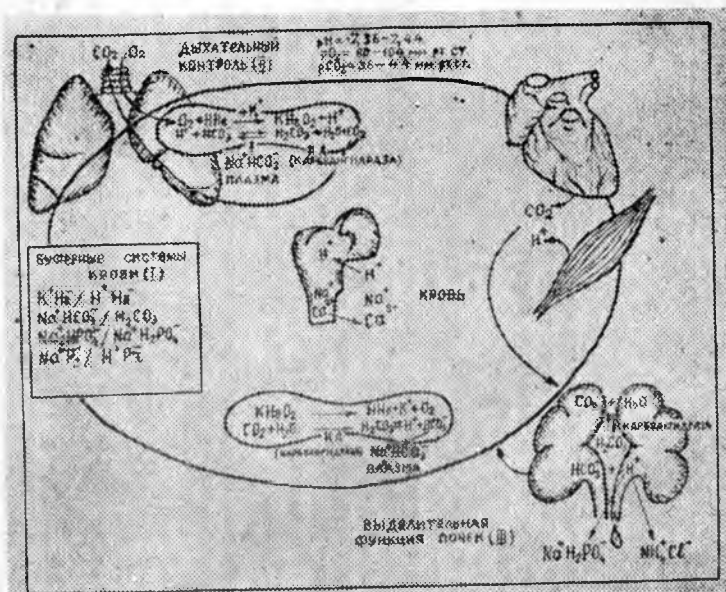


Рис. 1.15. Взаимодействие физико-химических и физиологических механизмов регуляции КЩС.

Роль почек в регуляции КЩС

Роль почек в регуляции КЩС обусловлена восполнением дефицита ионов HCO_3^- в крови («реабсорбция» бикарбоната), возникающего вследствие нейтрализации образующихся в ходе метаболизма нелетучих органических кислот буферными основаниями крови, и удалением из организма в составе мочи кислых продуктов в виде кислых фосфатов и солей аммония (рис. 1.16).

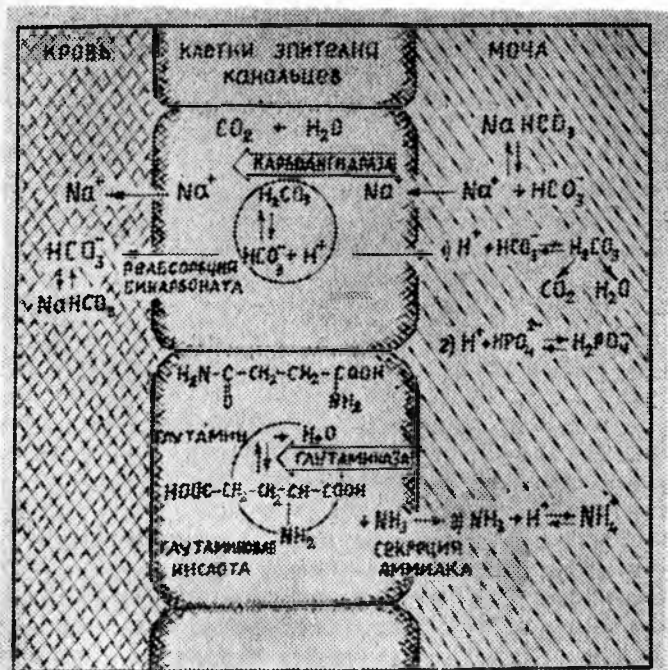


Рис. 1.16. Участие почек в регуляции КЩС.

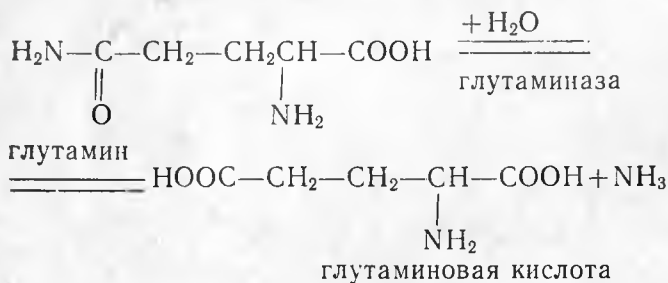
В клетках эпителия почечных канальцев из CO_2 и H_2O с участием фермента карбоангидразы образуется угольная кислота. H_2CO_3 диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- . Протоны активно секретируются в просвет канальцев, а ионы бикар-

боната поступают в кровь, восполняя дефицит HCO_3^- ионов. С секрецией H^+ ионов сопряжена реабсорбция ионов Na^+ .

