

БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. ИММАНУИЛА КАНТА

Е. В. Кириенкова, М. А. Вульф  
Р. М. Турсунов, Л. С. Литвинова

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ  
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Учебно-методическое пособие

Издательство  
Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта  
2023

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.5я75

П205

*Рецензенты*

*А. С. Симбирцев*, научный руководитель ФГУП

«Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России,

д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН;

*О. И. Уразова*, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

**П205 Патофизиология типовых патологических процессов** : учебно-методическое пособие / Е.В. Кириенкова, М.А. Вульф, Р.М. Турсунов, Л.С. Литвинова ; под ред. Л.С. Литвиновой. — Калининград : Издательство БФУ им. И. Канта, 2023. — 141 с.

ISBN 987-5-9971-0784-0

Систематизирует основные знания в области патофизиологии в соответствии с актуальной программой дисциплины. Представлено восемь тем занятий, рассматривающих вопросы общей патологии (патологической физиологии) и частной патофизиологии органов и систем: реактивность, резистентность, стресс; иммунитет и патология иммунного ответа; воспаление; клиничко-лабораторная диагностика нарушения углеводного обмена; клиничко-лабораторная диагностика нарушений липидного обмена; клиничко-лабораторная диагностика нарушений белкового обмена; патология водно-электролитного обмена; нарушения кислотно-основного состояния. По теме каждого занятия в лаконичной форме сформулированы цель, вопросы для самоконтроля, тесты и ситуационные задачи для контроля знаний при самоподготовке. В качестве иллюстративного материала приводятся таблицы и оригинальные схемы. Особую ценность в разделе практической работы представляют справочные материалы, позволяющие студенту провести сравнительный анализ полученных в ходе экспериментальной/клинической работы данных и сделать обоснованное заключение.

Разработано в соответствии с рабочей программой дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» и предназначено для студентов медицинских вузов и слушателей факультета повышения квалификации, аспирантов, ординаторов, врачей-исследователей и студентов биологических факультетов.

*Учебно-методическое пособие подготовлено по итогам выполнения фрагментов научно-исследовательских работ, реализованных в рамках Государственного задания (№ FZWM-2020-0010), гранта Российского научного фонда № 23-15-00061 (темы 3, 4, 5 пособия).*

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.5я75

© Кириенкова Е.В., Вульф М.А.,  
Турсунов Р.М., Литвинова Л.С., 2023

© БФУ им. И. Канта, 2023

ISBN 978-5-9971-0784-0

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	5
Тема 1. Реактивность, резистентность, стресс .....	6
Тема 2. Иммуитет и патология иммунного ответа .....	18
Тема 3. Воспаление .....	49
Тема 4. Клинико-лабораторная диагностика нарушений углеводного обмена .....	65
Тема 5. Клинико-лабораторная диагностика нарушений липидного обмена .....	71
Тема 6. Клинико-лабораторная диагностика нарушений белкового обмена .....	80
Тема 7. Патология водно-электролитного обмена .....	102
Тема 8. Нарушения кислотно-основного состояния .....	125

*Посвящается  
учителям жизни и профессии  
академику Евгению Даниловичу Гольдбергу,  
академику Вячеславу Викторовичу Новицкому,  
профессору Валентине Степановне Лавровой,  
кандидату медицинских наук  
Павлу Анатольевичу Затолокину*



## ВВЕДЕНИЕ

Патологический процесс — сочетание (комплекс) патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений.

Сформировавшиеся и закрепленные в процессе эволюции постоянные сочетания или комбинации различных патологических процессов и отдельных патологических реакций клеток и тканей называются типовыми патологическими процессами. К ним относятся воспаление, лихорадка, гипоксия, отек, опухолевый рост и др.

Патологический процесс лежит в основе болезни, но не является ею.

Отличия патологического процесса от болезни:

1. Болезнь всегда имеет одну главную причину (специфический, производящий этиологический фактор), патологический процесс всегда полиэтиологичен. Например, воспаление (патологический процесс) может быть вызвано действием различных механических, химических, физических и биологических факторов, а малярия не может возникнуть без действия малярийного плазмодия.

2. Один и тот же патологический процесс может обуславливать различные картины болезни в зависимости от локализации, иными словами, место локализации патологического процесса определяет клинику заболевания (воспаление легких — пневмония, воспаление оболочек мозга — менингит, воспаление сердечной мышцы — миокардит и т. д.).

3. Болезнь, как правило, — это комбинация нескольких патологических процессов. Так, например, при крупозной пневмонии имеет место сочетание (во взаимосвязи) таких патологических процессов, как воспаление, лихорадка, гипоксия, ацидоз и др.

4. Патологический процесс может не сопровождаться снижением приспособляемости организма и ограничением трудоспособности (бородавка, липома, атерома и др.).

## ТЕМА 1

### РЕАКТИВНОСТЬ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, СТРЕСС

**Учебные цели:** сформировать современные представления о роли реактивности и резистентности в развитии заболеваний, о взаимосвязи и последовательности патогенетических факторов, возникающих в результате развития общих реакций организма в ответ на различные повреждающие воздействия, а также о принципах профилактики и коррекции вышеуказанных расстройств.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о закономерностях развития общей ответной реакции организма на воздействие факторов внешней среды, возникновении и развитии общего адаптационного синдрома, реакций острой фазы, шока и комы, а также о тех возможных нарушениях в организме, которые сопутствуют перечисленным реакциям;

— знать механизмы развития и проявлений общих реакций организма при действии повреждающих агентов, принципы коррекции и профилактики возникающих нарушений;

— уметь выявлять защитно-компенсаторные и патологические реакции организма при различных патологических состояниях, объяснять патогенез защитных и патологических реакций организма, оценивать состояние реактивности организма по клинико-лабораторным данным, определять предрасположенность организма к развитию заболеваний на основе знаний механизмов формирования реактивности, решать типовые ситуационные задачи по теме занятия;

— иметь навык на основании данных анамнеза и совокупности клинических признаков определять тип развившейся общей реакции и предлагать возможные принципы патогенетической и симптоматической коррекции наблюдаемого у пациента состояния.

**Реактивность организма (от лат. *reactia* — противодействие) — это его способность определенным образом отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие факторов внутренней и внешней среды (рис. 1).**

Клиника любого заболевания и эффект лечения зависят от реактивности пациента. Реактивность, которая определяется наследственными анатомофизиологическими особенностями представителей данного вида, получила название **видовой**. Это наиболее общая форма реактивности организма.

Биологическая реактивность объясняет, почему представители разных видов подвержены определенным инфекционным заболеваниям. Например, чума собак и ящур крупного рогатого скота не угрожают человеку; столбняк опасен для человека, обезьян, лошадей и не представляет опасности для кошек, собак, черепах, крокодилов; у акул не встречаются инфекционные заболевания, никогда не нагнаиваются раны; крысы и мыши не болеют дифтерией, собаки и кошки — ботулизмом.



Рис. 1. Виды реактивности

Несложно понять отличие между **физиологической** и **патологической** реактивностью. Физиологическая реактивность — реактивность здорового организма, а патологическая — больного. Мы часто можем наблюдать, как в одном случае внешнее воздействие вызывает физиологическую реакцию, а в другом — патологическую.

*Например:*

- действие ультрафиолета (УФ) может вызвать образование меланина, а у некоторых людей — фотоожог;
- при попадании в глаз мельчайшей соринки усиливается слезообразование, а у больного с нарушением иннервации слезной железы этого не происходит, что может привести к развитию воспаления;
- развитие пищевой аллергии при употреблении цитрусовых у аллергиков и отсутствие таковой у здоровых, даже при употреблении фруктов в большом количестве.

**Групповая** реактивность — это реактивность отдельных групп особей в пределах одного вида, объединенных каким-либо признаком, определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия факторов внешней среды. К таким признакам могут относиться особенности возраста, пола, конституции, наследственности, принадлежность к определенной расе, группе крови, типу высшей нервной деятельности.

*Например:*

Существует множество аутосомно-рецессивных генетических нарушений, частота которых в популяции зависит от региона и происхождения:

- муковисцидоз — наиболее распространенное среди людей северо-европейского происхождения аутосомно-рецессивное заболевание, ограничивающее продолжительность жизни;

- серповидноклеточная анемия — наиболее распространена к югу от Сахары среди населения с африканским происхождением, а также среди населения Латинской Америки, Ближнего Востока, жителей регионов Южной Европы (Турция, Греция и Италия);
- наследственный гемохроматоз — наиболее распространен среди лиц североевропейского (особенно кельтского) происхождения.

Еще одним примером групповой реактивности является высокий риск инфекции НР (*Helicobacter pylori*) у афроамериканцев и в регионе Азиатско-Тихоокеанских островов, что приводит к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Повышенная восприимчивость к НР у афроамериканцев имеет генетическую основу, что проявляется в раннем возрасте — распространенность инфекции НР составляет ~ 30% по сравнению с 12% общей детской популяции в США.

К групповой реактивности можно отнести высокую распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в Индии. Данные 2019 г. показали, что 77 млн человек в Индии страдали диабетом, и ожидается, что к 2045 г. этот показатель вырастет до 134 млн и более. В дополнение к генетике и семейному анамнезу на риск развития диабета в значительной степени влияют этническая принадлежность, возраст, ожирение, отсутствие физической активности, неправильное питание и поведенческие привычки.

**Индивидуальная** реактивность зависит от особенности реактивности каждого индивида в отдельности (состояние иммунной, эндокринной, нервной системы, тип конституции, раса).

Примером индивидуальной реактивности может являться способность организма сопротивляться вирусной инфекцией. Так, несмотря на высокую контактиозность вируса COVID-19, не все члены семьи заболели, а в случае инфицирования тяжесть и продолжительность болезни сильно отличались, что можно объяснить только особенностями работы иммунной системы человека. Это может быть примером как физиологической (когда пациент не заболевает), так и патологической (в случае тяжелого течения и развития осложнений) специфической реактивности.

**Специфическая** реактивность — способность организма отвечать на действие антигена выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, то есть это реактивность иммунной системы (иммунологическая реактивность). Активный специфический иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания; выработка и накопление специфических антител (сенсбилизация), образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток — проявления специфической реактивности. Изменения в организме, возникающие в ответ на действие внешних факторов и не связанные иммунным ответом, являются проявлением **неспецифической** реактивности. Например, изменения в организме при геморрагическом или травматическом шоке, гипоксии, действии ускорений и перегрузок; развитии воспаления, лихорадки, лейкоцитоза, спазма бронхов, отека слизистой оболочки, гиперсекреции слизи, одышке, сердечной недостаточности.

**Запомнить:** к неспецифической реактивности относят неспецифический иммунитет, общий адаптационный синдром, ответ острой фазы (раздел «Нарушение белкового обмена»).

### Ситуационные задачи

#### *Клинический случай №1.*

Пациентка Н., 28 лет, предъявляет жалобы на периодически возникающие (преимущественно в дневное время) приступы одышки с затрудненным выдохом, сопровождающиеся сначала покашливанием, затем появлением свистящих хрипов.

*Из анамнеза:* впервые отметила появление приступов четыре месяца назад, после перенесенного острого вирусного заболевания. Ранее подобных симптомов не было, хотя часто болела респираторными инфекциями (более четырех раз в год). Первые приступы появились в период работы в парикмахерской. С тех пор они повторялись не чаще одного раза в неделю в рабочее время. Ночных эпизодов затруднения дыхания не отмечает. При изучении сопутствующих заболеваний установлено, что в детском возрасте страдала диатезом, с 14-летнего возраста в период цветения тополя отмечала появление зуда в глазах и слизистые выделения из носа, чихание. К врачу ранее по поводу лечения аллергии не обращалась. Самостоятельно принимала супрастин (при необходимости). Не курит. Алкоголем не злоупотребляет.

#### *Вопросы:*

1. Выделите и обоснуйте синдромы, выявите ведущий.
2. Укажите возможные причины возникновения приступов.
3. Опишите механизм появления жалоб.
4. Перечислите анамнестические данные, подтверждающие возможность появления у данной пациентки приступов одышки и их происхождение.
5. Назначьте дополнительные обследования.

#### *Ответы:*

1. Согласно жалобам, во время приступа выделен синдром бронхиальной обструкции.
2. Контакт с аллергенами окружающей среды (тополиный пух, профессиональные аллергены — аэрозоли (лаки и краски в парикмахерской)) провоцирует развитие бронхиальной обструкции.
3. Указанные жалобы связаны с бронхоспазмом, гиперсекрецией слизи и воспалительным отеком слизистой бронхов.
4. Приступы периодической бронхиальной обструкции свидетельствуют об аллергической природе у лиц, склонных к атопии. О генетической предрасположенности к атопии свидетельствует наличие в анамнезе диатеза, поллиноза в период цветения тополя.
5. Скарификационные внутрикожные тесты с возможными аллергенами (пыльца растений, чье цветение приходится на май — время цветения тополя). С целью выявления гиперреактивности бронхов проводится исследование функции внешнего дыхания (определение ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха за первую секунду) и изменения ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкости легких)) и выявляется пик флуометрии (путем определения пиковой скорости выхода (ПСВ) и разницы ПСВ в утренние и вечерние часы).

*Комментарии:*

Указанные жалобы связаны с наличием у пациентки эпизодов бронхиальной обструкции на фоне генетической предрасположенности к атопии.

*Возможный диагноз:* бронхиальная астма, персистирующее течение.

**Клинический случай №2.**

Пациент Н., 42 года, предъявляет жалобы на одышку с затрудненным выдохом при ходьбе по ровной местности (отмечает, что идет медленнее, чем лица его возрастной группы), кашель в утренние часы после подъема с кровати, периодическое выделение слизистой мокроты, а также слабость, вялость, снижение работоспособности.

*Из анамнеза:* кашель в утренние часы отмечает на протяжении последних пяти лет. К врачу обращался неоднократно по поводу появления кашля с гнойной мокротой на фоне острой респираторной инфекции. Был выставлен диагноз острый бронхит. Получал лечение антибиотиками, после чего отметил улучшение самочувствия. Однако продолжал беспокоить кашель в утренние часы и выделение небольшого количества мокроты. Пациент курит с 16 лет, в последние десять лет до 20—30 сигарет в день. Сердечно-сосудистые заболевания отрицает. Контакты с больными туберкулезом отрицает. Работает менеджером в крупной строительной компании, профессиональных вредностей не имеет. Проживает в квартире с централизованным отоплением. Аллергию на медикаменты, пищевые продукты, шерсть животных отрицает.

*Вопросы:*

1. Выделите и обоснуйте синдромы, выявите ведущий.
2. Опишите механизм появления жалоб.
3. Укажите ключевые факторы анамнеза в развитии описанной клинической ситуации.
4. Укажите ведущий метод диагностики и данные, необходимые для подтверждения гипотезы о природе заболевания.
5. Сформулируйте предварительный диагноз и укажите диагностические критерии.

*Ответы:*

1. Согласно жалобам, выделены синдромы астенической, бронхиальной обструкции, дыхательной недостаточности. Ведущий синдром — бронхиальная обструкция.

2. Частично необратимое ограничение воздушного потока.

3. У пациента длительный стаж курения с употреблением большого количества сигарет, также имеет значение его возраст (старше 40 лет) и медленное прогрессирование симптомов в анамнезе от кашля до одышки. Ключевым фактором является курение.

4. Спирометрия является золотым стандартом и ведущим методом диагностики для оценки степени бронхиальной обструкции. Для подтверждения гипотезы об ограничении воздушного потока имеет значение снижение ОФВ1 и соотношение ОФВ1/ФЖЗЛ менее 70%.

5. Учитывая наличие одышки, медленное прогрессирование симптомов, зрелый возраст и наличие фактора риска — курения, можно предположить наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких. Уточнение степени тяжести заболевания возможно на основании данных спирометрии.

В представленных двух клинических случаях этиологический фактор один и тот же — частые респираторные заболевания. Однако диагнозы разные. В первом случае у женщины инфекция привела к развитию бронхиальной астмы, поскольку предрасполагающим фактором являлась наследственность, на что указывают в анамнезе диатез и поллиноз в период цветения тополя. Во втором случае у мужчины развивается обструктивный синдром, предрасполагающим фактором которого является длительный срок курения и количество выкуренных сигарет (20—30 сигарет в день).

**Специфическая** реактивность — способность организма отвечать на действие антигена выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, то есть это реактивность иммунной системы (иммунологическая реактивность). Активный специфический иммунитет, аллергия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания; выработка и накопление специфических антител (сенсбилизация), образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток — проявления специфической реактивности. Изменения в организме, возникающие в ответ на действие внешних факторов и не связанные с иммунным ответом, служат проявлением неспецифической реактивности. Например, изменения в организме при геморрагическом или травматическом шоке, гипоксии, действии ускорений и перегрузок; развитии воспаления, лихорадки, лейкоцитоза, спазма бронхиол, отека слизистой оболочки, гиперсекреция слизи, одышки, сердцебиения.

**Запомнить:** к неспецифической реактивности относят неспецифический иммунитет, общий адаптационный синдром, ответ острой фазы (раздел «Нарушение белкового обмена»).

**Резистентность организма** — это его устойчивость к действию патогенных факторов (от лат. *resisteo* — сопротивление) (рис. 2).

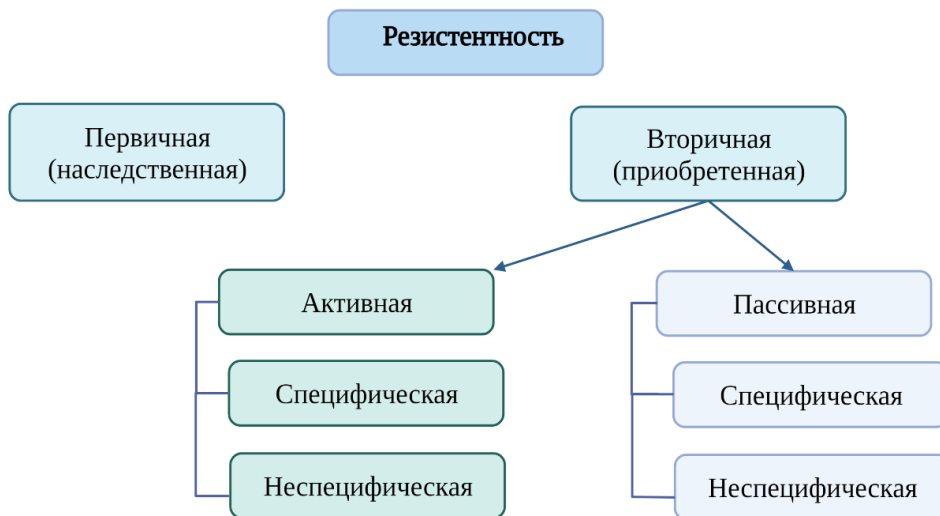


Рис. 2. Виды резистентности



**Активная резистентность** возникает в результате активной адаптации (активного включения механизмов защиты) к повреждающему фактору.

**Пассивная резистентность** не связана с активным функционированием механизмов защиты, обеспечивается барьерными системами организма (кожа, слизистые оболочки, гематоэнцефалический барьер).

Резистентность, как и реактивность, может быть: **специфической** — к действию какого-либо одного определенного патогенного агента антигенной природы (например, устойчивость к определенной инфекции) и **неспецифической** — по отношению к самым различным воздействиям.

Примером **неспецифической резистентности** при острой гипоксии является выброс эритроцитов из депо, а при хронической — активация эритропоэза в костном мозге в ответ на выброс эритропоэтина из почек.

Пример **специфической резистентности** — выработка иммунитета к определенному антигену вирусной природы.

**Неспецифическая резистентность, или система врожденного иммунитета**, обусловлена наследственными анатомо-физиологическими особенностями организма. В основе его лежат воспаление и фагоцитоз. Факторы естественной резистентности включаются в защиту сразу после преодоления возбудителем кожных или слизистых оболочек и внедрения его во внутреннюю среду организма. В течение первых четырех часов после внедрения микроба они являются практически единственными защитниками организма. Ранее считалось, что фагоцитоз неспецифичен, сейчас доказано, что фагоциты с помощью рецепторов распознают паттерны, присущие только микроорганизмам и отсутствующие у многоклеточных, и таким образом отличают микробы от клеток своего организма. Однако строгой специфичности, то есть реакции на определенный антиген (АГ), нет, поэтому фагоцитоз относят к механизмам неспецифической резистентности. Кроме макрофагов, к клеточным элементам врожденного иммунитета относят нейтрофилы и NK (natur killer) клетки (взаимодействуют с молекулой МНС I при вирусной инфекции, злокачественной трансформации и при внутриклеточном стрессе).

Важную роль играют факторы гуморального врожденного иммунитета:

- система комплемента;
- цитокины;
- дефензины;
- факторы воспаления.

### **Клинический случай №3.**

Больная Л., 38 лет, поступила в клинику с жалобами на приступообразный кашель с трудноотделяемой вязкой слизистой мокротой (единичные плевки), приступы удушья с затрудненным выдохом, возникающие ежедневно в дневное и ночное время, одышку при незначительной физической нагрузке, заложенность носа.

*Из анамнеза:* сестра пациентки страдает полипозным риносинуситом, у матери больной пищевая аллергия в виде крапивницы. Пациентка работает вязальщицей на текстильном предприятии, имеет постоянный контакт с шерстью. В течение последних лет отмечает частые ОРВИ — 2—3 раза в год. В анамнезе отмечены аллергические реакции на прием ампициллина — за-



ложенность носа и слезотечение, на цитрусовые и клубнику — крапивница. На протяжении многих лет беспокоит практически постоянная заложенность носа, два года назад диагностирован полипозный риносинусит, проведена полипотомия носа. Год назад после перенесенного ОРВИ длительное время сохранялся приступообразный кашель. Состояние ухудшилось весной, когда впервые развился приступ удушья, купированный введением эуфиллина. В последующем больная самостоятельно принимала антигистаминные препараты. Последнее ухудшение после ОРВИ — резко возросла частота приступов удушья в дневное время, появились ночные приступы. Для обследования и коррекции терапии больная поступила в клинику.