Судьба попавших в мочу ионов H^+ :

- 1) $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \begin{matrix} | \text{CO}_2 \\ | \text{H}_2\text{O} \end{matrix}$ (выводятся с мочой или реабсорбируются)
- 2) $\text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4^-$
- 3) $\text{H}^+ + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$

Ионы H_2PO_4^- и NH_4^+ обуславливают кислую реакцию мочи ($\text{pH} = 5,3-6,5$) и в составе кислых фосфатов и солей аммония выводятся из организма (за сутки 50—80 мэкв). Необходимый для образования последних аммиак в больших количествах образуется в почках из глутамина с участием фермента глутаминазы:



Исследование КЩС в клинике

Существующие аппараты для исследования КЩС АЗИВ-1, АЗИВ-2, микро-Аstrup позволяют проводить прямое измерение pH крови. pCO_2 определяется непрямым эквивалентным методом Аструпа. Проба крови делится на 3 части. В одной порции измеряется актуальный pH , две другие уравниваются в течение 3 мин. смесями O_2 и CO_2 известного состава. В одной смеси pCO_2 выше 40 мм рт. ст., в другой — ниже. В исследуемом образце крови получают 3 значения pH — при истинном (актуальном), высоком и низком значениях pCO_2 . На номограмме Сиггор-Андерсена (рис. 1.17) откладывают 2 точки — А и В с координатами pH и pCO_2 при

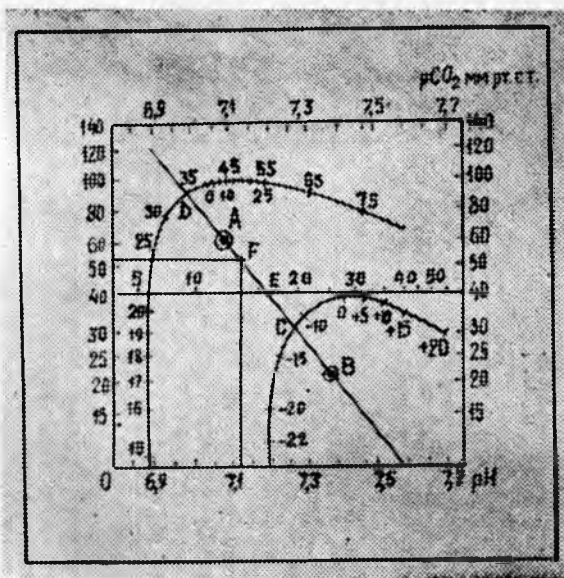


Рис. 1.17. Номограмма Сиггор-Андерссна.

заданных значениях $p\text{CO}_2$ в уравнивающих смесях ($>$ и < 40 мм рт. ст.) и соответствующих им измеренным значениям pH. Точки А и В соединяют. Из точки на оси абсцисс, соответствующей фактуальному pH крови, восстанавливают перпендикуляр до пересечения с прямой АВ и получают точку F. Перпендикуляр из точки на ординату соответствует величине фактуального $p\text{CO}_2$ крови. Точки пересечения прямой АВ и ее продолжений с графиками SB, BB и BE (точки E, D и C) соответствуют значениям этих показателей КЩС в исследуемом образце крови. Аппарат АЗИВ-2 позволяет одновременно измерять $p\text{O}_2$. Зарубежные аппараты «ABL-937-С» и «ABL-2» (Acid Base Laboratory) снабжены тремя электродами для прямого измерения pH, $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$. Компьютер рассчитывает и выдает в распечатанном виде все показатели КЩС.

Показатели КЩС крови здоровых людей приведены в таблице 1.11.