*Объективно:* состояние относительно удовлетворительное, частота дыхания (ЧД) — 22 в мин, на коже кистей — экзематозные бляшки. Носовое дыхание резко затруднено. Отмечается диффузный «теплый» цианоз. При перкуссии легких — коробочный звук, при аускультации выслушивается большое количество сухих свистящих и жужжащих хрипов над всей поверхностью легких. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 96 в мин. Артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены.

*Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:*

*Общий анализ крови:* эритроциты —  $4,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты —  $12,9 \times 10^9/л$ , эозинофилы — 7%, палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные нейтрофилы — 63%, лимфоциты — 20%, моноциты — 7%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 10 мм/ч.

*Общий анализ мокроты:* консистенция вязкая, характер слизистый, лейкоциты — 1—5 в поле зрения (п/зр); эозинофилы — 20—40—60 в п/зр; эритроцитов нет; спирали Куршмана — 1—3 в препарате, кристаллы Шарко — Лейдена — 5—7 в препарате; атипичные клетки, эластичные волокна, БК (бациллы Коха) не найдены.

*ФВД (функция внешнего дыхания):* ЖЕЛ — 84%; ОФВ1 — 55%. После ингаляции 400 мкг сальбутамола: ОФВ1 — 84%. Рентгенограмма органов грудной клетки — очаговые и инфильтративные изменения не обнаружены, определяется уплощение купола диафрагмы, повышение воздушности легочной ткани, утолщение стенок бронхов.

*Диагноз:*

1. Синдром повышенной воздушности легких (синдром эмфиземы), синдром бронхиальной обструкции, синдром дыхательной недостаточности.

Ведущий синдром — бронхиальная обструкция.

2. Указанные жалобы связаны с бронхоспазмом, гиперсекрецией слизи и воспалительным отеком слизистой бронхов.

3. Обструктивный тип нарушения функции внешнего дыхания.

4. Предварительный диагноз: бронхиальная астма. Диагноз можно поставить на основании жалоб, данных анамнеза, объективных данных.

5. Бронхиальная астма, тяжелого течения, в фазе обострения. Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность II ст.

Основной диагноз у пациентки — бронхиальная обструкция как симптом бронхиальной астмы. Если речь идет о заболевании, значит, это пример патологической реактивности. Попробуем ответить на вопрос: о какой реактивно-

сти идет речь — специфической или неспецифической? Ответ: о специфической реактивности, поскольку развивается патологический иммунный ответ на антигены шерсти.

Все разновидности реактивности зависят от возрастных особенностей, пола, наследственности, конституции и внешних условий. В данном клиническом случае важными предрасполагающими и способствующими факторами являются женский пол (аллергические заболевания чаще возникают у женщин) и род деятельности (работа на текстильном предприятии и контакт с шерстью).

**Стресс (от англ. *stress* — напряжение), или «общий адаптационный синдром» (ОАС), — это совокупность общих неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма в ответ на действие стрессоров — раздражителей чрезвычайной силы любой природы.** Синдром направлен на обеспечение гомеостаза организма и его адаптацию к новым условиям окружающей среды.

При действии на организм стресс вызывает два вида реакций:

- 1) **специфические**, связанные с особенностями действующего фактора;
- 2) **неспецифические**, общие при действии различных стрессоров.

Именно эту вторую часть ответа организма Г. Селье предложил называть реакцией стресса (термин «общий адаптационный синдром» автор вначале употреблял как синоним слова «стресс»). Г. Селье проанализировал и описал многообразные изменения, возникающие в организме при стрессе и называемые в настоящее время **«триадой Селье»**:

- гипертрофия коры надпочечников и инволюция тимиколимфатического аппарата (тимуса, селезенки, лимфоузлов);
- образование геморрагических язв в желудочно-кишечном тракте;
- нарушение обмена веществ и изменения в периферической крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза, снижения количества лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов.

**Стадии стресс-синдрома.** В развитии общего адаптационного синдрома выделяют **три стадии: раннюю стадию, или реакцию тревоги, стадию резистентности и стадию истощения.**

**Первая стадия** (реакция тревоги) — характеризуется уменьшением размеров тимуса, селезенки, лимфатических узлов. Она длится от 6 до 48 ч после действия стрессора. Реакция на стадию тревоги, также известная как «бей или беги», является первой стадией стресса и характеризуется интенсивным возбуждением, потными ладонями, трясущимися руками, учащенным сердцебиением, сухостью во рту, головокружением и одышкой.

**Панические атаки** (еще одна заметная реакция на стадию тревоги) происходят из-за развития следующих реакций:

- увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления;
- учатившееся дыхание;
- повышение адреналина в крови.

Инстинкт **«бей или беги»** — невербальная реакция организма на стресс. Возбуждение коры головного мозга приводит к выбросу адреналина и кортизола, которые могут сильно влиять на физические процессы в организме. В этот момент мы шокированы, напуганы или удивлены. Адреналин выделя-

ется мозговым веществом, а кортизол — корковым веществом надпочечников. Эти гормоны вызывают у человека сильное чувство страха и беспокойства, выброс норадреналина в кровотоки увеличивает частоту сердечных сокращений, кровяное давление и частоту дыхания.

На стадии тревоги люди могут испытывать состояние от повышенной возбудимости до чувства спокойствия, что может иметь как положительные, так и отрицательные эффекты, в зависимости от ситуации. Появляются геморрагические высыпания и изъязвления на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что связано с активацией мозгового слоя и коры надпочечников и выбросом в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов. Эрозивные изменения и возникновение язв желудочно-кишечного тракта обусловлены способностью глюкокортикоидов стимулировать секрецию HCl и пепсина.

**Вторая стадия** (стадия резистентности) объясняется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и выбросом кортизола, который оказывает влияние на все виды обменов. Глюкокортикоиды подавляют действие инсулина, усиливая глюконеогенез и гликогенолиз, что приводит к повышению глюкозы в крови и повышенному ее потреблению инсулиннезависимыми тканями (головной мозг, почки, сердце). Глюкокортикоиды усиливают синтез белка в сердечной мышце, печени, в органах центральной нервной системы (ЦНС) и в то же время подавляют синтез белка и повышают его распад в коже, костях, скелетных мышцах, в лимфоидной и жировой ткани. Важную роль глюкокортикоиды оказывают на жировой обмен, стимулируя липолиз в жировой ткани, что приводит к повышению в крови уровня свободных жирных кислот (СЖК), используемых сердечной и скелетными мышцами, почками в качестве энергетических субстратов. Образующиеся при катаболизме белков и липидов аминокислоты и жирные кислоты представляют собой субстраты для глюконеогенеза в печени и почках.

Хотя целью общего адаптационного синдрома (ОАС) является восстановление гомеостаза, хронический стресс приводит к развитию сердечно-сосудистой недостаточности (ССН), язве желудка и 12-перстной кишки (ДПК), нарушению регуляции сна и психики, что можно назвать *болезнями адаптации (3-я стадия стресса)*. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) проявляются повышением кровяного давления и частоты сердечных сокращений. Поэтому хронический стресс приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт и артериальная гипертензия). Высвобождение катехоламинов приводит к нарушению трофики в желудочно-кишечном тракте вследствие спазма кровеносных сосудов. Хронический стресс подавляет активность иммунной системы.

*В качестве иллюстрации болезни адаптации может служить ниже представленная история болезни.*

#### **Клинический случай №4.**

Больной К., 50 лет, архитектор, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на сильные головные боли пульсирующего характера в затылочной области, сопровождающиеся тошнотой, однократной рвотой, головокружением, появлением «сетки» перед глазами.

*Из анамнеза:* головные боли отмечает в течение многих лет, чаще по утрам или после психоэмоционального напряжения. За медицинской помощью не

обращался. Последний приступ головных болей возник внезапно на фоне удовлетворительного самочувствия. Перед этим был в командировке, напряженно работал.

*Объективно:* состояние средней степени тяжести. Больной несколько возбужден, испуган. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, отмечается гиперемия лица и шеи. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 18 в мин. Пульс — напряжен, частый — 92 в мин. АД — на правой руке — 195/100 мм рт. ст., на левой — 200/100 мм рт. ст. Границы сердца — левая — на 1,5 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Сердечные тоны звучные, ритмичные, акцент II тона на аорте. ЧСС — 92 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков нет.

*Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:*

Общий анализ крови и мочи — без особенностей; глюкоза крови — 4,5 ммоль/л. Рентгенологическое исследование: гипертрофия левого желудочка. Легкие — без патологии. Электрокардиограмма (ЭКГ) — электрическая ось сердца отклонена влево, ЧСС — 78 в мин. Признаки гипертрофии левого желудочка с систолической перегрузкой. Тропониновый тест отрицательный.

*Диагноз:*

1. Предварительный диагноз: гипертоническая болезнь II стадии. Риск 4 (очень высокий). Гипертонический криз 1-го типа.

2. План дообследования: ЭКГ в динамике, эхокардиография (Эхо-КГ), липидограмма, креатинин крови, суточное мониторирование АД, консультация офтальмолога, невролога. Для подтверждения гипертонической энцефалопатии — компьютерная томография (КТ).

*Комментарий:* гипертонический криз неосложненный 1-го типа, клинически характеризуется триадой признаков: головная боль, головокружение, тошнота (рвота) в сочетании с внезапным повышением АД до высоких цифр.

*Дополнительные методы исследования выявляют главный признак:* гипертрофию левого желудочка, свидетельствующую о гипертонической болезни, а состояние сосудов глазного дна — о развитии гипертонической ретинопатии. Неврологом определяются показания для проведения КТ.

### Список рекомендуемой литературы

1. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.

2. *Пропедевтика* внутренних болезней. Сборник клинических задач / сост. А.В. Ткачев, Г.Н. Тарасова, В.Г. Богатырев ; под ред. А.В. Ткачева, Г.Н. Тарасовой. Ростов н/Д, 2016.

3. Bloom M. Understanding Sickle Cell Disease. University Press of Mississippi, 1995. Chap. 2.

4. Chu B., Marwaha K., Sanvictores T. et al. Physiology, Stress Reaction // StatPearls. StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/> (дата обращения: 05.06.2023).

5. Copstead L.E., Banasik J.L. Pathophysiology. 5<sup>th</sup> ed. Saunders, 2012.

6. *Huerta-Franco M.R., Banderas J.W., Allsworth J.E.* Ethnic/racial differences in gastrointestinal symptoms and diagnosis associated with the risk of *Helicobacter pylori* infection in the US // *Clin Exp Gastroenterol.* 2018. Vol. 11. P. 39—49.

7. *Jorde L.B., Wooding S.P.* Genetic variation, classification and ‘race’ // *Nature Genetics.* 2004. Vol. 36. S. 28—33.

8. *Porth C., Grossman S.* Porth’s Pathophysiology Concepts of Altered Health States. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

9. *Pradeepa R., Mohan V.* Epidemiology of type 2 diabetes in India // *Indian J. Ophthalmol.* 2021. Vol. 69. P. 2932—2938.

## ТЕМА 2

### ИММУНИТЕТ И ПАТОЛОГИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

**Учебные цели:** сформировать современные представления об этиологии и патогенезе иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций, о методах экспериментального моделирования аллергических реакций. Развить у студентов способность рассуждать и аргументировать, применять научный метод в оценке состояния пациента с патологией иммунной системы. Познакомить студентов с принципами проблемного обучения в познании основ патофизиологии иммунной системы.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о строении и функции органов, клеток и молекул иммунной системы, типах иммунологической резистентности, видах иммунного ответа и механизмах его регуляции; о методах экспериментального моделирования аллергической реакции;

— знать этиологию, патогенез и клинические проявления иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний, типы и стадии реакций гиперчувствительности и основные проявления аллергических заболеваний;

— уметь решать типовые ситуационные задачи по теме занятия;

— иметь навык на основании данных анамнеза, совокупности имеющихся клинических признаков и результатов лабораторных исследований определять тип нарушения иммунологической реактивности, а также предполагать возможные методы этиотропной и патогенетической терапии иммунологических расстройств.

Иммунная система способна уничтожить патогенные организмы (бактерии, грибки, вирусы и паразиты) с помощью различных механизмов. Органы, участвующие в иммунном ответе, делятся на первичные и вторичные.

1. **Первичные лимфоидные органы** (тимус и костный мозг), где Т- и В-клетки экспрессируют антигенные рецепторы и становятся функционально зрелыми.

2. **Вторичные лимфоидные органы** (селезенка, миндалины, лимфатические узлы, кожная и слизистая иммунная система) — именно в них В- и Т-лимфоциты распознают чужеродные антигены и развивается иммунный ответ.

Выделяют антиген-специфический адаптивный иммунный ответ и врожденный иммунный ответ, также называемый естественным, который распознает ассоциированные с молекулярными паттернами патогены (PAMP). PAMP связываются рецепторами распознавания (PRR — Pattern recognition receptor), в основном экспрессируемыми на клетках врожденного иммунитета. PRR также могут распознавать молекулы хозяина, содержащие молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), — молекулы, которые часто высвобождаются из некротических клеток, поврежденных патогенами.

Врожденная иммунная система состоит в основном из физических барьеров (кожа и слизистые оболочки), химических барьеров за счет действия антимикробных пептидов и активных форм кислорода, врожденных иммунных клеток и растворимых медиаторов (система комплемента, врожденные антигены и ассоциированные цитокины).

#### **Задачи неспецифического иммунитета:**

- 1) предотвращать проникновение возбудителей в организм через физические и химические барьеры;
- 2) избегать распространения инфекций благодаря системе комплемента и другим гуморальных факторов;
- 3) удалять патогены с помощью фагоцитоза и цитотоксичности;
- 4) активировать адаптивную иммунную систему посредством синтеза цитокинов и представления антигена Т- и В-клеткам.

### **Клетки неспецифического (врожденного) иммунитета**

Клетки неспецифического (врожденного) иммунитета выполняют несколько функций, необходимых для защиты от патогенов. Некоторые клетки образуют физические барьеры, препятствующие инфекциям, а некоторые экспрессируют различные рецепторы — PRR, которые распознают PAMP и DAMP.

**Немиелоидные клетки** — эпителиальные клетки, фибробласты, которые в основном образуют барьер между внутренней и внешней средой, а также вырабатывают противомикробные вещества — антимикробные пептиды (АМП — дефензины ( $\alpha$  и  $\beta$ ), кателицидины, статины), препятствующие проникновению патогенов и способствующие формированию первой линии защиты от инфекций.

**Миелоидные клетки** — моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и тромбоциты — выполняют специализированные функции по защите от вторжения патогенов.

**Моноциты** представляют собой клетки, которые развиваются в костном мозге, высвобождаются в кровоток для циркуляции в течение 72 ч, а затем эмигрируют в различные ткани, где они дифференцируются в макрофаги или ДК. У человека моноциты подразделяются на классические и неклассические в зависимости от их поверхностной экспрессии кластера дифференцировки CD14 и CD16. *Классические моноциты* с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> считаются воспалительными клетками (более 92% от общего числа моноцитов). *Неклассические моноциты* с фенотипом CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> вырабатывают небольшое количество провоспалительных цитокинов и высокие уровни противовоспалительных факторов. В процессе развития воспаления сначала появляются классические моноциты, а через несколько дней — неклассические. К числу основных функций моноцитов относится их участие во врожденном иммунном ответе против патогенов и в воспалении, когда они мигрируют к очагу инфекции, созревают в макрофаги или ДК для участия в фагоцитозе патогенов или клеточного дедбриса. Кроме того, моноциты являются антигенпрезентирующими клетками (АПК), известными своим участием в презентации антигена с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС II) Т-клеткам и участием в активации адаптивного иммунного ответа.



**Макрофаги** — гетерогенная клеточная популяция, выступают как эффекторные клетки врожденной иммунной системы. В целом макрофаги можно разделить на две популяции: резидентные и воспалительные. Резидентные макрофаги обнаруживаются практически во всех тканях и регулируют дифференцировку клеток, репарацию, осуществляют иммунологический надзор. Воспалительные макрофаги происходят из циркулирующих моноцитов и быстро проникают в пораженные ткани. В ответ на несколько сигналов из микроокружения макрофаги могут активироваться и выполнять различные функции: *макрофаги M1* (классически активированные макрофаги) и *макрофаги M2* (альтернативно активированные макрофаги). Провоспалительные макрофаги M1 участвуют в защите хозяина от патогенов и опухолевых клеток и способствуют развитию иммунного ответа Th1. Напротив, макрофаги M2 связаны с ремоделированием тканей, прогрессированием опухоли и обладают иммунорегуляторным эффектом. Кроме того, макрофаги M2 экспрессируют интерлейкин (IL)-10, антагонист рецептора IL-1, хемокины (например, CCL22 и CCL17), трансформирующий фактор роста (TGF)- $\beta$ , рецепторы маннозы и галактозы и обладают эффективной фагоцитарной активностью. Считается, что макрофаги M2 способствуют иммунному ответу Th 2 и ограничивают воспалительную реакцию.

Макрофаги обладают широким спектром поверхностных рецепторов, среди которых важную роль играют Toll-подобные (TLR) и NOD-подобные рецепторы, распознающие PAMP, DAMP, чужеродные вещества, апоптотические или поврежденные клетки. Провоспалительные макрофаги продуцируют медиаторы воспаления — TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и INF- $\gamma$ , которые участвуют в активации микробицидных механизмов, способствуя устранению возбудителя.

**Участие макрофагов в воспалении включает четыре стадии:**

- 1) распознавание инфекционного агента через PRR;
- 2) привлечение и пролиферацию макрофагов *in situ* в инфицированную ткань;
- 3) элиминацию инфекционного агента;
- 4) превращение макрофагов в M2 субпопуляцию (противовоспалительный фенотип) для восстановления поврежденной ткани.

**Дендритные клетки (ДК).** При воспалении моноциты могут дифференцироваться в воспалительные ДК. PRR дендритных клеток, в том числе семейство TLR, способны распознавать PAMP на поверхности бактерий, вирусов, грибов и паразитов. ДК представляют важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом; способны захватывать, процессировать и презентировать антигены Т-клеткам, однако они различаются по происхождению, локализации, характеру миграции и функциональным свойствам.

Выделяют два подтипа ДК: **классические и плазмоцитоидные.**

**Классические ДК** представляют собой клетки, специализирующиеся на процессинге и презентации антигенов, обладающие высокой фагоцитарной активностью и способностью продуцировать цитокины. Это быстро мигрирующие клетки, которые могут перемещаться из тканей в Т- и В-клеточные зоны лимфоидных органов. **Плазмоцитоидные ДК** присутствуют в костном мозге и



во всех периферических органах и специализируются на ответе против вирусной инфекции, вырабатывая интерфероны (ИФН) I типа. Однако они также могут действовать как антигенпрезентирующие.

**Нейтрофилы** играют важную роль в борьбе с микробными инфекциями. После проникновения патогенов через эпителиальные барьеры нейтрофилы являются **первой клеточной линией защиты для врожденного иммунного ответа**, которые рекрутируются из кровотока в очаг инфекции благодаря хемотаксическим факторам и цитокинам. Нейтрофилы достигают очага инфекции и иницируют процесс фагоцитоза посредством распознавания PAMP TLR рецепторами. Нейтрофилы проявляют свое противомикробное действие за счет высвобождения активных форм кислорода и цитотоксических компонентов. Нейтрофилы, использующие механизм внеклеточных ловушек (NET) (нити ДНК, которые высвобождаются во внеклеточное пространство), используются врожденной иммунной системой для уничтожения и элиминации патогенов. Нейтрофилы могут регулировать адаптивный иммунный ответ, поскольку они опосредуют подавление пролиферации Т-клеток, а также их активности, при этом могут стимулировать и активировать В-лимфоциты селезенки.

**Эозинофилы** — многофункциональные лейкоциты, участвующие в патогенезе многочисленных воспалительных процессов и аллергических заболеваний. Передвижению эозинофилов в очаг воспаления способствуют цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, молекулы адгезии (например, интегрины  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 7$ ) и хемокины (эотаксин). Попав в очаг воспаления, эозинофилы могут оказывать провоспалительное действие, стимулируя адгезию, повышение проницаемости сосудов, секреции слизи и сокращения гладкой мускулатуры за счет секреции провоспалительных медиаторов IL-2, IL-6, IL-8, TGF- $\alpha/\beta$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , а также хемокинов и эйкозаноидов — фактора активации тромбоцитов (PAF) и лейкотриена (LT)-C<sub>4</sub>. Кроме того, эозинофилы могут служить эффекторными клетками, которые могут индуцировать повреждение тканей, высвобождая из своих гранул различные катионные белки, главный основной белок (МБП), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильную пероксидазу (ЕРО). Эти белки очень важны, так как они непосредственно связаны с эффекторными функциями эозинофилов. Например, ЕСР участвует в подавлении пролиферативных ответов Т-клеток и синтеза иммуноглобулинов В-клетками, вызывают дегрануляцию тучных клеток и стимуляцию секреции слизи в дыхательных путях и продукцию гликозаминогликанов фибробластами человека. В дополнение к множественным эффектам эозинофилов эти клетки могут иницировать антиген-специфические иммунные ответы, функционируя как антигенспецифические клетки (АПК) и презентирова различные бактериальные, вирусные и паразитарные антигены. Известно, что эозинофилы являются классическими эффекторными клетками в защите хозяина от глистной инвазии.

**Базофилы** представляют собой клетки, полученные из миелоидных гемопоэтических предшественников в костном мозге; фенотипически и функционально базофилы отличаются от других лейкоцитов, включая тучные клетки, поскольку тучные клетки находятся в тканях, а базофилы находятся в кровотоке и могут рекрутироваться в ткани. Базофилы обладают **способно-**

**стью связывать врожденный и адаптивный иммунитет**, включая способность индуцировать **иммунные ответы по Th2 типу**. Базофилы важны при всех аллергических заболеваниях, включая анафилаксию, аллергический ринит, астму, крапивницу и пищевую аллергию. Базофилы быстро высвобождают гистамин и синтезируют LTC<sub>4</sub> после того, как иммуноглобулин (Ig)-Е связывается с их рецептором FcεR I. Впоследствии Th2 продуцирует цитокины IL-4 и IL-13, вызывая клинические симптомы гиперчувствительности немедленного типа, а также способствуя развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа. Роль базофилов в защитном иммунитете против гельминтов хорошо известна, однако недавно было показано, что базофилы стимулируют иммунный ответ против бактериальной респираторной инфекции.