Показатели кислотно-щелочного состояния в крови

| Показатель | Принятое обозначение | Характеристика п условия измерения | Нормальная величина |
|-----------------------------|----------------------|---|---------------------|
| Актуальный pH | pH | Водородный показатель — отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов в крови при 38° С | 7,36—7,44 |
| Актуальное рСО ₂ | рСО ₂ | Парциальное давление углекислоты в газовой смеси, находящейся в равновесии с кровью при 38° С. Дыхательный компонент КЩС. рСО ₂ повышается при дыхательном ацидозе и снижается при дыхательном алкалозе | 36—44 мм рт. ст. |
| Актуальные бикарбонаты | AB | Концентрация бикарбонатов (НСО ₃ ⁻) в крови, при 38° С и данных значениях pH и рСО ₂ . Изменяется под влиянием метаболических и респираторных нарушений | 19—25 ммоль/л |
| Стандартные бикарбонаты | SB | Концентрация бикарбонатов (НСО ₃ ⁻) в крови, уравновешенной воздухом с рСО ₂ =40 мм рт. ст. и предварительно насыщенной кислородом (оксигемоглобин=100%) при 38° С. Метаболический компонент КЩС уменьшается при метаболическом ацидозе, а повышается при метаболическом алкалозе | 21—25 ммоль/л |
| Буферные основания | BB | Сумма всех анионов крови, обладающих буферным действием в условиях полного насыщения крови кислородом и при 38° С. Показатель мощности всей буферной системы. Изменения BB отражают степень метаболических нарушений | 40—60 ммоль/л |

Нормальные буферные
основания NBV

Сумма всех анионов крови, обладающих буферным действием при полном насыщении крови кислородом в стандартных условиях ($pH=7,38$, $pCO_2=40$ мм рт. ст., температура $=38^\circ C$).

40—60
ммоль/л

Избыток (дефицит)
буферных оснований BE

Изменения содержания оснований крови по сравнению с нормой для данного пациента — NBV. $BE=BB-NBV$. Показывает сколько ммоль $NaHCO_3$ следует добавить (или условно удалить), чтобы pH стал 7,38 (при $pCO_2=40$ мм рт. ст. и $38^\circ C$). Положительное значение указывает на избыток оснований, отрицательное — на дефицит оснований (избыток кислот). Выраженный избыток характерен для алкалоза, дефицит — для ацидоза. Предел дефицита — 30 ммоль/л. Изменения BE характерны для метаболических нарушений КЩС.

(+2,5) —
—(—2,5)
ммоль/л

Актуальное pO_2 pO_2

Парциальное давление кислорода в газовой смеси, находящейся в равновесии с кровью при $38^\circ C$. Измерение pO_2 позволяет оценить причину и характер изменений КЩС.

90—100 мм
рт. ст.

Нарушения КЩС и причины их возникновения

| Формы нарушений | Причины |
|--|--|
| <p>Ацидоз Метаболический — характеризуется избыточным образованием кислых продуктов, снижением рН плазмы крови и уменьшением концентрации бикарбоната. Развивается при кислородном голодании тканей, переходе на анаэробный гликолиз. Наблюдается при тяжелых нарушениях кровообращения, при сердечно-сосудистой недостаточности.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Гипоксия и образование большого количества молочной и др. органических кислот. 2. Острая и хроническая почечная недостаточность, сопровождающаяся задержкой SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} ионов. 3. Дегидратация при рвотах, диарее, сопровождающаяся потерей бикарбоната. 4. Сахарный диабет, голодание, лихорадка, сопровождающиеся избыточным образованием кетокислот. 5. Тяжелая адреналовая недостаточность. |
| <p>Дыхательный (респираторный) — характеризуется повышением в крови показателя pCO_2 выше 50 мм рт. ст., снижением рН. Содержание бикарбоната в острой фазе не меняется, в поздних фазах компенсаторно повышается.</p> | <p>Гиповентиляция при астматическом статусе (бронхиальная астма), воспалительных процессах в легких.</p> |
| <p>Алкалоз Метаболический — состояние дефицита водородных ионов в крови (рН выше, чем 7,45) в сочетании с избытком оснований: SB выше 29 ммоль/л, BE выше +2,3 ммоль/л.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Дефицит калия. 2. Потеря HCl при рвотах. 3. Олигурия. |

Метаболический алкалоз обычно сочетается со снижением калия в крови. Компенсация метаболического алкалоза осуществляется дыхательным и почечным путем (снижение вентиляции легких с повышением CO_2 и увеличением экскреции бикарбоната почками). При тяжелом алкалозе развиваются дегидратация и гипонатриемия. Метаболический алкалоз сочетается с «пародоксально» кислой мочой.

Дыхательный (респираторный) — характеризуется снижением pCO_2 ниже 38 мм рт. ст. и повышением pH выше 7,50. Общей причиной дыхательного алкалоза является усиление вентиляции легких. Содержание бикарбоната не меняется, при компенсации снижается. Компенсация за счет усиления экскреции бикарбоната и задержки ионов водорода.