**Тучные клетки (ТК)** представляют собой гранулированные резидентные клетки, происходящие из CD34<sup>+</sup> гемопоэтических клеток-предшественниц. ТК циркулируют как незрелые клетки и мигрируют в васкуляризированные ткани, где завершают свою дифференцировку. ТК вместе с дендритными клетками являются первыми иммунными клетками, взаимодействующими с антигенами окружающей среды, патогенами и токсинами, что позволяет их отнести к «стражам» системы врожденного.

Активация ТК сопровождается высвобождением широкого спектра медиаторов, как предсуществующих, так и вновь образованных. Некоторые из этих медиаторов (например, гистамин, TNF-α, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) способствуют локальной проницаемости сосудов и развитию отека в месте воспаления, в то время как хемокины (например, IL-8/CXCL8, эотаксин) индуцируют рекрутирование других иммунных клеток, таких как нейтрофилы, естественные клетки-киллеры (NK) и эозинофилы. Важно отметить, что ТК также могут участвовать в защите от патогенов посредством фагоцитоза, высвобождения противомикробных пептидов или производства внеклеточных ловушек, а также обнаруживать патогены с помощью TLR.

Тучные клетки экспрессируют высокоаффинный рецептор к IgE (FcεRI). Сшивание FcεRI комплексами IgE-антигенов и / или аллергенов вызывает активацию ТК и быструю дегрануляцию с высвобождением провоспалительных медиаторов. Благодаря этому свойству, наряду с циркулирующими базофилами, ТК известны как эффекторные клетки для IgE-опосредованных (Th2-подобных) ответов против гельминтозов и как первичные эффекторные клетки в реакциях гиперчувствительности. Тучные клетки способны модулировать как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, действуя как иммуномодулирующие клетки.

**Тромбоциты** — фрагменты цитоплазмы (диаметром от 1 до 4 мкм), образующиеся в результате фрагментации мегакариоцитов, являющихся клетками костного мозга. Тромбоциты представляют собой неядерные органеллы, имеющие функциональные характеристики полной клетки, поскольку они обладают цитоскелетом, митохондриями, остатками Гольджи и эндоплазматическим ретикулумом, участвующими в синтезе ферментов, хранении ионов кальция, а также запасующими гранулами (δ-, α-гранулы и лизосомальные гранулы), которые играют важную роль в гомеостазе, воспалении,

заживлении ран, и взаимодействии клеток с матриксом. Во время воспалительной реакции тромбоциты могут активироваться через свои рецепторы, действующие как молекулы адгезии, и взаимодействуют с поврежденным эндотелием, другими тромбоцитами и лейкоцитами, играя важную роль в процессе коагуляции для репарации поврежденного кровеносного сосуда и восстановления его целостности.

**Лимфоидные клетки** включают НК-клетки, Т-клетки естественных киллеров (НКТ) и врожденные лимфоидные клетки (ILC). ILC-клетки выполняют защитную роль во врожденном иммунитете против инфекционных микроорганизмов.

*Врожденные лимфоидные клетки (ILC)* представляют собой врожденную версию хелперных и цитотоксических Т-клеток как части врожденной иммунной системы, которые играют важную роль в раннем иммунном ответе. Все члены семейства ILC характеризуются классической морфологией лимфоидных клеток и экспрессией IL-7Ra (CD127) и CD161, но у них отсутствует экспрессия антигенных рецепторов, подобных Т- и В-клеткам.

ILC можно классифицировать на основе их фенотипических и функциональных характеристик:

*Группа 1 (ILC1)* включает клетки, которые обладают способностью продуцировать IFN- $\gamma$  в качестве основного эффекторного цитокина и экспрессировать фактор транскрипции T-bet. Клеткой-прототипом этой группы является НК-клетка.

*Группа 2 (ILC2)* представляет собой клетки, которым для развития требуется IL-17. Эти клетки характеризуются продукцией цитокинов, связанной с Th2 иммунным ответом.

*Группа 3 (ILC3)* включает подтипы клеток, которые продуцируют IL-17 и / или IL-22 и IFN- $\gamma$ .

Недавние исследования выявили различные функции клеток ILC: ILC1 способствуют защите хозяина от инфекций и регулируют взаимодействие с микробиотой; ILC2 стимулируют заживление ран и восстановление тканей; ILC3 участвует в развитии воспаления и прогрессировании опухоли. ILC-клетки плохо представлены в лимфоидных тканях, но они важны в паренхиматозных тканях, особенно на поверхности слизистых оболочек. Таким образом, подтипы ILC играют важную роль во врожденном иммунном ответе на вирусы, бактерии, грибки, а также внутриклеточные и внеклеточные паразиты и обладают быстрой активацией в ответ на продукцию цитокинов и факторов роста.

*Естественные клетки-киллеры.* НК-клетки происходят от клеточных лимфоидных предшественников. Однако они не опосредуют обычный адаптивный иммунный ответ, поскольку у них отсутствуют антиген-специфические рецепторы, как у Т- и В-лимфоцитов. Исследования показали, что НК-клетки также развиваются во вторичных лимфоидных органах. НК-клетки являются важными эффекторными лимфоидными клетками врожденной иммунной системы, поскольку они представляют собой ключевой элемент в быстром распознавании и гибели как инфицированных, так и онкогенных клеток, которые могут вызывать нарушение целостности тканей хозяина (отсутствие MHC I) (рис. 3, 4).

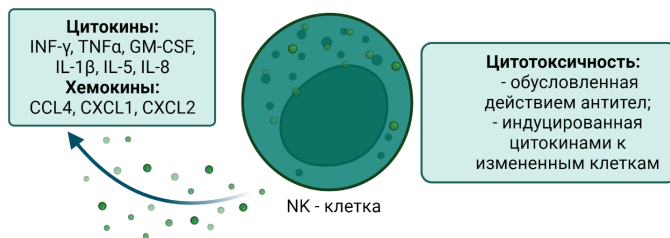


Рис. 3. Характеристика и функции NK-клеток

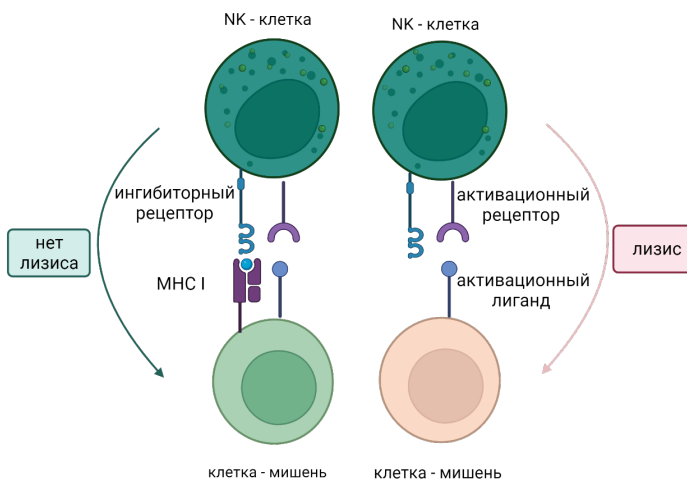


Рис. 4. Гипотеза распознавания наличия и отсутствия «своего»

NK-клетки идентифицируют клетки-мишени (клетки, имеющие некоторое повреждение) посредством сложных комбинаций сигналов от активации или ингибирования рецепторов (рис. 5). Кроме того, активация NK-клеток регулируется дендритными клетками, что позволяет NK-клеткам приобретать мощную цитотоксическую активность, способность продуцировать цитокины (IFN- $\gamma$ ) и активировать Т-клеточный адаптивный иммунный ответ.

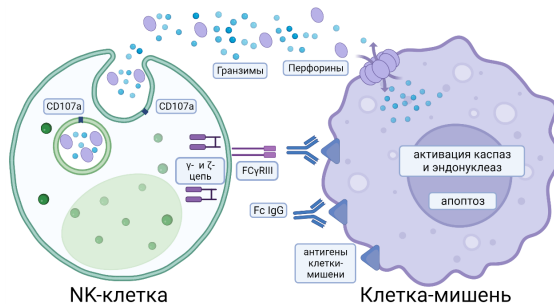


Рис. 5. Механизм цитотоксического действия NK-клетки

*Натуральные Т-киллеры (NKT)* составляют небольшую субпопуляцию лимфоцитов, для которых характерна экспрессия маркеров NK-клеток и рецепторов  $\alpha\beta$ -Т. NKT-клетки развиваются в тимусе и имеют тех же лимфоидных предшественников, что и обычные Т-клетки, однако обладают фенотипическими и функциональными характеристиками, отличными от Т-клеток. В периферической крови человека идентифицированы четыре субпопуляции NKT-клеток:  $CD4^+$ ,  $CD8\alpha\beta^+$ ,  $CD8\alpha\alpha^+$  и двойные негативные ( $CD4^- CD8^-$ ).

Наиболее быструю защиту «хозяина» обеспечивает врожденная иммунная система, которая обладает способностью распознавать вторгающиеся патогены и тем самым эффективно устранять их, чтобы они не вызывали повреждения клеток «хозяина».

Распознавание патогенов происходит через клетки, участвующие в реакции врожденного иммунитета с помощью неспецифических молекул, которые обычно являются общими для большинства патогенов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP). PAMP представляют собой высококонсервативные продукты и продуцируются многочисленными микроорганизмами. PAMP не имеют специфических структур с антигенной изменчивостью, а клетки «хозяина» не обладают одинаковыми молекулярными паттернами с патогенами, что приводит к распознаванию иммунной системой данных молекул. К PAMP относятся липополисахарид (LPS), пептидогликан (PGN), липотейхоевая кислота, метилированные цитозиновые фосфор-гуаниновые нуклеиновые кислоты, двухцепочечный РНК-вирус и компонент клеточной стенки дрожжей, называемый мананом. LPS представляет собой основной компонент грамотрицательных бактерий, тогда как PGN — грамположительных бактерий. Однако патогены не единственная причина повреждения клеток и тканей. Травма, сосудистая патология являются факторами высвобождения внутриклеточных белков — дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP). DAMP включают в себя любой эндогенный компонент, связанный с повреждением ткани. Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) и дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов (DAMP) осуществляется с помощью рецепторов опознавания паттерна (PRR), в первую очередь относящихся к семейству TLR-рецепторов, которые в большом количестве присутствуют на мембране фагоцитов.

### ***Растворимые медиаторы врожденного иммунитета***

Во врожденном иммунитете участвует большое количество растворимых медиаторов (цитокины, хемокины и система комплемента), которые обеспечивают защиту в начальной фазе контакта с патогенами и отвечают за предотвращение потенциально опасных инфекций.

*Система комплемента* рассматривается как эффекторный ответ врожденной иммунной системы, способный уничтожить большое разнообразие патогенов, включая бактерии, вирусы и паразиты. Система комплемента состоит из белков плазмы, которые присутствуют в виде неактивных белков. После активации компоненты системы комплемента привлекают клетки иммунной

системы к месту повреждения для элиминации патогена путем опсонизации или прямого уничтожения. Активация системы комплемента происходит тремя путями (рис. 6):

- 1) классический путь для комплекса антиген — антитело;
- 2) альтернирующий путь через спонтанный гидролиз C3;
- 3) лектиновый путь, при котором манноза распознается на поверхности бактерий с помощью лектина.

В процессе активации образуется литический комплекс C5a—C9 (для формирования мембраноатакующего комплекса), который представляет собой литическую пору, встроенную в мембрану патогена. Кроме того, система комплемента отвечает за элиминацию апоптотических клеток за счет опсонизации молекулами C3b, что облегчает процесс фагоцитоза (рис. 6).

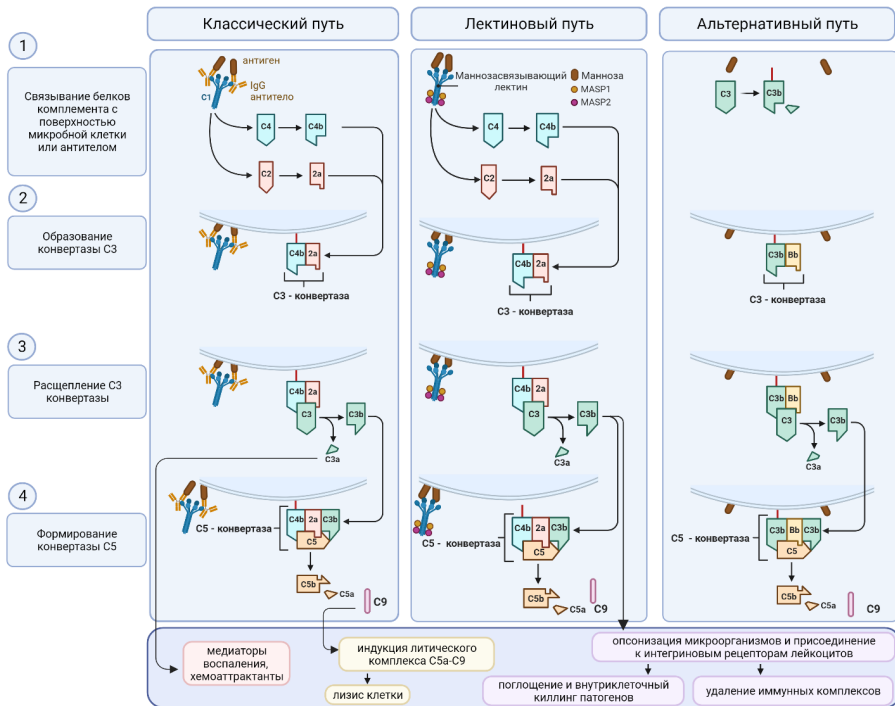


Рис. 6. Пути активации комплемента

Цитокины синтезируются и высвобождаются различными типами клеток в ответ на повреждение или распознавание специфических структур патогенов рецепторами (PRR и TLR). Цитокины регулируют активность иммунной системы или выполняют эффекторную функцию не только на местном, но и на системном уровне (рис. 7).

Цитокины делятся на пять групп:

- 1) I типа — цитокины от IL-2 до IL-7;
- 2) II типа — интерфероны и цитокины семейства IL-10;
- 3) III типа — семейство TNF;
- 4) IV типа — семейство IL-1 (IL-1, IL-18, IL-36, IL-37 и IL-38);

5) V типа — семейство IL-17 (IL-17E).

Количество цитокинов в крови повышается при острых и хронических воспалениях. Цитокины активируют лейкоциты, продукцию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, активных форм кислорода, гистамина, серотонина, а также производных арахидоновой кислоты, которые в свою очередь регулируют высвобождение цитокинов.

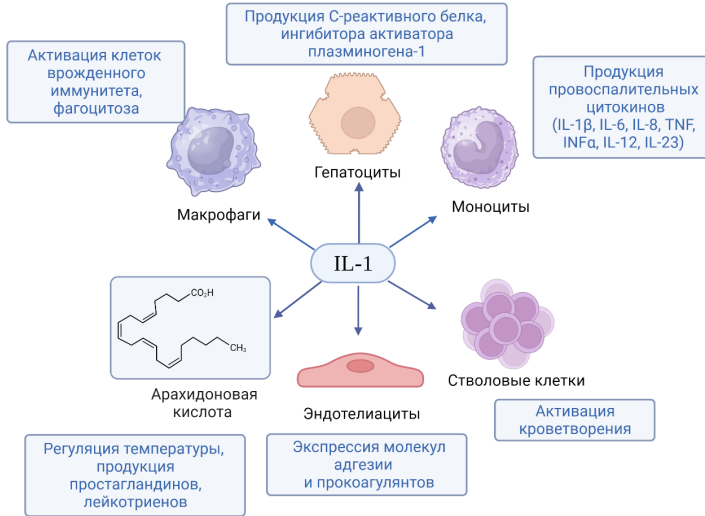


Рис. 7. Биологические эффекты IL-1

*Хемокины, или хемотаксические цитокины*, представляют собой небольшие молекулы, которые составляют большое семейство пептидов (60—100 аминокислот), структурно связанных с цитокинами. Основная функция хемокинов заключается в стимуляции миграции лейкоцитов. Они секретируются в ответ на воздействие провоспалительных факторов и избирательно привлекают моноциты, нейтрофилы и лимфоциты (рис. 8).

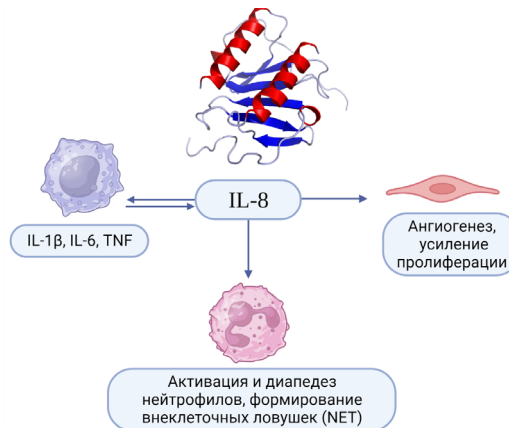


Рис. 8. Биологические эффекты IL-8



## Эффективность врожденного иммунитета

### • Иммунный ответ против бактерий

Основным механизмом врожденного иммунного ответа на уничтожение бактерий является активация системы комплемента (рис. 9).

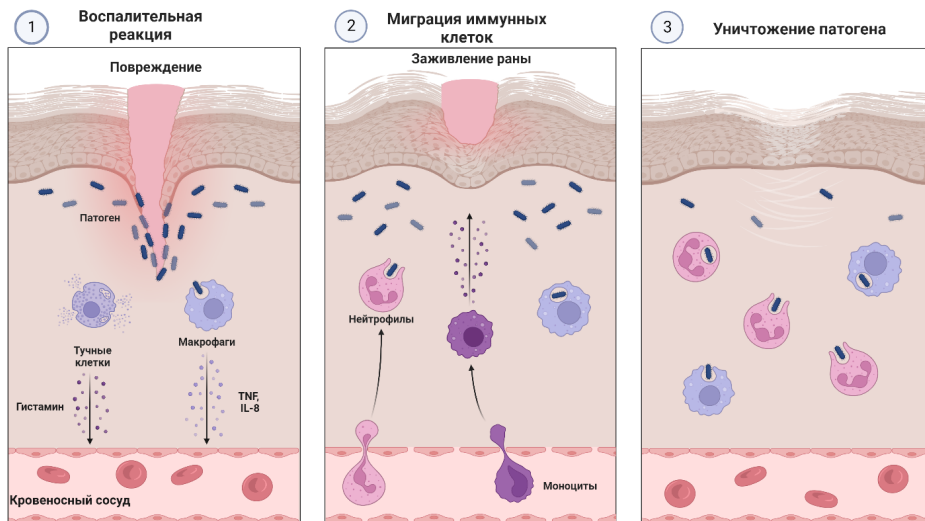


Рис. 9. Механизм врожденного ответа

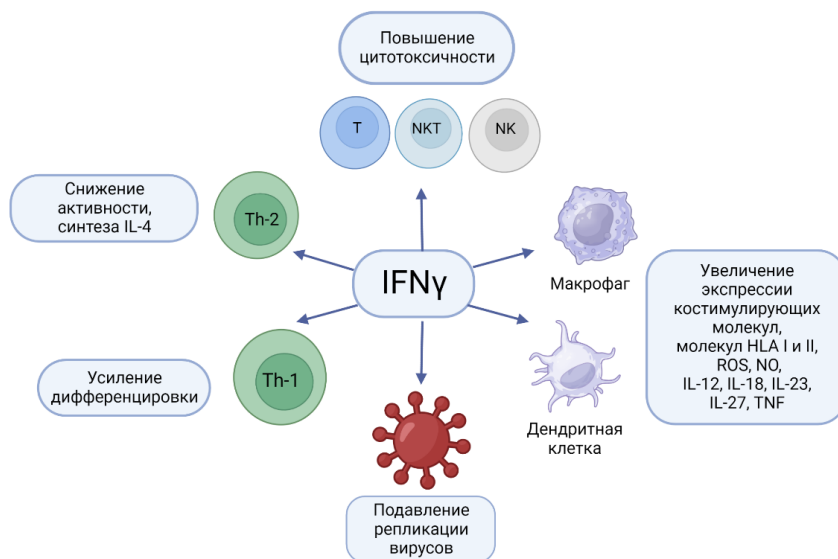
Система комплемента участвует в опсонизации бактерий и потенцирует их фагоцитоз. Для осуществления фагоцитоза требуется активация TLR, которая приводит к воспалению за счет привлечения лейкоцитов к очагу инфекции. В случае заражения клеток бактериями микробы обладают способностью выживать и размножаться внутри фагоцитирующих клеток, что делает циркулирующие антитела недоступными для внутриклеточных бактерий.

Врожденный иммунный ответ против этих бактерий опосредуется в первую очередь фагоцитами и NK-клетками. К фагоцитирующим клеткам относятся нейтрофилы и макрофаги. Однако эти патогены устойчивы к деградации, но их продукты распознаются TLR и NLR рецепторами, которые отвечают за активацию большого количества фагоцитов. NK-клетки также активируются при этом типе инфекций и участвуют в стимуляции продукции цитокина IL-12 DC (дендритными клетками) и макрофагами. Кроме того, NK-клетки продуцируют IFN- $\gamma$ , который способствует гибели фагоцитируемых внутриклеточных бактерий. Но обычно этот иммунный ответ неэффективен против инфекции (рис. 10).

Напротив, адаптивный иммунный ответ против внутриклеточных бактериальных инфекций опосредован CD4<sup>+</sup> Т-клетками, которые помогают рекрутировать и активировать фагоциты, уничтожающие / элиминирующие патоген, и ответ цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток, уничтожающих инфицированные клетки.

Обе субпопуляции Т-клеток отвечают за презентацию антигена рецепторами МНС типа I и II.



Рис. 10. Биологические эффекты IFN- $\gamma$ 

#### • *Иммунный ответ против грибов*

Большинство грибов присутствует в окружающей среде, поэтому животные, в том числе люди, подвергаются их воздействию. Механизмы защиты от грибов включают как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. TLR распознают PAMP грибов.

Иммунитет против грибов реализуется активацией фагоцитоза, продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов. Взаимодействие грибов с TLR4 или TLR2 генерирует адаптивный иммунный ответ по Th1 или Th2 пути соответственно.

#### • *Иммунный ответ против вирусов*

При инфекционном процессе наиболее распространенной реакцией «хозяина» является воспалительный процесс. Вирусы, при отсутствии цитопатологических повреждений на ранних стадиях инфекции, подавляют индукцию острофазового белкового ответа, поскольку ранние моноциты не активируются. Напротив, участие NK-клеток против вируса играет важную роль в защите «хозяина», они распознают клетки, инфицированные вирусами, антиген-независимым образом, проявляют цитотоксическую активность и быстро продуцируют большие количества IFN- $\gamma$ , который участвует в активации адаптивной иммунной клетки. Интерфероны типа I являются основными цитокинами, ответственными за защиту человека-хозяина от вирусных инфекций. Было показано, что интерфероны не проявляют свои прямые противовирусные эффекты, но способствуют активации генов, что приводит к продукции противовирусных белков, ингибирующих репликацию вируса.

#### • *Иммунный ответ против паразитов*

Из-за большого разнообразия паразитов и того, что каждый из их жизненных циклов очень сложен, мы сосредоточимся на иммунном ответе против паразитов-гельминтов. Это связано с тем, что более 1 млрд человек во всем мире

в настоящее время инфицированы гельминтозами, что делает их одним из наиболее распространенных инфекционных агентов, ответственных за многие заболевания как у животных, так и у людей. Первым защитным барьером при заражении кишечными гельминтозами является слой слизи, выделяемый кишечником «хозяина» либо на личиночной стадии в начале инфекционного процесса, либо в виде взрослых паразитов во время репродуктивной фазы инфекции. Таким образом, паразиты-гельминты будут взаимодействовать со слоем слизи и во многих случаях должны будут пересечь его, чтобы достичь эпителиального слоя и размножиться в нем.

### ***Адаптивный иммунный ответ***

*Преимущества адаптивного иммунного ответа (АИО)* заключаются в его способности специфически распознавать широкий спектр патогенов с их дальнейшей нейтрализацией. Антигены (небольшие химические молекулы патогенов) распознаются иммунокомпетентными клетками. Адаптивный иммунный ответ на эти антигены настолько универсален, что может реагировать практически на любой патоген. Лимфоциты обладают уникальной возможностью синтезировать до  $10^{11}$  различных рецепторов, способных распознавать почти все патогены.

Первое воздействие патогена на иммунную систему приводит к развитию *первичной адаптивной реакции*. Симптомы первичного заболевания всегда относительно серьезны, так как требуется время, чтобы первоначальный адаптивный иммунный ответ на патоген стал эффективным. При повторном контакте с тем же патогеном возникает вторичный адаптивный иммунный ответ, который сильнее и быстрее первичного. Вторичная адаптивная реакция часто устраняет патоген до того, как он сможет вызвать значительное повреждение тканей и появление какого-либо симптома. Без симптомов нет болезни, и человек даже не подозревает об инфекции. Эта вторичная реакция опосредована феноменом *иммунологической памяти*, которая защищает макроорганизм от многократного заражения одним и тем же возбудителем. Благодаря этому механизму, воздействие патогенов на человека в раннем возрасте избавляет его от этих болезней в более позднем возрасте. Третьей важной особенностью адаптивного иммунного ответа является его способность различать собственные антигены, которые в норме присутствуют в организме, и чужеродные антигены потенциального патогена. По мере созревания Т- и В-клеток действуют механизмы, не позволяющие им распознавать собственный антиген, предотвращая повреждающий иммунный ответ против организма. Однако эти механизмы не эффективны на 100%, и их нарушение приводит к развитию аутоиммунных заболеваний.

Антигены патогенов обычно большие и сложные и состоят из многих антигенных детерминант. *Антигенная детерминанта* (эпитоп) — это одна из небольших областей внутри антигена, с которой может связываться рецептор, а антигенные детерминанты ограничены размером самого рецептора.

*Процессинг и презентация антигена*. Механизм, с помощью которого Т-клетки распознают антиген, очень сложен. Т-клетки распознают антиген только на поверхности специализированных клеток, называемых антигенпрезентирующими клетками (рис. 11, табл. 1).

## Классы антигенпрезентирующих клеток

Тип МНС	Тип клетки	Наличие фагоцитарных свойств	Функция
Класс I	Все ядросодержащие клетки	Нет	Стимулирует цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ
Класс II	Макрофаг	Да	Стимулирует фагоцитоз и презентацию в очаге первичной инфекции
Класс II	Дендритный	Да, в тканях	Доставляет антигены в регионарные лимфатические узлы
Класс II	В-клетка	Да, интернализует поверхностный Ig и антиген	Стимулирует секрецию антител В-клетками

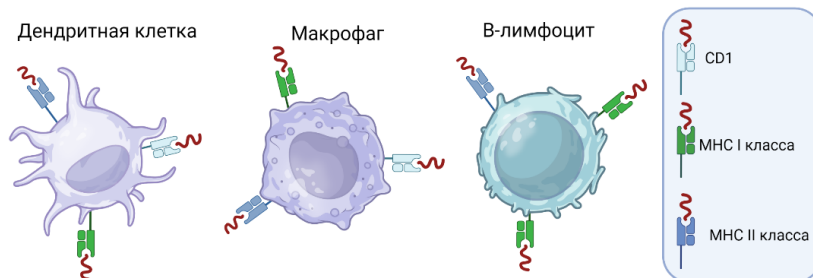


Рис. 11. Типы антигенпрезентирующих клеток

Антигены фагоцитируются этими клетками; далее начинается процессинг антигена, который представляет собой ферментативное расщепление антигена на более мелкие части. Фрагменты антигена выносятся на поверхность клетки и связываются внутри нее со специализированным типом антигенпрезентирующего белка, известным как *главный комплекс гистосовместимости (МНС)*. Ассоциация фрагментов антигена с молекулой МНС на поверхности клетки известна как презентация антигена и приводит к распознаванию антигена Т-клеткой. Молекулы МНС способны презентировать множество антигенов (в зависимости от аминокислотной последовательности) в своих пептидсвязывающих щелях.

Именно комбинация молекулы МНС и фрагмента исходного пептида или углевода физически распознается Т-клеточным рецептором (рис. 12).

Выделяют два различных типа молекул МНС: I и II класса, играющих роль в презентации антигена. Чтобы попасть на поверхность для презентации, антигены разных классов патогенов используют свой класс МНС. Внеклеточные антигены, характерные для многих бактерий, паразитов и грибов, не размножающиеся внутри цитоплазмы клетки, попадают в эндомембранную систему клетки путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Образовавшиеся везикулы сливаются с везикулами комплекса Гольджи, которые содержат предвари-

тельно сформированные молекулы МНС класса II. После слияния этих двух везикул образуется ассоциация антигена и молекулы МНС, появляющаяся на поверхности клетки.

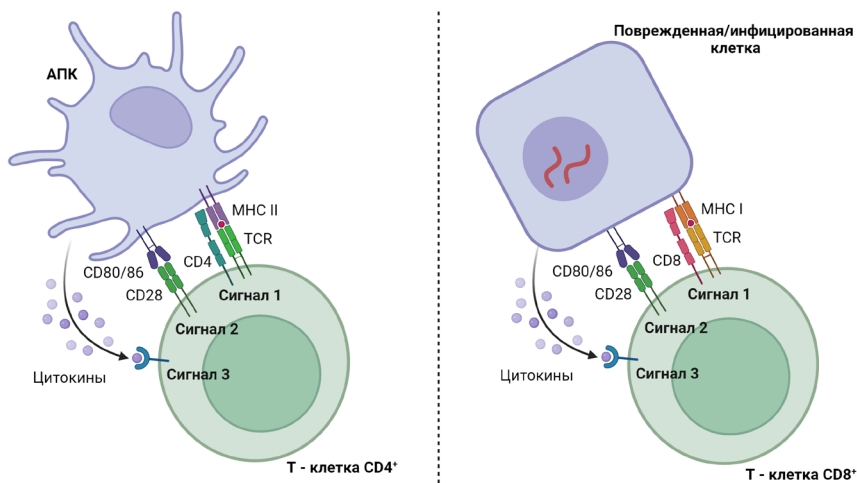


Рис. 12. Взаимодействие антигенспецифических клеток (АПК) с Т-клетками

Процесс устранения Т-клеток, которые могут атаковать клетки собственного тела, называется толерантностью. Хотя тимоциты находятся в коре тимуса, их называют «двойными негативами»: это означает, что они не несут молекулы CD4 или CD8, которые являются маркерами их дифференцировки. В коре вилочковой железы они подвергаются положительному отбору — дважды негативные тимоциты связываются с молекулами МНС эпителия тимуса (молекулы МНС «своего»). Этот механизм способствует утилизации многих тимоцитов во время дифференцировки Т-клеток. Фактически только 2% тимоцитов, попадающих в тимус, покидают его в виде зрелых функциональных Т-клеток. Позже клетки становятся дважды положительными, экспрессируют маркеры как CD4, так и CD8 и перемещаются из коры в зону между корой и мозговым веществом. Именно здесь происходит отрицательный отбор, при котором аутоантигены вносятся в тимус из других частей тела профессиональными антигенпрезентирующими клетками.

Т-клетки, связывающиеся с этими аутоантигенами, погибают в результате апоптоза. Таким образом, единственные оставшиеся Т-клетки — это те, которые могут связываться с молекулами МНС тела с чужеродными антигенами, предотвращая атаку на собственные ткани тела. Однако толерантность может быть нарушена развитием аутоиммунного ответа.

Клетки, покидающие тимус, становятся единично положительными, экспрессируя либо CD4, либо CD8, но не оба сразу. Т-клетки CD4<sup>+</sup> связываются с МНС класса II, а Т-клетки CD8<sup>+</sup> — с МНС класса I. Последующее обсуждение объясняет функции этих молекул и то, как их можно использовать для дифференциации различных функциональных типов Т-клеток.

### ***Механизм иммунных ответов***

Зрелые Т-клетки активируются после распознавания процессированного чужеродного антигена в ассоциации с собственной молекулой МНС и начинают быстро делиться, что называется клональной экспансией, которая необходима для эффективного иммунного ответа. Как осуществляется клональный отбор? Это процесс связывания антигена только с Т-клетками, имеющими рецепторы, специфичные для этого антигена.

### ***Клональная селекция и экспансия***

Теория клональной селекции была предложена Ф. Бернетом в 1950-х гг. Однако термин «клональная селекция» не является полным описанием теории, поскольку клональная экспансия развивается параллельно процессу селекции. Основным принципом теории заключается в том, что у типичного человека имеется множество ( $10^{11}$ ) различных типов клонов Т-клеток, отличающихся друг от друга рецепторами. В этом случае клон представляет собой группу лимфоцитов, которые имеют один и тот же антигенный рецептор. Каждый клон обязательно присутствует в организме в небольшом количестве, в противном случае в организме не было бы места для лимфоцитов со столькими специфическими особенностями.

Только те клоны лимфоцитов, рецепторы которых активируются антигеном, стимулируются к пролиферации. Большинство антигенов имеют несколько антигенных детерминант, поэтому ответ Т-клеток на типичный антиген включает поликлональный ответ, представляющий собой стимуляцию множества клонов Т-клеток. После активации выбранные клоны увеличиваются в количестве и создают множество копий каждого типа клеток, каждый клон со своим уникальным рецептором. К тому времени, когда этот процесс завершится, в организме будет большое количество специфических лимфоцитов, доступных для борьбы с инфекцией.

### ***Клеточная основа иммунологической памяти***

Во время первичного адаптивного иммунного ответа генерируются как Т-клетки памяти, так и эффекторные Т-клетки. Т-клетки памяти долгоживущие и могут даже сохраняться в течение всей жизни. Клетки памяти готовы действовать быстро. Таким образом, любое последующее воздействие патогена вызовет очень быстрый ответ Т-клеток. Этот молниеносный вторичный адаптивный ответ генерирует большое количество эффекторных Т-клеток с такой скоростью, что патоген часто подавляется, прежде чем он может вызвать какие-либо симптомы заболевания. Аналогичные иммунные реакции развиваются в случае В-клеточного иммунного ответа.

### ***Типы Т-клеток и их функции***

Как уже упоминалось, зрелые Т-клетки экспрессируют либо маркер CD4, либо маркер CD8, но не оба сразу. Эти маркеры представляют собой молекулы клеточной адгезии, которые удерживают Т-клетку в тесном контакте с антигенпрезентирующей клеткой путем прямого связывания с молекулой МНС.

Таким образом, Т-клетки и антигенпрезентирующие клетки удерживаются вместе двумя способами: за счет прикрепления CD4 или CD8 к МНС и за счет связывания рецептора Т-клетки с антигеном (рис. 13).

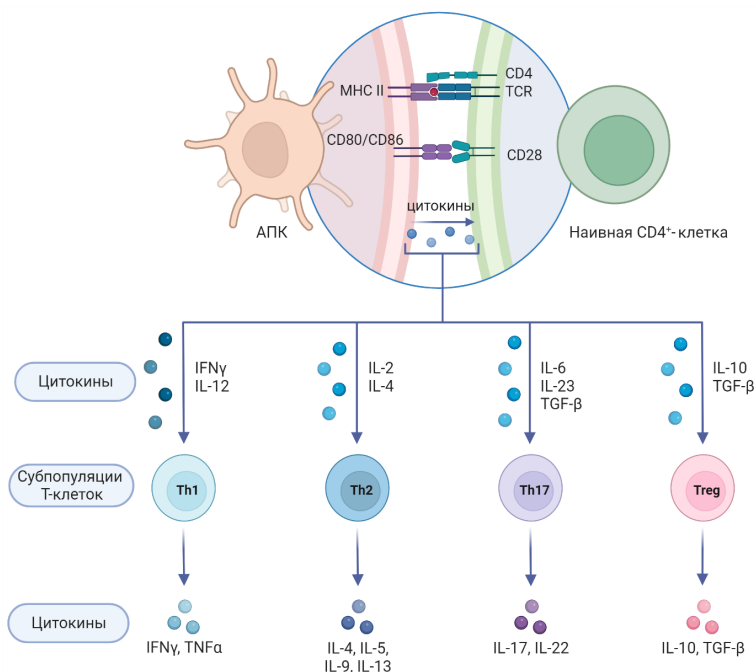


Рис. 13. Активация Т-клеток и их субпопуляции

### *Хелперные Т-клетки и их цитокины*

Т-клетки-хелперы / помощники (Th), несущие молекулу CD4, функционируют благодаря секреции цитокинов и усиливают другие иммунные реакции. Существует два класса Th-клеток; они действуют на разные компоненты иммунного ответа. Эти клетки отличаются не своими поверхностными молекулами, а характерным набором секретируемых ими цитокинов (табл. 2).

Таблица 2

### **Функции Т-клеток и их цитокинов**

Т-клетка	Главная цель	Функция	Возбудитель	Поверхностный маркер	Тип МНС, с которым взаимодействует TCR	Цитокины или медиаторы
ЦТЛ (Тс)	Зараженные клетки	Цитотоксичность	Внутриклеточный	CD8	Класс I	Перфорины, гранзимы и лиганд fas
Th1	Макрофаг	Вспомогательный индуктор	Внеклеточный	CD4	Класс II	Интерферон- $\gamma$ и TGF- $\beta$

Т-клетка	Главная цель	Функция	Возбудитель	Поверхностный маркер	Тип МНС, с которым взаимодействует TCR	Цитокины или медиаторы
Th2	В-клетка	Вспомогательный индуктор	Внеклеточный	CD4	Класс II	IL-4, IL-6, IL-10 и др.
Th17	Нейтрофил	Вспомогательный индуктор	Внеклеточные бактерии и грибы	CD4	Класс II	IL-17, IL-22
Tfh	В-клетка	Производство АТ	Внеклеточный	CD4	Класс II	IL-21 (IL-4 и интерферон-γ)
Treg	Th-клетка	Регуляция	Никакой	CD4, CD25	?	TGF-β и IL-10

Клетки *Th1* представляют собой тип хелперных Т-клеток, которые секретируют цитокины и регулируют дифференцировку ЦТЛ.

Клетки *Th2* секретируют цитокины, которые стимулируют дифференцировку Вл в плазматические клетки, вырабатывающие антитела.

Клетки *Th17* участвуют в рекрутировании моноцитов и нейтрофилов, способствуя локальному воспалению. Происходит индукция иммунного ответа *Th1*, способствующего активации макрофагов с достаточной фагоцитарной способностью и продукции цитокинов, таких как  $IFN-\gamma$  (рис. 14).

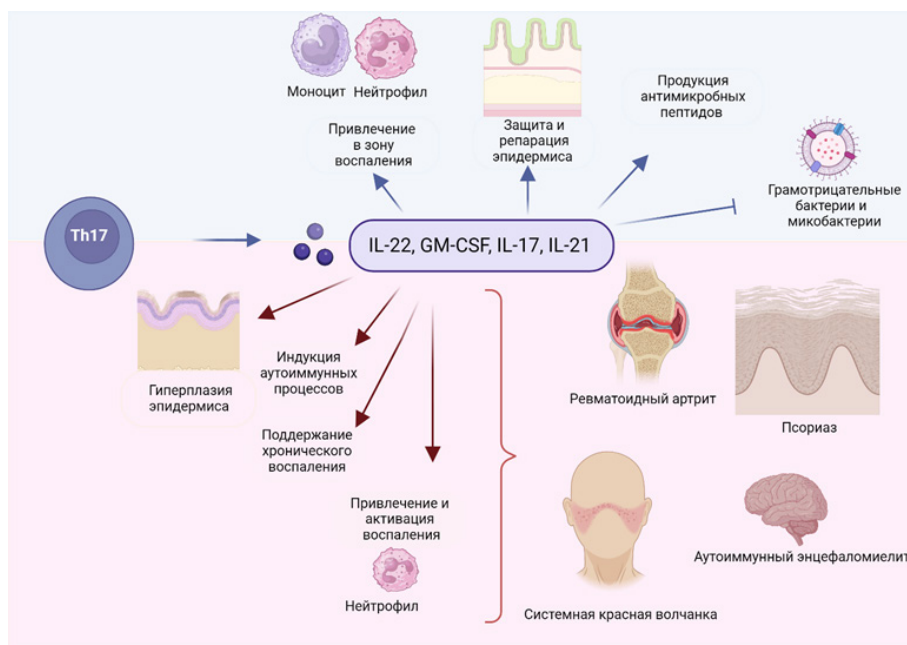


Рис. 14. Роль Th17 в гемостазе и иммунном повреждении



Клетки *Tfh* (фолликулярные *Th*) являются субпопуляцией  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, влияющих на В-лимфоциты. *Tfh* необходимы для формирования зародышевых центров в фолликулах периферических лимфоидных органов и стимуляции событий, которые там происходят: переключения изотипов иммуноглобулинов, созревания аффинитета антител, образования В-клеток памяти и долгоживущих плазмочитов.

Цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ) представляют собой Т-клетки  $CD8^+$ , которые уничтожают клетки-мишени, вызывая апоптоз, используя тот же механизм, что и НК-клетки. Они либо экспрессируют лиганд Fas, который связывается с молекулой fas на клетке-мишени, либо действуют с помощью перфоринов и гранзимов, содержащихся в их цитоплазматических гранулах. Как было сказано, уничтожение инфицированной вирусом клетки до того, как вирус сможет завершить свой цикл репликации, не приводит к образованию инфекционных частиц. Поскольку во время иммунного ответа развивается больше клеток ЦТЛ, они подавляют способность вируса вызывать заболевание. Кроме того, каждая клетка ЦТЛ может убивать более одной клетки-мишени, что делает их особенно эффективными. ЦТЛ настолько важны в противовирусном иммунном ответе, что некоторые предполагают, что это было основной причиной, по которой в первую очередь развился адаптивный иммунный ответ.

В случае развития длительно персистирующей инфекции в организме патоген находится преимущественно внутри гигантских и эпителиоидных клеток (незавершенный фагоцитоз). Оба эти клеточные типы являются производными макрофагов (гигантские многоядерные клетки — слившиеся МФ). В периферийной части гранулемы расположены активированные МФ и Т-лимфоциты (преимущественно *Th1*-клетки), формирующие наружный клеточный вал. Т-клетки в составе гранулемы постоянно перемещаются, производят цитокины, активирующие макрофаги с захваченными бактериями, —  $IFN\gamma$ , IL-1, TNF. Бактерии, оставаясь живыми, не способны размножаться. Гранулема может существовать в организме десятки лет (рис. 15).

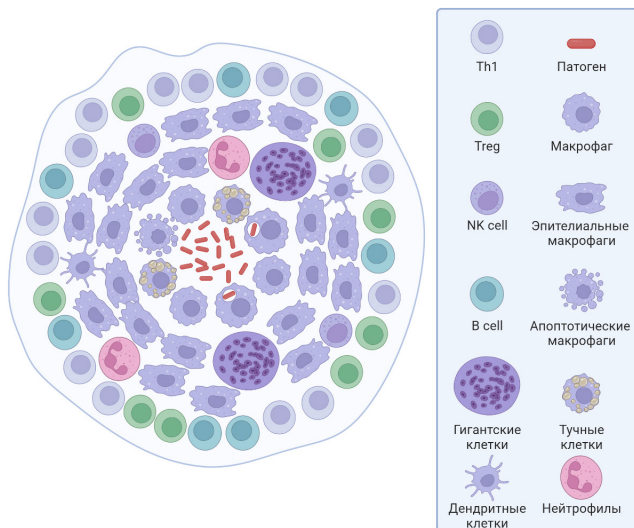


Рис. 15. Клеточный состав гранулемы



**Регуляторные Т-клетки (Treg), или супрессорные Т-клетки**, являются недавно открытыми из перечисленных здесь типов. Помимо CD4, они несут молекулы CD25 и FOXP3. Как именно они функционируют, все еще исследуется, однако известно, что они подавляют другие иммунные реакции Т-клеток. Это важная особенность иммунного ответа, потому что, если клональная экспансия во время иммунных ответов будет продолжаться бесконтрольно, эти ответы могут привести к аутоиммунным заболеваниям и другим медицинским проблемам.