4. Тяжелые формы альдостеронизма, сочетающиеся с гипокалиемией.
5. Длительное введение стероидных гормонов.
1. Испуг, боль, лихорадка.
2. Острая печеночная недостаточность и кома.
3. Гипервентиляция при ИВЛ.
4. Травмы центральной нервной системы.
5. Сепсис.

Особенности регуляции КЩС у детей

Регуляция КЩС крови и внеклеточной жидкости на протяжении всего периода детства обеспечивает постоянство концентрации ионов водорода, хотя в периоде новорожденности и у детей раннего возраста диапазон физиологических колебаний шире, чем у взрослых. В таблице 1.12 приведены показатели КЩС у новорожденных, детей раннего возраста и взрослых.

Таблица 1.12.

Показатели КЩС в крови новорожденных, детей раннего возраста и взрослых

| Показатель | Новорожденные | Дети | | |
|----------------------------------|---------------|-----------------|--|---------------|
| | | 2 мес. — 2 года | | Взрослые |
| pH | 7,29—7,38 | 7,37—7,46 | | 7,36—7,44 |
| pCO ₂ , мм рт. ст. | 26—41 | 26—41 | | 36—44 |
| BE, ммоль/л | (-7—(+1)) | (-6,4)—(+0,4) | | (-2,4)—(+2,4) |
| CO ₂ общий ммоль/л | 18—24 | 17—25 | | 21—31 |

Более низкие значения pCO₂ в крови новорожденных и детей раннего возраста по сравнению со взрослыми объясняются большей частотой дыхания, однако и в этом случае среднее значение избытка основания (BE) у детей является отрицательной величиной, т. е. фактически имеет место дефицит оснований, связанный с постоянным образованием нелетучих органических кислот и их недостаточным выведением почками. Эти особенности предопределяют склонность маленьких детей к ацидозу, особенно выраженную в период новорожденности.

Буферная емкость крови снижается после рождения и достигает у детей величин, характерных для взрослых людей, только к пубертатному периоду. Особенно резко снижается буферная емкость крови при анемиях в связи с важным значением буферных свойств гемоглобина.

В ходе родовой деятельности в организме матери накапливаются нелетучие кислоты и развивается ацидоз. Определенная часть протонов поступает в кровь плода. Это положение усугубляется при нарушениях кровообращения у ма-

тери, токсикозах беременности, преждевременной отслойке плаценты или пережатии пупочных вен.

При тяжелом течении родов плацента поглощает кислород в большей степени, чем плод, и развивается гипоксия плода. В организме плода начинает преобладать анаэробный путь распада глюкозы и образующаяся молочная кислота не успевает выводиться почками. Возникает метаболический ацидоз и соответственно его тяжести — клиническая симптоматика у новорожденных (табл. 1.13).

Таблица 1.13.

Динамика развития клинических проявлений ацидоза по мере снижения рН крови

| рН | Клинический признак |
|------|--|
| 7,2 | Дыхательные нарушения |
| 7,0 | Отсутствие реакций новорожденного на внешние раздражения |
| 6,9 | Поражение миокарда. Уменьшение амплитуды дыхания |
| 6,75 | Граница обратимости патефизиологических реакций |
| 6,6 | Исчезновение электроэнцефалографических потенциалов |
| 6,4 | Состояние, несовместимое с жизнью |

Опасность для жизни новорожденного возникает при снижении рН крови ниже 7,0. Надежда спасти его при быстром и энергичном лечении существует при снижении рН до 6,85. Умеренный хронический ацидоз в случаях некоторых наследственных нарушений обмена веществ является одной из причин задержки роста и развития ребенка. Тяжелый ацидоз сопутствует синдрому дыхательных расстройств у новорожденных. Даже у здоровых детей, родившихся без признаков гипоксии, значения рН крови в первые часы (сутки) ниже, чем у более старших детей и колеблются в пределах 7,29—7,38. Такой «пограничный» ацидоз здоровых новорожденных исчезает на 3-и сутки. У детей, родившихся с низкой массой тела, он может продолжаться дольше.

У недоношенных детей метаболический ацидоз развивается значительно чаще. При этом различают ранний ацидоз (первые дни жизни) и поздний (2—3 недели жизни). В связи с угрозой ацидоза у недоношенных не рекомендуется увеличивать содержание белков в их рационе свыше 4 г/кг массы тела и назначать кислые молочные смеси. Поздний ацидоз недоношенных может быть связан с интенсивным анаэробным

гликолизом, низкой активностью дыхательных ферментов, ограниченной способностью почек к выведению ионов H^+ .