Т-клетки не только непосредственно уничтожают патогены, но и регулируют почти все другие типы адаптивного иммунного ответа, о чем свидетельствуют функции Т-клеток, их поверхностные маркеры, а также клетки, с которыми они работают.

### Гуморальный иммунный ответ: В-клетки

В-клетки взаимодействуют с антигенами, присутствующими в организме, и вызывают выработку специфических антител, которые циркулируют по всему телу и связываются с антигеном всякий раз, когда он встречается. Во время созревания В-клеток образуется набор высокоспецифичных В-клеток, каждая из которых в своей мембране имеет молекулы антигенного рецептора. Кроме того, каждая В-клетка имеет только один тип антигенного рецептора, что делает ее уникальной (рис. 16).

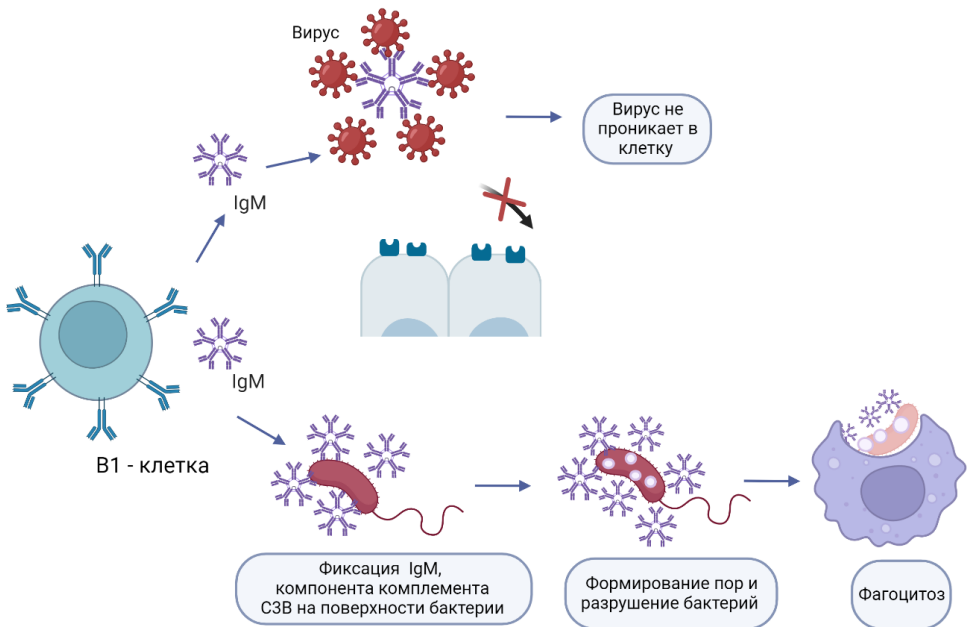


Рис. 16. Роль В-клеток и антител в первой линии защиты от патогенов

Как только В-клетки созревают в костном мозге, они мигрируют в лимфатические узлы или другие лимфатические органы, где ждут встречи с по-

тенциальными антигенами. Когда В-клетка сталкивается с антигеном, связывающимся с ее рецептором, молекула антигена попадает в клетку, где после переработки снова появляется на поверхности клетки, связанной с белком В-клетки. Когда этот процесс завершен, В-лимфоцит считается активированным. Активация побуждает В-клетки к быстрому делению и образованию тысяч идентичных (клональных) клеток, которые становятся либо плазматическими, либо В-клетками памяти (рис. 17).

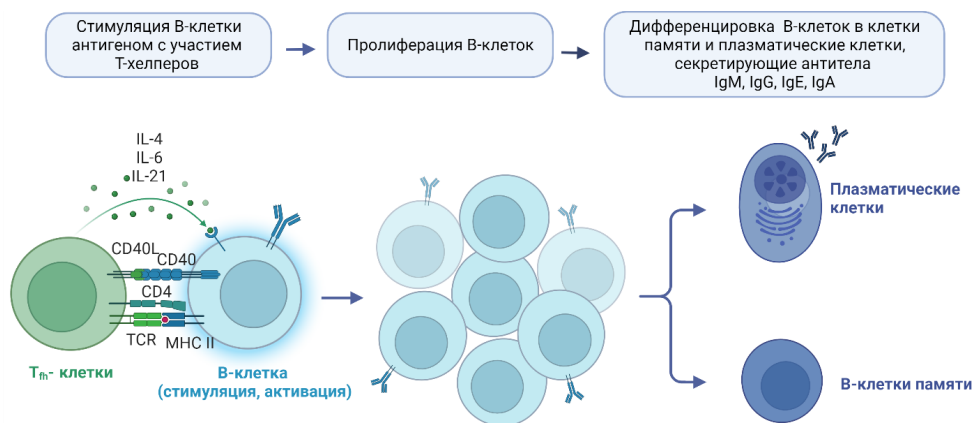


Рис. 17. Стадии гуморального ответа

В-клетки памяти в этот момент остаются неактивными, пока следующая встреча с антигеном, вызванная реинфекцией той же бактерией или вирусом, не приведет к их делению и образованию клона плазматических клеток. Плазматические клетки в свою очередь производят и секретируют до 100 млн молекул антител в час. Антитело (иммуноглобулин (Ig)) представляет собой белок, который вырабатывается плазматическими клетками после стимуляции антигеном. Антитела обнаруживаются в крови, желудочном и слизистом секрете, грудном молоке. Антитела в этих биологических жидкостях могут связывать патогены и маркировать их для уничтожения фагоцитами, прежде чем они смогут заразить клетки. В1-лимфоциты являются самовозобновляющимися долгоживущими клетками, продуцирующими низкоаффинные полиреактивные антитела класса IgM, известные как «естественные, или нормальные» антитела. Эти антитела играют важную роль в осуществлении первой линии защиты организма против инкапсулированных бактерий. В1-клетки ответственны также за синтез «естественных» аутоантител, принимающих участие в клиренсе продуктов апоптоза и распада клеток. Таким образом, В1-клетки служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом. Через 48 ч после встречи с патогеном В1-клетки начинают продуцировать специфические АТ — IgM.

Активированная В-клетка получает дополнительные стимулы от Th2 лимфоцитов и проходит 7—8 митозов.

Антитела могут связываться с вирусами или бактериями и препятствовать их патогенному влиянию на клетки организма. Комплекс антиген — антитело

стимулирует описанную ранее систему комплемента, разрушая клетку, несущую антиген. Фагоцитарные клетки врожденной иммунной системы привлекаются комплексами антиген — антитело, и при наличии комплексов фагоцитоз усиливается. Наконец, антитела стимулируют воспаление.

Выработка антител плазматическими клетками в ответ на антиген называется активным иммунитетом и описывает активный ответ иммунной системы «хозяина» на инфекцию или вакцинацию. Существует также пассивный иммунный ответ, когда антитела поступают из внешнего источника, а не из собственных плазматических клеток человека и вводятся в организм «хозяина». Например, антитела, циркулирующие в организме беременной женщины, проникают через плаценту в развивающийся плод. Антитела также передаются ребенку с грудным молоком. Ребенок получает пользу от присутствия этих антител в течение нескольких месяцев после рождения. Кроме того, возможен пассивный иммунный ответ путем введения человеку антител в виде противоядия к токсину змеиного укуса или антител в сыворотке крови для борьбы с инфекцией гепатита. Это обеспечивает немедленную защиту, так как организму не требуется время, необходимое для подготовки собственного ответа.

#### **Патология иммунного ответа:**

1. **Отторжение трансплантата** — это иммунно-опосредованный ответ, представляющий собой препятствие для трансплантации.

2. **Аутоиммунные заболевания.** Этиология многих аутоиммунных заболеваний неясна — реальность такова, что распространенность этих заболеваний увеличивается и проявляется более агрессивно.

3. **Аллергия.**

4. **Иммунодефицитные состояния.**

Аутоиммунитет и гиперчувствительность — проявления нарушений иммунного ответа. Аутоиммунитет — это термин, который используется в случае атаки иммунной системы на собственные ткани. Большинство аутоиммунных реакций протекают по II (цитотоксический) и III (иммунокомплексный) типу гиперчувствительности. Например, *myasthenia gravis* является как аутоиммунным заболеванием, так и реакцией гиперчувствительности II типа; иммунокомплексный гломерулонефрит — аутоиммунное заболевание и реакция гиперчувствительности III типа. Когда реакции гиперчувствительности возникают в ответ на чужеродные антигены (пчелиный яд), они не являются аутоиммунными. Причины агрессивной реакции иммунной системы плохо изучены. Аутоиммунную патологию и аллергию можно отнести к мультифакториальным заболеваниям, когда важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды.

Аутоиммунные расстройства возникают, когда иммунная система ошибочно реагирует на «собственные» ткани. Эти расстройства считаются полигенными и многофакторными. Основные патогенетические факторы развития аутоиммунных заболеваний:

- теория антигенной мимикрии предполагает возможность антигенов вирусов или бактерий выглядеть как «свое», что и вызывает аутоагрессию;
- теория высвобождения секвестрированных антигенов предполагает, что антигены, которые не вступают в непосредственный контакт с лимфоцитами

во время внутриутробного развития, могут вызвать аутоиммунные реакции, если они вследствие повреждения оболочек встречаются с иммунокомпетентными клетками;

- угнетение продукции Т-супрессоров и развитие аномальных В-клеток, не чувствительных к Т-супрессорам;
- наследственная предрасположенность к аутоиммунным нарушениям (женский пол и гены, ассоциированные с HLA);
- аутоиммунные реакции протекают как гиперчувствительность II и III типа. Примеры: анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, болезнь Грейвса, СД 1-го типа, системная красная волчанка, нарколепсия, рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, миастения, гемолитическая анемия и др.;
- хронические вирусные, прионовые и другие инфекции;
- наследственные или приобретенные молекулярные аномалии строения важнейших структурных и регуляторных молекул иммунной системы (включая молекулы, вовлеченные в контроль апоптоза);
- пожилой возраст.

Таким образом, аутоиммунный процесс — это иммунное воспаление, направленное против нормальных (неизмененных) антигенов собственных тканей и обусловленное образованием аутоантител и аутореактивных лимфоцитов (то есть аутосенсibilизацией).

Условно патогенез аутоиммунных расстройств можно разделить на два этапа: индуктивный и эффекторный.

**Индуктивный этап** тесно связан со срывом любого механизма иммунологической аутоотолерантности (рис. 18).

Тип толерантности	Механизм	Где действуют
Центральная толерантность	Делеция клона или редактирование рецептора	Костный мозг, тимус
Сегрегация антигена	Физическое отделение аутоантигена от лимфоидной системы	Имунопривилегированные и некоторые другие органы
Периферическая анергия	Инактивация клеток сигналом в отсутствие коstimуляции	Вторичные лимфоидные органы
Регуляторные Т-клетки	Супрессия цитокинами и внутриклеточными сигналами	Вторичные лимфоидные органы и очаги воспаления, злокачественные опухоли
Функциональная девиация	Дифференцировка в регуляторные клетки	
Клеточная гибель, индуцированная активацией	Апоптоз	

Рис. 18. Механизмы аутоотолерантности

**Эффекторный этап** любого аутоиммунного процесса протекает по одному или чаще нескольким (II, III, IV или V) типам гиперчувствительности (по П. Джеллу и Р. Кумбсу (1969)).

Толерантность к собственным антигенам организма является естественным состоянием, при котором деструктивная активность иммунной системы направлена только на внешние антигены. Процессы старения организма с иммунологической точки зрения обусловлены медленной отменой такой толерантности.

## Аллергия

Гиперчувствительность — это иммунный ответ, который оказывает повреждающее воздействие на организм. Основным механизмом, вызывающим гиперчувствительность, является специфическая реакция антиген-антитело или специфическое взаимодействие антиген-лимфоцит. По П. Джеллу и Р. Кумбсу (1969), выделяют четыре типа аллергических реакций. Гиперчувствительность I, II и III типов опосредована антителами, продуцируемыми В-лимфоцитами. Гиперчувствительность IV типа — Т-клетками.

### Общий патогенез аллергических реакций.

В развитии аллергических реакций А.Д. Адо выделял три стадии:

- иммунологическую;
- патохимическую;
- патофизиологическую.

### Гиперчувствительность I типа

Гиперчувствительность I типа имеет два подвида: реагиновый и анафилактический.

*Этиология анафилаксии:*

*Лекарства* — пенициллин, аналоги пенициллина и другие антибиотики, радиографические контрастные вещества, аспирин, индометацин и другие анальгетики, аллергенные экстракты.

*Биологические агенты* — сывороточные белки, включая  $\gamma$ -глобулин, инсулин и другие гормоны, вакцина, местные анестетики, перепончатокрылые (жалящие) насекомые — осы, медоносные пчелы, огненные муравьи, шершни.

*Еда* — орехи, морепродукты (особенно моллюски), яйца, фрукты (цитрусовые и клубника), тартразин (желтый краситель).

*Неорганические химические вещества* — никель, алюминий, цинк.

Патогенез аллергических реакций I типа представлен на рисунке 19.

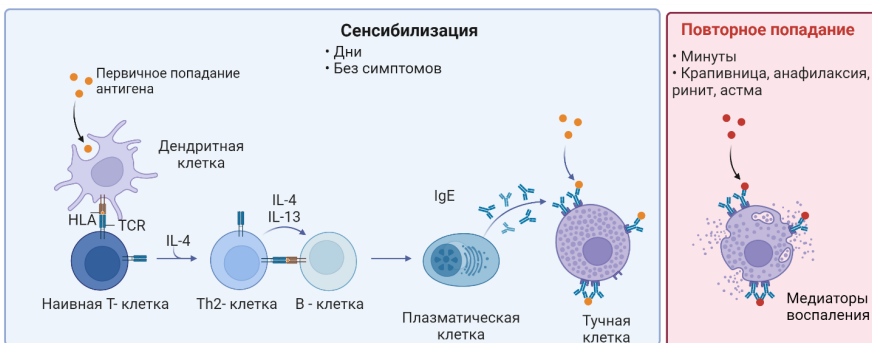


Рис. 19. Патогенез аллергических реакций I типа

### **Классификация медиаторов I типа**

К преобладающим медиаторам относятся:

- факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов — ФХН, ФХЭ;
- гистамин — сокращает гладкую мускулатуру, расширяет сосуды, повышает их проницаемость;
- гепарин — препятствует образованию фибрина (антикоагулянт).

К вновь синтезируемым медиаторам относятся:

- серотонин — сокращает гладкую мускулатуру, повышает проницаемость сосудов;
- фактор активации тромбоцитов (ФАТ) — вызывает спазм гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них серотонина и гистамина;
- производные арахидоновой кислоты (эйкозаноиды). Существуют два пути метаболизма арахидоновой кислоты в клетке (по названию расщепляющих ее ферментов): циклоксигеназный (с помощью циклоксигеназы) и липоксигеназный (с помощью липоксигеназы).

**Клинические проявления** реакции немедленной гиперчувствительности различаются по тяжести и интенсивности.

Для реакции гиперчувствительности I типа (крапивница, сезонный аллергический ринит) может проявляться развитием экземы или атопической бронхиальной астмы.

У некоторых пациентов симптомы более серьезные (удушье в горле, локальный отек, свистящее дыхание, тахикардия), что говорит о развитии ангионевротического отека или тяжелом поражении дыхательных путей. У очень небольшого числа людей реакция гиперчувствительности I типа может выражаться в виде опасного для жизни анафилактического шока.

### **Гиперчувствительность II типа**

Особенность аллергических реакций II типа — развиваются в отсутствие повторного поступления аллергена.

*Этиология:*

Антигены, на которые запускается иммунный ответ, располагаются на поверхности специфических клеток или ткани (табл. 3).

Таблица 3

**Виды антигенов, вызывающих развитие аллергии I типа**

Заболевание	Локализация АГ
Диабет 1-го типа	Островковые клетки
Инсулинорезистентные диабетические состояния	Инсулиновый рецептор
Миастения Гравис	Ацетилхолиновый рецептор
Болезнь Аддисона	Клетки эпителия надпочечников
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Мембрана эритроцитов
Иммунная тромбоцитопеническая пурпура	Тромбоцитарная мембрана
Аутоиммунная нейтропения	Антигены нейтрофилов
Пернициозная анемия	Внутренний фактор Касла, клетки париетального отдела желудка

Заболевание	Локализация АГ
Лимфоцитарный тиреоидит	Тиреоглобулин
Болезнь Грейвса	Рецептор для ТТГ
Вульгарная пузырчатка	Десмосомы
Сверхострое отторжение трансплантата	Донорский антиген

Патогенез цитотоксической аллергической реакции представлен на примере гемолитической болезни новорожденных и миастении Гравис (рис. 20).

### **Патогенез миастении Гравис**

**Миастения Гравис** — аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса. В этом случае антитела образуются преимущественно к ацетилхолиновому рецептору (АХР) и реже к мышечно-специфической киназе (MuSK) или белку на мышечной мембране. При образовании комплекса антиген — антитело на участке рецептора **активируется комплемент**, который разрушает мембрану мышечной клетки. Считается, что эффекторные клетки не участвуют в этой реакции гиперчувствительности II типа. Образование АТ к ацетилхолиновым рецепторам происходит в тимусе. Потеря стимуляции ацетилхолином моторной концевой пластинки вызывает развитие мышечной слабости. Основными симптомами миастении являются птоз, диплопия и мышечная слабость после физической нагрузки, которая проходит в покое.

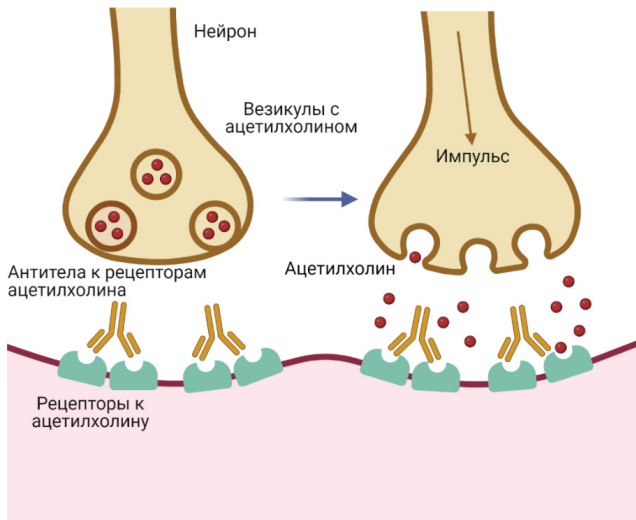


Рис. 20. Патогенез миастении Гравис

### **Гиперчувствительность III типа**

*Особенности реакций III типа:*

— аллергены (эндо- и экзоаллергены) в данном случае растворены в плазме, лимфе, тканевой жидкости (табл. 4);



— повреждение осуществляется циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК) аллерген + антитело.

Таблица 4

### Виды антигенов аллергической реакции III типа

Болезнь	Антиген
Иммунокомплексный гломерулонефрит	Антигены базальной мембраны клубочков, экзогенные антигены, лекарства
СКВ	Двухцепочечная ДНК, комплекс ДНК-гистон, Sm (Smith) — антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам, RNP, Ro:SSA, La:SSB, центромера
СКВ-ассоциированный гломерулонефрит	Двухцепочечная ДНК, комплекс ДНК-гистон, Sm (Smith) — антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам, RNP, Ro: SSA, La: SSB
Острый аллергический альвеолит	Различные споры грибов в сырых помещениях
Болезнь легких Фермера	Термофильные актиномицеты из зараженного сена или зерна
Легкое химика	Изоцианаты
Постинфекционный артрит	RANA (rheumatoid arthritis associated nuclear antigen, ядерный антиген, сочетающийся с РА)
Ревматоидный артрит (РА)	RANA
Сывороточная болезнь	Лимфоциты или тимоциты из гетерологичной сыворотки
Пурпура Шёнлейна — Геноха	Вирусы верхних дыхательных путей, лекарственные препараты (антибиотики и тиазиды), пищевые продукты (молоко, яйца, рис, орехи, бобы)
Медикаментозный васкулит	Лекарственные препараты (антибиотики и тиазиды)
Узелковый полиартериит	Антинейтрофильный цитоплазматический АГ
Гранулематоз Вегенера	Антинейтрофильный цитоплазматический АГ
Синдром Гудпасчера	АГ гломерулярной базальной мембраны (ГБМ)

#### **Основными медиаторами являются:**

1. Комплемент — в условиях активации различные компоненты комплемента оказывают цитотоксическое действие. Ведущую роль играет образование C3, C4, C5, которые усиливают определенные звенья воспаления (C3v усиливает иммунную адгезию иммунных комплексов (ИК) к фагоцитам, C3a является анафилатоксином, как и C4a, и т. д.).

2. Лизосомальные ферменты, освобождение которых во время фагоцитоза усиливает повреждение базальных мембран, соединительной ткани.

3. Кинины, в частности брадикинин. При повреждающем действии ИК происходит активация фактора Хагемана, в результате из  $\alpha$ -глобулинов крови под влиянием калликреина образуется брадикинин.

4. Гистамин и серотонин играют большую роль в аллергических реакциях III типа. Источником их являются тучные клетки, базофилы крови и тромбоциты, которые активируются C3a- и C5a-компонентами комплемента.

5. Супероксидный анион-радикал.

### **Гиперчувствительность IV типа – ГЗТ, клеточно-опосредованные реакции**

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) — это опосредованная Т-лимфоцитами иммунологическая реакция, проявляющаяся воспалением в месте попадания аллергена в организм.

ГЗТ составляет основу развития некоторых аутоиммунных заболеваний и противоопухолевой защиты, развивается при бактериальных и вирусных инфекциях, в реакциях отторжения трансплантата (табл. 5).

Таблица 5

#### **Примеры возбудителей, вызывающих развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа**

Болезнь	Бактерии
Туберкулез	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Лепра	<i>Mycobacterium leprae</i>
Шистоплазмоз	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Кокцидиоидомикоз	<i>Coccidioides immitis</i>
Бруцеллез	<i>Brucella abortus</i> <i>Brucella suis</i> (реже) <i>Brucella melitensis</i> (реже)
Туляремия	<i>Francisella (Pasteurella) tularensis</i>

Выделяют несколько типов реакций гиперчувствительности замедленного типа, в том числе гиперчувствительность кожных базофилов (чувствительность Джонса — Моуга), контактная гиперчувствительность, гиперчувствительность туберкулинового типа и гранулематозная гиперчувствительность.

#### ***Базофильная гиперчувствительность кожи***

Базофильная гиперчувствительность кожи — наиболее быстрый тип гиперчувствительности замедленного типа. Эта реакция базофилов опосредована лимфоцитами. Растворимый антиген, введенный внутривожно, запускает активацию Т-клеток, высвобождение цитокинов с последующей активацией базофилов, которые инфильтрируют данную область. Реакция достигает пика с отеком кожи через 24 ч и может длиться от 7 до 10 дней. Примером такого типа гиперчувствительности являются реакции отторжения кожного трансплантата.

#### ***Контактная гиперчувствительность***

Контактная гиперчувствительность является наиболее известной гиперчувствительностью IV типа. Это иммунный или воспалительный ответ, развивающийся при воздействии на кожу большого разнообразия растений, масел, химикатов, мазей, одежды, косметики, красителей и клея. Контактная гиперчувствительность является эпидермальным явлением. Клинические симптомы появляются через 48—72 ч. Реакция медленная, потому что проникающий через кожу антиген очень мал и представляет собой неполный жирорастворимый антиген — гаптен. Гаптен должен сначала проникнуть в эпидермис, где он связывается с нормальным белком организма, называемым носителем. Далее образованный полный антиген процессируется дермальными дендритными клетками, расположенными в супрабазальном эпидермисе. Дермальные дендритные клетки перемещаются в местный лимфатический канал, откуда

они мигрируют в регионарные лимфатические узлы. В лимфатическом узле дермальные дендритные клетки представляют обработанный полный антиген CD4<sup>+</sup>-клеткам в паракортексе. Затем сенсибилизированные антигеном CD4<sup>+</sup>-клетки выделяют лимфокины, которые иницируют воспалительный ответ и привлекают другие эффекторные клетки. Главные лимфокины — IL-2, IL-3, интерферон, TNF и факторы, стимулирующие макрофаги.

Кожные симптомы, возникающие в результате контактного дерматита, включают покраснение (эритема), отек, зуд и волдыри. Люди с повышенной чувствительностью при контакте с аэрозольным гаптенем могут также испытывать респираторные симптомы. Замедленная гиперчувствительность IV типа, вызванная воздействием соединений в латексных перчатках, представляет профессиональный риск для хирургов и медсестер, работающих в операционных.

#### *Гиперчувствительность туберкулинового типа*

Гиперчувствительность туберкулинового типа возникает, когда ранее инфицированный туберкулезом пациент подвергается воздействию туберкулинового антигена при выполнении туберкулиновой пробы. Эритема достигает пика через 48—72 ч. Воспаление развивается в месте внутрикожной инъекции, иногда может наблюдаться некроз тканей в месте инъекции.

#### *Гранулематозная гиперчувствительность*

Гранулематозная реакция гиперчувствительности IV типа является первичной защитой от внутриклеточной инфекции. Это защитная реакция, которая в конечном итоге вызывает разрушение тканей из-за персистенции антигена. В данном случае антиген не разрушается в макрофагах либо из-за нарушения слияния лизосомы с фагосомой, как при туберкулезе и проказе, либо из-за устойчивости различных материалов к лизосомальным ферментам, как в случае оставшегося шовного материала или талька в операционной ране. Лимфоциты и макрофаги, защищая организм, вызывают повреждение тканей, высвобождая цитокины и стимулируя развитие воспалительного процесса. Активные макрофаги способствуют развитию гранулемы, состоящей из лимфоцитов, тканевых гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, гигантских и эпителиоидных клеток. Главной клеткой в гранулеме является макрофаг. Эпителиоидные клетки возникают из макрофагов и представляют собой крупные клетки с большим количеством эндоплазматического ретикулула. При слиянии эпителиоидных клеток образуются многоядерные гигантские клетки, окруженные лимфоцитами. Постепенно фибробластическая активность и повышенный синтез коллагена приводят к тому, что гранулема вызывает развитие соединительнотканного рубца. Часто возникает центральный некроз внутри гранулемы, который называется казеозным, или творожистым, некрозом.

## **Иммунодефициты**

Дефицитный иммунный ответ возникает в результате функционального снижения одного или более компонентов иммунной системы. Эти расстройства могут повлиять на активность лимфоцитов, образование антител, активность фагоцитов и компонентов системы комплемента. Выделяют два вида иммунодефицита: первичный и вторичный.

*Первичные иммунодефициты* — это врожденные иммунодефициты. Примеры первичных иммунодефицитных расстройств — синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), синдром Ди Джорджи, селективный дефицит IgA и СПИД. Лица с первичным иммунодефицитом могут быть предрасположены к множественным дефицитам, как при агаммаглобулинемии или SCID, нарушении цепи IL-12, интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (табл. 6).

Таблица 6

### Примеры первичных иммунодефицитов

Виды расстройств	Патогенез
X-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона	В-клетки, антитело
Распространенная переменная (приобретенная) гипогаммаглобулинемия	В-клетки, антитело
Селективный дефицит IgA	В-клетки, антитело IgA
Дефицит секреторного компонента — хронический слизисто-кожный кандидоз	В-клетки, секреция антитела IgA
Селективный дефицит IgG	IgG
Селективный дефицит IgM	IgM
Транзиторная гипогаммаглобулинемия младенцев	Низкий уровень антител
Сцепленное с X-хромосомой лимфопролиферативное заболевание или сцепленное с X-хромосомой лимфопролиферативное заболевание Дункана	Антитело к антигену вируса Эпштейна — Барр
Синдром Ди Джорджи (врожденная гипоплазия тимуса или аплазия)	Примированные Т-клетки
Аутосомно-рецессивный SCID	Т-клетки, АТ
Сцепленные с X-хромосомой рецессивные T-B+SCID	Т-клетки, АТ
T-B-SCID (ретикулярная дисгенезия)	Т-клетки, антитела
Дефицит экспрессии МНС II класса	Т-клетки, АТ
Синдром Вискотта — Олдрича (иммунодефицит с экземой и тромбоцитопенией)	АТ, Т-клетки
Синдром Чедиака — Хигаси	Натуральные киллеры, фагоцитарные клетки, гранулоциты, тромбоциты
Хроническая гранулематозная болезнь детского возраста	Фагоцитарные клетки (нейтрофилы)

Вторичные иммунодефициты являются следствием развития заболевания, первоначально не связанного с расстройством иммунной системы, или лечения, повлиявшего на состояние иммунного ответа. Примеры вторичных расстройств развиваются при гиперлипидемии или недоедании, медикаментозном лечении (химиотерапия рака — цитостатики; при генерализованной иммуносупрессии — метотрексат) или психосоциальном стрессе. Например, чрезмерная нейроэндокринная реакция на стресс с повышенной секрецией кортикостероидов повышает восприимчивость человека к инфекционным агентам и опухолям, но повышает устойчивость к аутоиммунным заболеваниям.

ям. С другой стороны, дефектный нейроэндокринный ответ на стресс с низким уровнем кортикостероидов усиливает тяжесть течения аутоиммунного заболевания.

Острое заболевание, как и хирургическое вмешательство, представляет собой стрессор, влияющий на состояние иммунной системы. После операции количество Т- и В-клеток уменьшается в течение месяца, что, скорее всего, является результатом стресса. Удаление селезенки снижает уровень сывороточного IgM и реакцию антител на инкапсулированные бактерии (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*). Многие заболевания — СД, цирроз печени, вызванный наркотиками или алкоголем, тяжелые ожоги, травмы, серповидноклеточная анемия, злокачественные новообразования и тяжелые инфекции — связаны с вторичными иммунодефицитами.

Анестетики (галотан, циклопропан, закись азота, эфир), алкоголь, антибиотики, антигистаминные, противосудорожные, антигистаминные препараты и стероиды снижают клеточный или гуморальный иммунитет различными методами.

Доказана роль питания на состояние иммунной системы. Неполноценное питание может привести к истощению белка, дефициту углеводов, липидов, витаминов и минералов. Антитела состоят из белков, уровень которых также низок при белковом голодании. Низкий уровень цинка, фолиевой кислоты и витаминов В6, А, D и E может привести к дисфункции Т- и В-клеток, гиперлипидемия — к дисфункции лимфоцитов и гранулоцитов. У пожилых людей функция иммунной системы изменена, ответ на антигенную стимуляцию вариабелен. Пожилые люди хуже реагируют на «новые» антигенные стимулы. Клетки иммунной системы в пожилом возрасте не способны пролиферировать так же эффективно, как у молодых людей. Хотя общее количество Т-клеток остается прежним, их функция снижена, они менее способны к пролиферации / клональной экспансии, их цитотоксичность уменьшается. Выработка антител также снижается. Наблюдается повышение продукции аутоантител, что может влиять на обострение аутоиммунных заболеваний у пожилых людей.

### Список рекомендуемой литературы

1. *Betts J.G., Young K.A., Wise J.A.* Anatomy and Physiology 2e, 2022. URL: <https://openstax.org/details/books/anatomy-and-physiology-2e> (дата обращения: 13.05.2023).
2. *Carrillo J.L.M., Rodríguez F.P.C., Coronado O.G. et al.* Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens. InTech, 2017. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/56849>, [https://www.physio-pedia.com/Immune\\_System](https://www.physio-pedia.com/Immune_System) (дата обращения: 14.05.2023).
3. *Immune system.* Physiopedia. URL: [https://www.physio-pedia.com/Immune\\_System](https://www.physio-pedia.com/Immune_System) (дата обращения: 14.05.2023).

## ТЕМА 3

### ВОСПАЛЕНИЕ

**Учебные цели:** сформировать современные представления об этиологии и патогенезе, кардинальных признаках воспаления.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о принципах патогенетической терапии воспаления;

— знать этиологию и патогенез воспаления, альтерацию и расстройство микроциркуляции в очаге воспаления, роль медиаторов, экссудации и эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления, виды экссудатов;

— уметь обосновать патогенез общих проявлений при воспалении, оценить динамику воспалительного процесса по клинико-лабораторным данным, решать типовые ситуационные задачи.

Воспаление представляет один из самых распространенных патологических процессов, который возникает при воздействии на организм различных факторов экзогенной и эндогенной природы. Воспаление является основой патогенеза многих заболеваний, а его локализация в том или ином органе нередко определяет специфику болезни и ее нозологическую форму. В настоящее время под **воспалением понимают комплекс сложных изменяющихся реакций на повреждение ткани, вызванное инфекционными или неинфекционными агентами внешней и внутренней среды организма.** Некоторые из этих реакций могут быть адекватными, в процессе заживления ран и борьбы с инфекцией, или неадекватными, как при многих хронических состояниях. **Воспаление является «второй линией» защиты от инфекционных агентов.** Реакции, вызванные воспалением, являются краеугольным камнем патологии. Заболевания, при которых воспаление играет доминирующую патологическую роль, имеют суффикс *«ит»*. Как клеточно-опосредованные, так и гуморальные реакции иммунной системы играют центральную роль в воспалении. Воспаление — важный аспект врожденного иммунитета, который включает в себя локализацию вредных агентов и перемещение фагоцитирующих клеток в эту область.

В зависимости от реактивности организма выделяют следующие формы воспаления:

— *нормергическую* — протекает «мягко», с хорошо выраженными местными признаками и общими проявлениями;

— *гиперергическую* — протекает «бурно», с хорошо выраженными явлениями альтерации и экссудации, может развиваться «некротическое» воспаление типа феномена Артюса;

— *гипоергическую* — воспаление со слабо выраженными местными и общими проявлениями. Положительное гипоергическое воспаление развивается

в организме с высокой резистентностью. Отрицательное гиперергическое воспаление (протекает длительно и вяло) формируется в ослабленном организме (старческом возрасте, при голодании).

Если воспалительный процесс сопровождается выраженным стрессом, то развивается перераспределительная лимфоцитопения в результате выхода лимфоцитов из крови в ткани под действием глюкокортикоидов, а также истинная лимфоцитопения в результате гибели клеток путем апоптоза в органах лимфопозза.

### **Острое или хроническое воспаление**

Острое воспаление имеет быстрое начало (в течение нескольких минут или часов) и обычно проходит за нескольких дней, обладает классическими признаками и симптомами, сопровождается формированием клеточного инфильтрата, состоящего в основном из нейтрофилов. Эритема, наблюдаемая при остром воспалении, объясняется вазодилатацией и увеличением притока крови к пораженному участку. Хроническое воспаление характеризуется медленным началом в течение нескольких дней, продолжительностью в несколько лет, менее выраженными классическими признаками и симптомами, клеточным инфильтратом, в основном состоящим из моноцитов / макрофагов и лимфоцитов. Хронические формы воспаления сопровождаются значительной гипопроотеинемией вследствие массивных потерь белка с экссудатом.

### **Медиаторы и биомаркеры воспаления**

Открытие клеточных и молекулярных медиаторов воспаления и разработка чувствительных биомаркеров расширили наше понимание воспаления и его роли в патологии.

#### ***Классификация медиаторов воспаления:***

- *гуморальные* — компоненты комплемента, кинины, факторы свертывающей системы крови;
- *клеточные* — *предсуществующие* (вазоактивные амины, лизосомальные ферменты, нейропептиды и нейромедиаторы) и *вновь образованные* (производные арахидоновой кислоты, фосфолипиды, цитокины, активные формы кислорода и азота).

*Биомаркеры воспаления, характеризующие активность воспаления и имеющие диагностическое значение:*

- 1) активный кислород и активные формы оксида азота (АФК и АФА);
- 2) образование аддуктов ДНК;
- 3) цитокины (например, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и хемокины;
- 4) белки острой фазы (например, С-реактивный белок (СРБ/CRP));
- 5) простагландины;
- 6) метаболиты арахидоновой кислоты, связанные с активацией циклооксигеназы (ЦОГ), — простагландины, тромбоксан;
- 7) связанные с воспалением факторы роста и факторы транскрипции (например, NF- $\kappa$ B);
- 8) основные типы иммунных клеток.

Популяция иммунных клеток и активность медиаторов зависят от флоггена (этиологического фактора) и продолжительности травмы.



Три цитокина макрофагального происхождения — IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  — ответственны за большинство системных эффектов при воспалении. TNF- $\alpha$  и IL-1 воздействуют на центр терморегуляции, повышая температуру тела, индуцируя сон и подавляя аппетит. Цитокины обеспечивают сохранение тепла за счет вазоконстрикции и мышечной дрожи. Считается, что повышение температуры тела способствует повышению иммунитета. IL-1 стимулирует и вызывает развитие нейтрофилии, стимулируя высвобождение нейтрофилов из костного мозга. Все три цитокина усиливают катаболизм белка в мышечной ткани и обеспечивают субстратом (аминокислотами) синтез антител плазматическими клетками.

Печень является важной мишенью для IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . Эти цитокины способствуют синтезу в печени белков острой фазы, в состав которых входят компоненты комплемента, факторы свертывания и ингибиторы протеазы. Самыми важными белками острой фазы являются СРБ и сывороточный амилоид А. СРБ — наиболее популярен из всех белков острой фазы, однако интерпретация титров этого белка сложна, так как его количество может не отражать интенсивность воспалительного процесса. В норме концентрация его составляет от 0,1 до 8,0 мг/л. Уровень СРБ достигает максимума на 2—3 день воспалительного процесса и постепенно возвращается к исходному значению на 12—15 сутки. При затяжном и хроническом воспалении содержание СРБ сохраняется повышенным. СРБ связывается с фосфолипидами на мембранах бактериальных клеток и действует как опсонин, облегчая фагоцитоз. К белкам острой фазы относят и фибриноген, уровень которого в сыворотке повышается при развитии острого воспаления. Фибриноген покрывает мембрану эритроцитов и снижает их заряд, что приводит к образованию сладжей и повышению значений СОЭ. При воспалении формируется диспротеинемия: происходит абсолютное снижение в плазме крови количества альбуминов и абсолютное или относительное увеличение глобулинов, что ведет к ускорению СОЭ. Развитие диспротеинемии связано в первую очередь с изменением функции печени, что происходит в результате действия на гепатоциты IL-6 и поступления альбумина в очаг воспаления при экстравазации плазмы.

Активность СРБ в сыворотке и уровень СОЭ используются в качестве неспецифического индикатора воспаления (рис. 21).

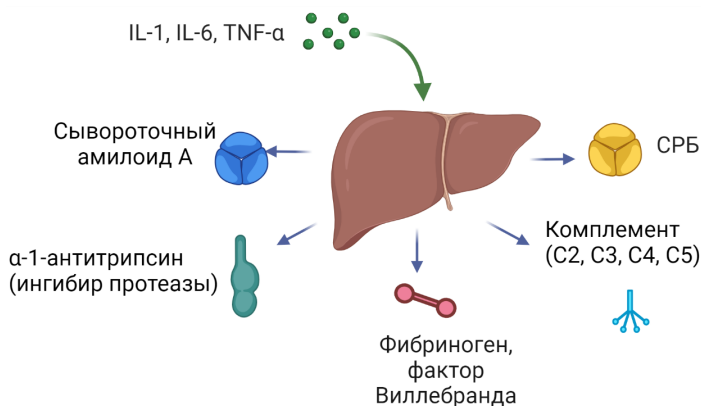


Рис. 21. Медиаторы воспаления

СРБ является широко используемым клиническим биомаркером воспаления, присутствующим в двух формах с различными функциями. Одна форма представляет собой гомопентамер, называемый нативным СРР (nCRP), а другая представляет собой мономер (mCRP). Высокочувствительный (вч) СРБ часто используется для оценки повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Повышенный уровень вч-СРБ и холестерина в плазме является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### ***Основные клинические признаки воспаления***

Клинически острое воспаление характеризуется **пятью основными признаками**: rubor (покраснение), calor (повышенный жар), tumor (припухлость), dolor (боль) и functio laesa (нарушение функции). Первые четыре были описаны Цельсом (ок. 30—38 н.э.); пятая была добавлена Р. Вирховым в XIX в. Покраснение и жар возникают из-за увеличения притока крови к воспаленной области; отек образуется вследствие скопления жидкости (экссудата) в очаге воспаления; боль появляется из-за выброса химических веществ, которые стимулируют нервные окончания; потеря функции происходит из-за комбинации факторов. Эти признаки проявляются при остром воспалении на поверхности тела, но не все они проявляются при остром воспалении внутренних органов. Боль возникает только при наличии соответствующих чувствительных нервных окончаний в месте воспаления. Например, острое воспаление легкого (пневмония) не вызывает боли, если только воспаление не затрагивает париетальную плевру, где есть чувствительные к боли нервные окончания. Повышение температуры воспаленной кожи происходит из-за поступления большого количества крови внутренней температуры тела в обычно более холодную кожу. Когда воспаление возникает внутри, где ткань обычно имеет внутреннюю температуру тела, повышения температуры не наблюдается.

### ***Морфологические и функциональные изменения воспаления***

Морфологические и функциональные изменения при остром воспалении были описаны в конце XIX в. Конгеймом, который продемонстрировал сосудистые изменения при повреждении сосудов языка лягушки. Двумя основными компонентами острого воспалительного ответа являются **микроциркуляторный и клеточный ответ**.

#### ***Микроциркуляторный ответ***

*Вазодилатация и стаз.* Первое изменение микроциркуляции — преходящая и незначительная вазоконстрикция, за которой следует выраженная активная дилатация артериол, капилляров и венул. Вазодилатация приводит к усилению кровотока в этой области (гиперемия). Впоследствии, когда жидкость из сосуда поступает в ткань при формировании экссудата, повышается вязкость крови и развивается стаз. Посткапиллярные венулы расширяются вследствие нарушения оттока крови, при этом эндотелиальные клетки сосудистой стенки набухают, что способствует образованию сладжей эритроцитов, краевому стоянию и эмиграции лейкоцитов.

*Повышение проницаемости.* Проницаемость капилляров и венул зависит от межклеточных контактов между эндотелиальными клетками сосудов. Образующиеся поры обычно позволяют проходить небольшим молекулам (молекулярная масса <40000 г/моль). При остром воспалении происходит немедленное (но обратимое) выраженное повышение проницаемости венул и капилляров за счет активного сокращения актиновых филаментов в эндотелиальных клетках.

*Формирование экссудата.* Увеличение выхода жидкости из сосудов микроциркуляторного русла вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки называется экссудацией. Состав экссудата приближается к составу плазмы — он богат белками плазмы, включая иммуноглобулины, компонентами комплемента и фибриногеном. Фибриноген в остром воспалительном экссудате быстро превращается в фибрин при участии тканевого тромбoplastина.

Экссудация помогает бороться с возбудителем, концентрация которого снижается благодаря заполнению очага воспаления плазмой, содержащей многочисленные защитные белки (иммуноглобулины и комплемент), и усилению лимфатического потока. Усиленный лимфатический дренаж переносит вредные агенты в дренирующие лимфатические узлы, тем самым способствуя развитию защитного иммунного ответа. Иногда, при наличии вирулентных организмов, лимфатические сосуды могут непреднамеренно способствовать распространению инфекции, что сопровождается воспалением лимфатических сосудов (лимфангит) и лимфатических узлов (лимфаденит).

### **Клеточный ответ**

Острое воспаление характеризуется активной эмиграцией воспалительных клеток из крови в зону повреждения. Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) преобладают в ранней фазе воспаления (первые 24 ч). Через 24—48 ч в очаг воспаления попадают фагоцитирующие клетки макрофагальной (ретикулоэндотелиальной) системы и иммунологически активные клетки (лимфоциты и плазматические клетки). Однако нейтрофилы остаются преобладающими клеточными элементами в течение нескольких дней.