Вследствие интенсивного обмена веществ у грудных детей количество образующихся ионов H^+ в расчете на единицу массы тела в 2—3 раза превышает их образование у взрослых. Образование CO_2 у новорожденных (330 ммоль/кг сутки) также выше, чем у взрослых (286 ммоль/кг сутки). Несмотря на интенсивное кислотообразование, детский организм поддерживает равновесие кислот и оснований, но оно легко нарушается в связи с частыми заболеваниями органов дыхания и при анемиях. Наибольшая роль в регуляции КЩС у маленьких детей принадлежит буферным системам внеклеточной жидкости. Так, содержание бикарбонатов у детей составляет 8 ммоль/кг массы тела, а у взрослых — 5 ммоль/кг. Мощностью фосфатного буфера у грудных детей зависит от поступления фосфатов с молоком. При вскармливании ребенка грудным молоком, содержащим относительно мало фосфатов, ионы H^+ выводятся почками преимущественно в виде солей аммония, а при поступлении больших количеств фосфатов с коровьим молоком выведение ионов H^+ осуществляется в виде анионов $H_2PO_4^-$.

Новорожденные при естественном вскармливании выводят с мочой $\approx 0,7$ ммоль ионов H^+ /кг массы тела, а при искусственном вскармливании — до 1,7 ммоль H^+ /кг массы, т. е. более, чем в 2 раза.

Способность почек к выведению кислых продуктов обмена постепенно возрастает в течение первого года жизни. Одним из ограничивающих факторов является низкая величина клубочковой фильтрации, в связи с чем в канальцы поступает недостаточное количество буферных анионов. Предел реабсорбции ионов HCO_3^- у грудных детей составляет 22 ммоль/л, у взрослых 25—28 ммоль/л, что свидетельствует о недостаточной экономии их почками. Регуляция КЩС становится более устойчивой у здоровых детей после первого года жизни.

Таким образом, существенная особенность регуляции КЩС у детей состоит в более широком, чем у взрослых диапазоне колебаний нормальных показателей, и в то же время, в ограниченном объеме адаптивных реакций при нагрузках. Если физиологические нормы показателей КЩС устанавливаются рано — уже в первые дни жизни, то способность противостоять нагрузкам и буферные свойства крови и тканей развиваются в более поздние периоды жизни.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----------|
| Введение | 3 |
| Список сокращений | 5 |
| I. КРОВЬ | 7 |
| Важнейшие биохимические показатели крови здорового взрослого человека | 7 |
| Некоторые биохимические показатели крови новорожденных и здоровых детей | 8 |
| Глюкоза | 9 |
| Холестерин | 30 |
| Триглицериды | 38 |
| Липопротеины | 42 |
| Белки | 50 |
| Остаточный азот | 67 |
| Ферменты плазмы крови | 70 |
| Амниотрансферазы | 73 |
| Лактатдегидрогеназа | 75 |
| Креатинкиназа | 79 |
| Гаммаглутамилтранспептидаза | 82 |
| Протеиназы и антипротеиназы | 83 |
| Фосфатазы | 90 |
| Пигменты | 92 |
| Калий | 104 |
| Натрий | 110 |
| Кальций и фосфаты | 116 |
| Кислотно-щелочное состояние | 126 |

Е. А. Бородин
БИОХИМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ
(Физиологическая роль
и диагностическое значение
биохимических компонентов крови и мочи)

ЧАСТЬ I
Учебное пособие

Издашие второе

Редактор Н. Г. Львова.
Технический редактор В. Г. Лецик.

Сдано в набор 10.01.91. Подписано в печать 10.03.91.
ВЕ 00203. Формат 60×84/16. Бумага писчая. Гарни-
тура литературная. Печать высокая. Уч.-изд. л. 7,91.
Усл. печ. л. 8,37. Тираж 1500. Заказ 164. Изд. № 8.
Заказное. Цена 3 руб.

Государственное редакционно-издательское малое пред-
приятие «РИО». 675000, г. Благовещенск, ул. им. Кали-
нина, 10.

Благовещенская типография управления печати и мас-
совой информации Амурского облсполкома. 675000,
г. Благовещенск, ул. им. Калинина, 10.