*Маргинация нейтрофилов (краевое стояние лейкоцитов).* При остром воспалении снижается скорость кровотока, образуются сладжи и создаются благоприятные условия для адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. При воспалении в результате повышенной экспрессии различных молекул клеточной адгезии (CAMs) как на лейкоцитах, так и на эндотелиальных клетках создаются оптимальные условия для адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке.

*Эмиграция нейтрофилов.* Адгезивные нейтрофилы активно покидают посткапиллярные вены через межклеточные соединения и проходят через базальную мембрану, достигая интерстициального пространства (эмиграция). Активная эмиграция нейтрофилов и направление, в котором они перемещаются, регулируются хемотаксическими факторами. *Факторы комплемента C3a и C5a* (вместе известные как анафилатоксины) являются мощными хемотаксическими агентами для нейтрофилов и макрофагов, как и лейкотриен В<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). Взаимодействие между поверхностными рецепторами нейтрофилов

и этими хемотоксинами увеличивает подвижность нейтрофилов (благодаря притоку ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , который стимулирует сокращение актина) и способствует дегрануляции.

Эритроциты попадают в очаг воспаления пассивно, в отличие от активного процесса эмиграции лейкоцитов. Эритроциты выталкиваются из сосуда гидростатическим давлением через расширенные межклеточные соединения вслед за эмигрирующими лейкоцитами (диапедез). При тяжелых травмах, связанных с нарушением микроциркуляции, в очаг воспаления попадает большое количество эритроцитов (геморрагическое воспаление).

### **Фагоцитоз**

Первый этап фагоцитоза — распознавание повреждающего агента фагоцитирующей клеткой либо непосредственно (как это происходит с большими инертными частицами), либо после покрытия флогогена иммуноглобулином Ig или фактором комплемента 3b (C3b) (опсонизация). Опсонин-опосредованный фагоцитоз представляет собой механизм, действующий при иммунном фагоцитозе микроорганизмов. *IgG и C3b являются эффективными опсонинами.* Иммуноглобулин, который специфически связывается с антигенами повреждающего агента (специфическое антитело), считается наиболее эффективным опсоном. В начале острого воспаления (до того как развился иммунный ответ) доминирует неиммунный фагоцитоз, но по мере развития иммунитета более эффективным становится иммунный фагоцитоз.

#### *Патогенетические факторы фагоцитоза:*

1. Система перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) — миелопероксидаза-галогенид является наиболее важным микробицидным механизмом в нейтрофилах, цитоплазматические гранулы которых содержат миелопероксидазу. Ионы супероксида образуются под действием оксидазы в плазматической мембране. Супероксид спонтанно трансформируется в бактерицидную  $\text{H}_2\text{O}_2$  в лизосомах. Кроме того, миелопероксидаза в сочетании с галоид-ионом (обычно хлоридом) потенцирует микробицидный эффект  $\text{H}_2\text{O}_2$ , вероятно, за счет образования высокотоксичных ионов, таких как  $\text{HOCl}$ .

2. Токсичные радикалы на основе кислорода (супероксид ( $\text{O}_2^-$ ), гидроксил (ОН) и синглетный кислород ( $\text{O}_2$ )) вырабатываются во всех фагоцитирующих клетках. Ликвидация микробов в результате действия этих радикалов на основе кислорода может быть прямой или опосредованной ионами трехвалентного железа. Реакция супероксида с ионом трехвалентного железа приводит к образованию иона двухвалентного железа, который реагирует с перекисью водорода с образованием гидроксильных радикалов. Гидроксильные радикалы реагируют с фосфолипидами клеточной стенки бактерий, вызывая нарушение целостности клеточной мембраны бактерий (перекисное окисление липидов).

3. Бактерицидные агенты (гидролазы, протеазы (катепсин G), лактоферрин и лизоцим) высвобождаются нейтрофильными гранулами. Лизоцим был впервые обнаружен в слезном секрете А. Флемингом, который назвал его «анти-септиком для слез». Лизоцим атакует мурамовую кислоту в бактериальных клеточных стенках.

4. Фактор активации макрофагов — лимфокин, высвобождаемый сенсибилизированными Т-лимфоцитами, способствует уничтожению макрофагами микробов.

### ***Патогенетические особенности острого воспаления***

*Медиаторы острого воспаления:*

*Вазоактивные амины.* Гистамин и серотонин высвобождаются из тучных клеток и тромбоцитов и могут быть идентифицированы на ранних стадиях острого воспаления. Гистамин более важен для человека, чем серотонин, который действует главным образом на вены, имеющие Н1-гистаминовые рецепторы. Оба амина вызывают вазодилатацию и повышенную проницаемость и, вероятно, являются основными агентами, ответственными за немедленную фазу острой воспалительной реакции. Уровень гистамина быстро снижается в течение часа после начала воспаления.

*Кининовая система.* Брадикинин, конечный продукт кининовой системы, образуется при действии калликреина на белок-предшественник плазмы (высокомолекулярный кининоген). Калликреин присутствует в неактивной форме прекалликреина в плазме и активируется XII фактором (фактором Хагемана) свертывающей системы. Брадикинин вызывает повышение проницаемости сосудов и стимулирует болевые рецепторы.

*Свертывающая система.* Активация коагуляционного гемостаза, приводящего к образованию фибрина инициируется фактором Хагемана (активированный фактор XII). Фибринопептиды, образующиеся при катаболизме фибрина (фибринолизе), также вызывают повышение проницаемости сосудов и являются хемотаксическими для нейтрофилов.

*Система комплемента.* Компоненты системы комплемента C5a и C3a (анафилотоксины) вызывают повышение проницаемости сосудов за счет стимуляции высвобождения гистамина из тучных клеток. C5a является мощным хемотаксическим агентом для нейтрофилов и макрофагов, C3b — важным опсоином. C5a активирует липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты.

*Метаболиты арахидоновой кислоты.* Арахидоновая кислота представляет собой 20-углеродную ненасыщенную жирную кислоту, содержащуюся в фосфолипидах клеточных мембран нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов и других клеток. Высвобождение арахидоновой кислоты фосфолипазами инициирует ряд сложных реакций, кульминацией которых является образование простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления.

*Нейтрофильные факторы.* Считается, что протеазы и активные формы кислорода (свободные радикалы на основе кислорода), генерируемые нейтрофилами, вызывают повреждение эндотелия и приводят к повышению проницаемости сосудов.

*Другие медиаторы и ингибиторы.* Отрицательная обратная связь (торможение) воспаления также имеет место, однако она недостаточно изучена; возможные ингибирующие факторы включают ингибитор C1-эстеразы (ингибирует каскад комплемента) и  $\alpha$ -1-антитрипсин (ингибирует протеазы).

### **Системные клинические признаки**

Острое воспаление может сопровождаться системными признаками в дополнение к локальным кардинальным признакам, описанным ранее.

*Высокая температура.* Лихорадка может возникнуть в результате образования вторичных пирогенов и простагландинов, которые попадают в кровоток и воздействуют на центр терморегуляции.

*Лейкоцитоз.* В периферической крови наблюдается повышение общего количества нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз). Первоначально лейкоцитарная реакция связана с ускоренным высвобождением нейтрофилов из депо костного мозга. Позднее наблюдается усиление костномозгового гранулоцитопоза. В периферическую кровь попадают регенеративные формы нейтрофильных лейкоцитов, которые часто содержат крупные цитоплазматические гранулы (токсогенная зернистость). Вирусные инфекции, как правило, вызывают развитие нейтропении (снижение количества нейтрофилов в крови) и лимфоцитоз (избыток нормальных лимфоцитов в крови). *Таким образом, острое воспаление, вызванное вирусной инфекцией, представляет собой исключение, поскольку микроциркуляторные изменения и экссудация жидкости сопровождаются скорее лимфоцитарной, чем нейтрофильной, реакцией.*

*Изменения уровня белков плазмы.* Уровни некоторых белков плазмы обычно увеличиваются при остром воспалении. Эти реагенты острой фазы включают СРБ,  $\alpha$ -1-антитрипсин, фибриноген, гаптоглобин и церулоплазмин (ферроксидаза, содержащая медь, участвующая в метаболизме железа и во многих окислительно-восстановительных реакциях). Повышение уровня этих веществ в свою очередь приводит к увеличению скорости оседания эритроцитов, что является простым (хотя и неспецифическим) признаком наличия воспаления.

Острая воспалительная реакция направлена на нейтрализацию или инактивацию агента, вызывающего повреждение. Возможны различные исходы острого воспаления.

### **Диагностика острого воспаления**

Местные кардинальные признаки воспаления позволяют диагностировать острое воспаление, когда в процесс вовлечены поверхностные структуры — кожа, конъюнктива, ротовая полость и др. Острое воспаление внутренних органов (легкие и почки) может сначала проявляться системными изменениями, такими как лихорадка и изменения в крови (количество лейкоцитов, белков и т. д.). Иногда необходимо исследовать жидкий экссудат или образец ткани (биопсия) для установления наличия острого воспаления.

#### **Клинико-лабораторная диагностика острого воспаления**

*Системные нарушения:*

- лихорадка (обычно с острым началом и быстро нарастающая);
- изменения количества лейкоцитов в периферической крови:
  - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево;
  - лимфоцитоз и нейтропения при острых вирусных инфекциях;
- изменения белков плазмы:
  - повышенные уровни маркеров острой фазы (например, С-реактивного белка,  $\alpha$ -1-антитрипсина, гаптоглобина);



— увеличение скорости оседания эритроцитов;

При воспалении нарушаются все виды обмена веществ не только в очаге воспаления, но и за его пределами. Об этом свидетельствуют активация гликолиза во многих тканях, особенно при экссудативном воспалении, увеличение в крови промежуточных продуктов углеводного, белкового и липидного обмена. Развивается гипопроотеинемия с относительным увеличением содержания глобулинов, особенно гамма-глобулина (имеющего наиболее тесное отношение к образованию антител) и фибриногена (гиперфибриноз).

*Лабораторная оценка:*

- исследование воспалительного экссудата:
  - характерно высокое содержание белка и высокий удельный вес;
  - наличие клеток острого воспаления (нейтрофилы; лимфоциты при вирусных инфекциях);
- биопсия и микроскопическое исследование тканей:
  - гиперемия;
  - отек;
  - нейтрофилы;
  - фибрин;
- диагностические тесты:
  - микробиологический (посев и окрашенный по Грамму мазок);
  - иммунологические (уровни сывороточных антител, уровни комплемента и т. д.).

### ***Хроническое воспаление***

В настоящее время выделяют два типа хронического воспаления: ***моноклеарное (первичное, пролиферативное) и хроническое гнойное (вторичное)***.

*Моноклеарное воспаление.* Этот вид воспаления сформировался в процессе эволюции как реакция неспецифической защиты, направленная на ликвидацию поступивших в организм внутриклеточных бактерий, вирусов, гельминтов, патогенных грибов. Флогогенные факторы, вызывающие развитие первичного хронического воспаления, фагоцитируются макрофагами, но не могут быть уничтожены и остаются длительное время внутри клеток (персистенция). При этой форме воспаления первыми на флогогенный фактор реагируют макрофаги, моноциты и лимфоциты. Моноклеарное воспаление характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, развивается медленно (в течение нескольких дней), протекает длительно, характеризуется присутствием в очаге макрофагов и лимфоцитов и преобладанием процессов пролиферации эндотелиальных клеток капилляров, фибробластов и разрастанием соединительной ткани. В отличие от острого экссудативно-деструктивного воспаления, при котором первыми на патогенный фактор реагируют нейтрофильные лейкоциты, при моноклеарном воспалении на флогогенный фактор реагируют моноклеары соединительной ткани (макрофаги и лимфоциты). В этом случае образуются стойкие инфильтраты, которые могут быть диффузными либо иметь вид компактных очагов (гранулем), четко ограниченных от нормальной ткани.



*Хроническое гнойное воспаление (вторичное хроническое воспаление).* Подобное течение воспалительного процесса может быть характерно для остеомиелитов, пиелонефритов, холециститов, а также других заболеваний, в основе которых лежит острое экссудативно-деструктивное воспаление. Формирование хронизации в первую очередь связано с нарушением резистентности организма, что может быть вызвано интеркуррентными заболеваниями (болезнями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, лейкозами), а также профессиональными вредностями (интоксикация ксенобиотиками), экзогенным и эндогенным видами голодания (гиповитаминозы), хронической гипоксией, алкогольной интоксикацией, стрессом и т. д.

Можно предположить, что под воздействием вышеуказанных факторов в организме формируется приобретенное (вторичное) иммунодефицитное состояние (ИДС), то есть временное или стойкое изменение в системе иммунитета, при котором он неадекватно реагирует на чужеродную генетическую информацию.

Длительное воспаление может способствовать ухудшению заживления и накоплению макрофагов, фибробластов и коллагена, что приводит к формированию гранулемы. Гранулемы обычно обнаруживаются при исследовании биоптата тканей — скопление макрофагов, окружающих твердые частицы или устойчивые микробы, такие как микобактерии туберкулеза. Нормальная паренхима органа замещена на фиброзную ткань.

#### ***Исходы воспаления:***

1. *Разрешение:* при неосложненном остром воспалении ткани возвращаются к норме в процессе разрешения, при котором экссудат и клеточный дебрис разжижаются и удаляются макрофагами и током лимфы.

2. *Восстановление:* если некроз ткани произошел до того, как агент был нейтрализован, происходит восстановление и мертвые клетки либо заменяются регенерацией, либо восстанавливаются путем образования рубца.

3. *Нагноение:* при вирулентных бактериальных инфекциях происходит усиленная эмиграция нейтрофилов с разжижающим некрозом (гнойное воспаление). Разжиженную массу некротизированной ткани и нейтрофилов называют гноем.

4. *Хроническое воспаление:* когда вредный агент не нейтрализуется острой воспалительной реакцией, организм запускает иммунный ответ, что приводит к развитию хронического воспаления.

5. *Регенерация:* для регенерации поврежденной ткани в существовавший ранее тип ткани требуется выживание базальной мембраны и стволовых клеток ткани. Некоторые типы клеток способны постоянно регенерировать. Среди этих типов — эпителиальные клетки кожи и слизистые оболочки, клетки костного мозга и лимфоидные клетки. При необходимости клетки печени, поджелудочной железы, железы внутренней секреции и почечные канальцы также способны регенерировать. Однако некоторые типы клеток (нейроны и мышечные клетки) плохо регенерируют. Процесс регенерации в данном случае может длиться два года и более. Этот процесс можно назвать *ремоделированием* раны фибробластами, макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами. Ремоделирование раны представляет собой процесс отложения и лизиса коллагена с обработкой краев раны. На этом этапе рана меняет цвет от ярко-красного до розового или беловатого. Пока рана розовая, фаза созревания не завершена.

Заживление стимулируется факторами роста, высвобождаемыми тромбоцитами и иммунными клетками, которые стимулируют фибробласты к делению и образованию внеклеточных белков матрикса. Эндотелиальные клетки реагируют на ангиогенные факторы роста, образуя капиллярные сети, что улучшает кровоснабжение и способствует регенерации.

### Ситуационные задачи

#### *Клинический случай №1.*

Девочка в возрасте двух лет поступила в отделение для детей с респираторной патологией на шестой день заболевания. Жалобы: повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение пяти дней; сухой кашель приступообразного характера; беспокойство; рвота; разжижение стула. Лечилась на дому участковым педиатром с диагнозом ОРВИ, подозрение на левостороннюю пневмонию (асимметрия перкуторных и аускультативных звуков: ослабление дыхательных шумов (преимущественно слева), укорочение перкуторного звука) — со второго дня болезни получала азитромицин, лазолван; продолжала кашлять, температура тела увеличилась до 39,5°C. Доставлена в стационар на шестой день болезни в связи с отсутствием эффекта от терапии.

#### *Комментарии по ведению пациента на догоспитальном этапе:*

В данном случае имело место острое респираторное заболевание у ребенка раннего возраста с признаками поражения нижних дыхательных путей, а не элементарная острая респираторная вирусная инфекция (высокая температура в течение нескольких дней, интоксикационный синдром, кашель, асимметрия физикальных данных в легких). Учитывая ранний возраст ребенка, была необходима госпитализация в стационар, а при несогласии родителей — организация соответствующего обследования (рентгенологического и лабораторного) для уточнения диагноза.

#### *Комментарии по терапии пациента на догоспитальном этапе:*

Если врач предполагал наличие у ребенка ОРВИ, то не стоило назначать антибактериальную терапию, если пневмонию, то стартовый антибиотик с точки зрения как международных рекомендаций, так и протокола лечения пневмонии у детей выбран неправильно: макролиды не являются стартовым антибиотиком для лечения пневмонии у детей раннего возраста. В данной ситуации наиболее целесообразным было бы назначение в качестве стартового антибиотика амоксициллина / клавуланата.

#### *Результаты физикального обследования в стационаре:*

*Витальные функции:* t тела — 39,2°C; ЧСС — 146 уд./мин; ЧД — 56 в мин; АД — 100/65 мм рт. ст. *Объективные данные:* сухой навязчивый приступообразный кашель; одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры; аускультативно: ослабленное дыхание в нижних отделах, больше слева, там же выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы. Предварительный диагноз после осмотра в стационаре: внебольничная левосторонняя пневмония.

По данным Американской академии семейной медицины, строгими предикторами пневмонии являются лихорадка и цианоз, а также более чем один из следующих признаков респираторного дистресса: тахипноэ, кашель, расширение крыльев носа, втяжение участков грудной клетки, ослабление дыха-

тельных шумов. Пневмония должна предполагаться, если тахипноэ возникает у пациента младше двух лет с температурой выше 38 °С. *При отсутствии лихорадки наличие пневмонии у детей сомнительно.*

Оценивая клинические симптомы пациента при поступлении в стационар, можно сделать следующий комментарий по трактовке диагноза. Ребенку справедливо был поставлен клинический диагноз «внебольничная пневмония», так как при оценке анамнеза, клинической картины и физикальных данных были правильно оценены и учтены клинические критерии постановки диагноза «пневмония». *Вместе с тем следует отметить, что клинических данных для диагностики пневмонии недостаточно, обязательным компонентом диагностического процесса являются рентгенологическое и лабораторно-диагностическое обследования.*

*Рентгенологические и лабораторные данные:*

*Лабораторные данные:* общий клинический анализ крови: лейкоциты —  $12,5 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы — 20%, сегментоядерные нейтрофилы — 56%, лимфоциты — 19%, тромбоциты —  $260 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 50 мм/ч. Возвращаясь к разбору данного клинического случая в отношении предполагаемой этиологии пневмонии, можно сделать следующий комментарий.

*Комментарий:* анализируя данный случай (ребенок был здоров до начала болезни, заболел в домашних условиях), можно предположить, что возбудителями пневмонии могли быть как вирусы, так и бактерии, среди которых наиболее распространенными в этой возрастной группе является группа респираторных вирусов и бактерий (пневмококк, гемофильная палочка, моракселла и др.). Так как ребенок входит в возрастную группу 1—5 лет и не имел серьезных отягощающих преморбидных факторов риска, пневмония возникла в домашних условиях, в анализе крови наблюдается выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, ускоренная СОЭ. Можно предположить, что у ребенка внебольничная пневмония, вызванная бактериальной группой возбудителей, среди которых лидируют пневмококк и гемофильная палочка.

*Рентгенография ОГК (органов грудной клетки):* первое исследование (при поступлении в стационар) — сливная инфильтрация легочной ткани с более интенсивной тенью слева в нижнем медиальном отделе; второе исследование (через два дня) — затемнение усилилось — тотальная левосторонняя пневмония, плащевидный плеврит.

*Комментарий:* заболевание трактовалось как крупозная левосторонняя лобарная пневмония, осложненная левосторонним плащевидным плевритом. Поскольку лобарное поражение легких чаще всего ассоциируется с пневмококковой инфекцией, то, даже несмотря на отрицательный результат бактериального посева крови, можно с большой степенью уверенности предполагать, что данная пневмония имеет пневмококковую этиологию. Пневмония осложнилась плащевидным плевритом, что свидетельствует о ее тяжелом течении, но не противоречит пневмококковой природе пневмонии.

*Лечение ребенка в стационаре (этиотропное, симптоматическое и патогенетическое):* амоксициллин + клавулановая кислота внутривенно 45 мг/кг каждые 6 ч; кларитромицин; иммуноглобулин внутривенно; оксигенотерапия; инфузионная дезинтоксикационная терапия; муколитическая, отхаркивающая терапия.

**Клинический случай №2.**

Больной С., 25 лет, доставлен в приемный покой больницы с жалобами на слабость, разлитые боли в животе, тошноту, неоднократную рвоту. Заболел остро, два дня назад, когда почувствовал недомогание, тошноту, боль в эпигастральной области. К врачу не обратился, так как расценил свое состояние как пищевое отравление. На следующий день боли в животе усилились и переместились в правую подвздошную область, общее самочувствие заметно ухудшилось, была неоднократная рвота.

*При осмотре больного:* кожные покровы влажные, температура 38,5°C, пульс 105 уд./мин, частота дыхания — 25 в мин.

*При пальпации* живот напряжен, отмечается резкая болезненность в правой подвздошной области, признаки раздражения брюшины нечетко выражены.

*В общем анализе крови:* количество лейкоцитов —  $15,9 \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарная формула: эозинофилы — 0%; базофилы — 0%; метамиелоциты — 4%; палочкоядерные — 13%; сегментоядерные — 63%; лимфоциты — 12%; моноциты — 8%.

После осмотра больной был срочно госпитализирован для проведения экстренной аппендэктомии. Червеобразный отросток флегмонозно изменен, спаян с окружающими тканями, брюшина гиперемирована, обнаружен геморрагический экссудат в брюшной полости.

*Вопросы:*

1. Назовите местные и общие проявления воспаления у больного.
2. Охарактеризуйте изменения показателей общего анализа крови.
3. Дайте патофизиологическую оценку степени тяжести состояния больного и обоснуйте свое заключение.

*Ответы:*

1. У данного пациента типичная картина острого воспаления, которая характеризуется наличием стадийности. По анамнезу пациента можно проследить стадии альтерации и экссудации, когда в брюшной полости уже обнаружился геморрагический экссудат. Отмечаются клинические признаки острого воспаления: rubor (покраснение), calor (повышенный жар), tumor (припухлость), dolor (боль) и functio laesa (нарушение функции).

2. В общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствует о наличии острого бактериального воспаления.

3. Гиперергическая форма воспаления (протекает «бурно», с хорошо выраженными явлениями альтерации и экссудации, может развиваться «некротическое» воспаление). Многообразие форм и стадий острого аппендицита заставляет думать о полиэтиологичности возникновения этого заболевания.

*При возникновении и развитии острого аппендицита события могут протекать по следующим патофизиологическим механизмам:*

1. Обструкция просвета червеобразного отростка. Причины могут быть самые разнообразные:

- гиперплазия лимфатических (лимфоидной ткани) фолликулов;
- копролиты (аппендиколиты);
- глисты;
- инородные тела (семечки, косточки овощей и фруктов и т. д.);
- мышечный спазм в области устья (спорно).

2. Нарушение оттока содержимого червеобразного отростка. Повышение внутрипросветного давления в червеобразном отростке, что проявляется клиническими признаками в виде висцеральной боли.

3. При сохраняющемся высоком внутрипросветном давлении в отростке возникает изменение микроциркуляции его сосудистого и лимфатического русла (нарушение крово- и лимфооттока); повреждение эндотелия сосудов, что на фоне нарушения перфузии тканей приводит к нарушению целостности слизистой оболочки червеобразного отростка.

4. Имеющаяся в просвете отростка флора различного состава (бактерии и их токсины, вирусы) внедряется в участки поврежденной слизистой оболочки, возникает типичный воспалительный процесс, приводящий (на фоне сосудистых нарушений в тканях) к деструкции червеобразного отростка (флегмона, гангрена). На этом этапе из-за вовлечения в патологический процесс серозной оболочки (висцеральной) и рядом лежащей брюшины (париетальной) в животе возникают перитониальные боли (постоянные, носящие нарастающий характер).

5. При продолжающемся нарушении перфузии (кровоснабжения) по типу нарастающего тромбоза возникают инфаркт, некроз, приводящие к перфорации стенки отростка и появлению перитонита.

### ***Клинический случай №3.***

Пациент Н., 19 лет, механизатор, через пять дней после полового контакта со случайной партнершей жалуется на жгучие боли в уретре при мочеиспускании, гнойные выделения из мочеиспускательного канала.

*При объективном осмотре обнаружено:* наружное отверстие мочеиспускательного канала гиперемировано, окружающие ткани отечны.

*При надавливании* из мочеиспускательного канала появляется обильное гнойное отделяемое. Паховые лимфатические узлы увеличены до размеров фасоли, болезненны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями.

*Микроскопическое исследование* отделяемого из уретры; большое количество гонококков, полиморфноядерные лейкоциты.

*ПЦР* подтвердила также инфицирование пациента *Chlamydia trachomatis*.

После обследования пациента ему назначена антибиотикотерапия, однако он не приобрел необходимые лекарственные препараты. К врачу за медицинской помощью далее не обращался; неоднократно вызывался на прием, но не являлся. Спустя семь лет Н. вместе с женой обратились в районную поликлинику к врачу-гинекологу по поводу невозможности иметь детей. Со слов супругов, в браке состоят четыре года. Несмотря на активную половую жизнь без предохранения от беременности, беременность у жены Н. не наступает. Со слов Н., его жена является его второй половой партнершей. После тщательного обследования обоих супругов установлено, что Н. страдает хроническим хламидийным уретритом, а его жена — двухсторонним аднекситом с частичной непроходимостью маточных труб.

### ***Вопросы:***

1. Чем объясняется переход острого воспаления у Н. (острый уретрит) в хроническое (хронический уретрит)?

2. Какие клетки крови можно обнаружить в очаге хронического воспаления и почему?

*Ответы:*

1. У данных пациентов отмечается наличие хронического воспаления, которое возникло на фоне отсутствия адекватного лечения при развитии острого воспаления. Формирование хронизации в первую очередь связано с нарушением резистентности организма, то есть во время острого воспаления не проведено адекватное лечение антибактериальными препаратами. При первичном заражении воспаление протекало по типу острого, и, если бы пациент не проигнорировал назначения врача и использовал весь арсенал рекомендуемой этиологической терапии, острое воспаление было бы устранено и не перешло бы в хроническое мононуклеарное воспаление, которое отличается большим разнообразием клинических проявлений, развивается медленно, протекает длительно, характеризуется присутствием в очаге макрофагов и лимфоцитов и преобладанием процессов пролиферации эндотелиальных клеток капилляров, фибробластов и разрастанием соединительной ткани (у жены пациента развился двухсторонний аднексит с частичной непроходимостью маточных труб).

2. Моноциты, лимфоциты — клетки, играющие важную роль в формировании гранулем.

***Клинический случай №4.***

Пациент Н., 20 лет, обратился к отоларингологу с жалобами на боли в горле при глотании, общую слабость, недомогание. Жалобы появились у пациента неделю назад. Из анамнеза известно, что в последние годы Н. страдал частыми ангинами (3—4 раза в год). Известно также, что с детства он страдает сезонным аллергическим ринитом (выявлена сенсibilизация к пыльце березы).

*Результаты объективного обследования:* температура тела — 36,8°C; кожные покровы сухие, бледные; АД — 90/60 мм рт. ст.; пульс — 60 уд./мин. Щитовидная железа не увеличена. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены до размеров горошины, безболезненные. Носовое дыхание свободное, искривление носовой перегородки влево. При осмотре зева у пациента чрезмерно выражен рвотный рефлекс. Глоточные миндалины гиперплазированы, слегка гиперемированы, плотные. Лакуны расширены, в них определяются точечные очаги серо-белого налета. Во внутренних органах патологии не выявлено. Лабораторные показатели без патологических изменений. Диагностирован хронический тонзиллит в стадии субкомпенсации. Назначено консервативное лечение. После промывания лакун миндалин растворами антисептиков пациент стал отмечать ухудшение общего состояния — появились слабость, ломота во всем теле, озноб, температура тела повысилась до 37,3°C и сохранялась на таком уровне в течение нескольких часов.

*Вопросы:*

1. Назовите причины и условия, способствовавшие развитию хронического воспалительного заболевания у пациента Н.
2. Почему глоточные миндалины у него стали более плотными?

*Ответы:*

1. В патогенезе хронического тонзиллита имеют значение взаимосвязанные процессы формирования хронического воспалительного очага в области небных миндалин и реакций организма в виде тонзиллогенных нарушений в отдаленных органах и системах и изменений функционирования макроорганизма



в целом. Хронический воспалительный процесс есть результат длительного взаимодействия инфекционного агента и макроорганизма при измененной общей реактивности и недостаточно сформированном иммунитете. Развитию хронического воспаления в небных миндалинах способствуют их анатомо-топографические особенности — узкие многократно разветвляющиеся крипты (лакуны), глубокое расположение между небно-язычной и небно-глоточной дужками, высокое стояние верхнего полюса миндалины. Скопление патологического лакунарного содержимого оказывает неблагоприятное воздействие на клеточные структуры ткани миндалины, перилакунарные нервные сплетения, хеморецепторы подэпителиального слоя, что на фоне снижения общей реактивности организма вызывает реакции регионарного иммунитета, осуществляющиеся как специфическими (антителообразование), так и неспецифическими (эпителиальный барьер, фагоцитоз, ферменты и др.) гуморальными и клеточными факторами. В развитии хронического воспаления миндалин важная роль отводится функциональной несостоятельности мононуклеаров — лимфоцитов и особенно макрофагов, что приводит к незавершенному фагоцитозу, внутриклеточному (преимущественно в макрофагах) персистированию патогенных микроорганизмов, развитию оппортунистических инфекций. Первичным звеном в патогенезе хронического тонзиллита является иммунодефицитное состояние организма.

2. Активное функционирование миндалин способствует их гипертрофии, увеличению фолликулов в паренхиме и ухудшению дренажной функции лакун. Изменение взаимосвязи небных миндалин со структурами гипоталамуса закономерно ведет к усугублению нарушений иммунологической реактивности при хроническом тонзиллите. Хроническая очаговая инфекция в небных миндалинах сопровождается разнонаправленными изменениями синтеза основных провоспалительных цитокинов. Образующиеся в ткани миндалин иммунные комплексы антиген — антитело, обладая хемотаксической активностью, повышают протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, приобретающих антигенные свойства. Попадание в кровяное русло аутоантигенов вызывает образование аутоантител, которые, фиксируясь на клетках, повреждают их. Небные миндалины становятся местом «перманентной» сенсibilизации замедленного типа к антигенам микроорганизмов, наиболее часто вегетирующих в лакунах. Общая неспецифическая сенсibilизация усугубляет течение хронического тонзиллита.

### Список рекомендуемой литературы

1. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.
2. *Copstead L.E., Banasik J.L. Pathophysiology. 5<sup>th</sup> ed. Saunders, 2012.*
3. *Porth C., Grossman S. Porth's Pathophysiology Concepts of Altered Health States. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.*



## ТЕМА 4

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

**Учебные цели:** сформировать современные представления об этиологии, патогенезе, проявлениях, возникающих в результате нарушений энергетического (основного) обмена, и об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, принципах диагностики, профилактики и лечения заболеваний у пациентов, возникающих в результате нарушений углеводного обмена.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о факторах, определяющих уровень энергетического обмена; расстройствах энергетического обмена при нарушениях метаболизма и функций нервной и эндокринной систем организма; причинах и механизмах нарушения основных этапов углеводного обмена; развитии последствий нарушений основных этапов углеводного обмена; методах экспериментального моделирования и лабораторной диагностики нарушений энергетического (основного) и углеводного обменов;

— знать этиологию и патогенез наиболее часто встречающегося вида нарушения углеводного обмена — гипергликемии при недостаточности инсулина — сахарного диабета, современную классификацию, а также основные принципы лечения и профилактики этого заболевания;

— уметь решать типовые ситуационные задачи по теме занятия;

— иметь навык *оценки изменений в составе крови и мочи* при лабораторной диагностике нарушений углеводного обмена (в том числе интерпретации пробы с сахарной нагрузкой); на основании данных анамнеза и совокупности клинических признаков заболевания *давать характеристику нарушения углеводного обмена.*

Углеводы — органические соединения, состоящие из углерода, водорода и кислорода.

**Основные функции углеводов:**

• **энергетическая** — D-глюкоза обеспечивает 60% обмена энергии в клетках нервной системы, почек, печени, семенников, эритроцитов, для всех тканей эмбриона;

• **пластическая** — углеводы входят в состав цитоплазматических мембран клеток и опорных элементов соединительной ткани;

• **специфическая** — углеводы участвуют в строении рецепторов биологических мембран, ферментов, а также в синтезе НК, так как углеводы являются поставщиками рибоз;

• **пищеварительная** (имеется в виду грубая клетчатка) — заключается в усилении моторики кишечника.

**Выделяют четыре группы углеводов:** моносахариды (глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза, ксилоза), дисахариды, олигосахариды, полисахариды.

Источник углеводов для организма — растительные продукты (хлеб, каши, овощи и фрукты).

**Основные этапы углеводного обмена:**

- 1) переваривание и всасывание углеводов;
- 2) депонирование углеводов;
- 3) промежуточный обмен углеводов;
- 4) выделение глюкозы почками и ее реабсорбция.

Самый важный углевод — глюкоза, потребность в которой составляет 190 г в день.

**Нормальный уровень глюкозы в капиллярной крови — 3,3—5,5, в венозной — 3,9—6,1 ммоль/л.**

- Поступившая в клетку глюкоза подвергается метаболическому окислению до углекислого газа и воды в присутствии кислорода.

- Энергия молекулы глюкозы используется для образования аденозинтрифосфата (АТФ).

- Клетки печени и мышечная ткань запасают глюкозу в виде гликогена.

Гормональная регуляция уровня глюкозы в крови:

- инсулин снижает уровень глюкозы в крови;
- уровень глюкозы в крови повышают контринсулярные гормоны — глюкагон, адреналин, ГК, АКТГ, СТГ, ТТГ, тироксин.

Сахарный диабет (СД) — хроническое заболевание, которое возникает в случае недостаточной / низкой продукции инсулина поджелудочной железой или неэффективного использования организмом вырабатываемого инсулина. Инсулин — это гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови. Гипергликемия является частым следствием неконтролируемого диабета и со временем приводит к серьезному повреждению многих систем организма, особенно нервной системы и стенки кровеносных сосудов.

В 2014 г. 8,5% взрослых в возрасте 18 лет и старше страдали диабетом. В 2019 г. диабет стал непосредственной причиной 1,5 млн смертей, 48% всех смертей от диабета произошли в возрасте до 70 лет. В период с 2000 по 2019 г. стандартизированный по возрасту уровень смертности от диабета увеличился на 3%. В странах с уровнем дохода ниже среднего уровень смертности от диабета увеличился на 13%. Напротив, с 2000 по 2019 г. вероятность смерти от любого из четырех основных неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, рак, хронические респираторные заболевания или диабет) в возрасте от 30 до 70 лет снизилась на 22% во всем мире.

### **Сахарный диабет 1-го типа**

**СД 1-го типа** (ранее известный как инсулинозависимый, юношеский или детский) характеризуется недостаточной выработкой инсулина и требует ежедневного его введения. В 2017 г. насчитывалось 9 млн человек с СД 1-го типа; большинство из них живет в странах с высоким уровнем дохода. Неизвестны ни причина заболевания, ни средства его предотвращения.

Симптомы включают повышенный диурез (полиурию), жажду (полидипсию), постоянный голод, потерю веса, нарушение зрения и повышенную утомляемость. Эти симптомы могут возникнуть внезапно.

### Сахарный диабет 2-го типа

**СД 2-го типа** (ранее называвшийся инсулиннезависимым, или развивающимся во взрослом возрасте) возникает в результате неэффективного использования организмом инсулина, вследствие развития инсулинорезистентности. Более 95% больных диабетом имеют СД 2-го типа, что во многом является результатом избыточной массы тела и гиподинамии.

Симптомы СД 2-го типа могут быть похожи на симптомы СД 1-го типа, но часто менее выражены, в результате чего он может быть диагностирован через несколько лет от начала заболевания, когда уже возникли осложнения.

До недавнего времени этот тип диабета наблюдался только у взрослых, но в настоящее время он все чаще встречается и у детей.

*СД 1-го и 2-го типа — мультифакториальные заболевания, для развития которых, кроме генетической предрасположенности (к аутоиммунным заболеваниям в случае СД 1-го типа и к развитию инсулинорезистентности при СД 2-го типа) необходимо воздействие факторов внешней среды.*

### Сахарный диабет при беременности

**Гестационный диабет** — это гипергликемия, при которой уровень глюкозы в крови выше нормы, но ниже диагностического уровня диабета. Гестационный диабет возникает во время беременности.

Женщины с гестационным диабетом подвержены повышенному риску осложнений во время беременности и родов. В будущем эти женщины и, возможно, их дети также подвергаются повышенному риску развития СД 2-го типа.

Гестационный диабет диагностируется с помощью пренатального скрининга, а не по зарегистрированным симптомам.

#### *Лабораторная диагностика и мониторинг сахарного диабета*

**Почечный порог глюкозы** — 8,8—9,9 ммоль/л, при повышении которого развивается глюкозурия. Концентрация 1,7 ммоль/л (0,03%, или 30 мг/дл) в первой утренней порции мочи принята за верхний предел физиологической глюкозурии. Определение глюкозы в суточной моче может являться оценкой эффективности лечения.

**Глюкозотолерантный тест СГТТ (спонтанный глюкозотолерантный тест)** проводится у пациентов, если уровень глюкозы в венозной крови составляет от 6,1 до 7,0 ммоль/л.

Этапы проведения теста:

- 1) кровь берется натощак;
- 2) пациент выпивает 200 мл воды с 75 г сухой глюкозы;
- 3) через 120 мин кровь берут повторно и определяют уровень глюкозы.

#### **Диагностические критерии диабета**

*Симптомы диабета* (табл. 7):

1. Случайное определение уровня глюкозы плазмы более 11,1 ммоль/л.

2. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН)  $\Rightarrow > 7,0$  ммоль/л.
  3. Через 2 ч после СГТТ (75 г глюкозы) уровень  $\Rightarrow > 11,1$  ммоль/л.
- Для диагностики достаточно двух критериев из трех.

Таблица 7

### Целевые значения уровня глюкозы в крови

Показатели	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма, сыворотка
Сахарный диабет		
Натощак	$> 6,1$	$> 7,0$
Через 2 ч нагрузки	$> 10,1$	$> 11,0$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 ч нагрузки	$> 7,8$ и $< 11,1$	$> 7,8$ и $< 11,1$

### Неферментативное гликирование белков

Гликирование (иногда называемое неферментативным гликозилированием) представляет собой ковалентное присоединение сахара к белку или липиду. Глюкоза, фруктоза и их производные участвуют в гликировании. Гликирование представляет собой неферментативный процесс, конечные продукты которого отвечают за многие (например, микро- и макрососудистые) осложнения при сахарном диабете.

В отличие от гликирования, гликозилирование представляет собой АТФ-зависимое присоединение сахаров к белку или липиду. Гликозилирование происходит в определенных участках молекулы-мишени. Это обычная форма посттрансляционной модификации белков, необходимая для функционирования зрелого белка.

**Гликируются гемоглобин, альбумин, иммуноглобулины, фибриноген, коллаген, внутриклеточные белки.**

Формы гемоглобина:

- гемоглобин А — 95%;
- гемоглобин F — 1—2%;
- гемоглобин A2 — 2—3%.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) принадлежит к группе минорных фракций гемоглобина и образуется в результате неферментативного присоединения глюкозы. Гликированный гемоглобин (HbA1c) — это гемоглобин, в котором молекула глюкозы конденсируется с валином  $\beta$ -цепи молекулы HbA. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень HbA1c в крови является критерием компенсации гипергликемии. Так, в стадии компенсации HbA1c составляет менее 6,5%, субкомпенсации — менее 7,5%, декомпенсации — более 7,5% (табл. 8).

Повышенный уровень HbA1c является фактором риска развития диабетических ангиопатий у детей и взрослых, больных СД.

**Интерпретация результатов определения HbA1c**

Уровень HbA1c (%)	Степень контроля глюкозы
4,7—6,4	Нет диабета
6—7	Нормальный контроль глюкозы
7—8	Хороший контроль
>8	Высокий риск развития таких осложнений, как ретинопатия, нефропатия, нейропатия и кардиопатия
Гликированный гемоглобин позволяет судить о наличии гликемии за последние 3—4 мес.	

**Ранняя диагностика СД 1-го типа**

- Определение аутоантител к  $\beta$ -клеткам островков Лангерганса методом прямой иммунофлуоресценции.
- Появляются АТ за 8—10 лет до первых клинических симптомов.
- У 85—90% больных АТ исчезают в течение двух лет после первых клинических проявлений.
- В случае диагноза преддиабета разрабатывается иммунокоррекция.

**Дифференциальная диагностика типов СД**

• **Инсулин** повышается при СД 2-го типа. Данный тест используется для раннего выявления заболевания у лиц с ожирением и для оценки тяжести течения заболевания.

• **С-пептид** — мера продукции эндогенного инсулина, секреторной активности  $\beta$ -клеток. Данный тест позволяет провести дифференциальную диагностику СД 1-го и 2-го типов.

**Диагноз СД ставится на основании следующих данных:**

- концентрация глюкозы (ГПН)  $\geq 7$  ммоль/л (после  $\geq 8$  ч ночного голодания), *или*
- концентрация глюкозы в плазме  $\geq 11,1$  ммоль/л через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы после ночного голодания (продолжительностью не менее 8 ч), *или*
- симптомы гипергликемии (например, полиурия, полидипсия, полифагия) и случайная (не натощак) концентрация глюкозы  $\geq 11,1$  ммоль/л, *или*
- уровень HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

Для диагностики СД достаточно патологических двух тестов из одного и того же образца либо из образцов, взятых в разные дни. Однако уровень глюкозы  $\geq 11,1$  ммоль/л при наличии симптомов СД подтверждает диагноз СД.

**Преддиабет** определяется по наличию нарушений тощакового уровня глюкозы (ГПН — глюкоза плазмы натощак) (от 5,6 до 7 ммоль/л), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), которая характеризуется повышением глюкозы от 7,8 до 10 ммоль/л через 2 ч после приема 75 г глюкозы, и / или значение HbA1c от 5,7 до 6,4%. HbA1c следует использовать только для скрининга преддиабета.

**СД 1-го типа** характеризуется выраженным дефицитом инсулина на фоне гипергликемии и положительными тестами на аутоантитела к декарбоксилазе

глутаминовой кислоты (GAD65),  $\beta$ -клеткам островков поджелудочной железы (тирозинфосфатаза IA-2) и переносчику цинка IA-2b (ZnT8) и / или инсулину. Наличие иммунных маркеров и клиническая картина необходимы для постановки правильного диагноза СД 1-го типа или СД 2-го типа у детей и взрослых, а также для выбора адекватного лечения.

**СД 2-го типа** характеризуется прогрессирующей потерей секреции инсулина  $\beta$ -клетками и различными дефектами чувствительности клеток к инсулину. СД 2 типа часто протекает бессимптомно и может оставаться не выявленным в течение многих лет. Поэтому все взрослые старше 35 лет с факторами риска должны быть обследованы с целью выявления СД 2-го типа.

### Список рекомендуемой литературы

1. Bellier J., Nokin M.J., Lardé E. et al. Methylglyoxal, a potent inducer of AGEs, connects between diabetes and cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019. Vol. 148. P. 200—211.
2. Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline // Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 *Endocr Pract.* 2022. Vol. 28. P. 923—1049.
3. Glenn J., Stitt A. The role of advanced glycation products in retinal ageing and disease // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects.* 2009. Vol. 1790. P. 1109—1116.
4. Lee J., Veres M.S.P. Advanced glycation end-product cross-linking inhibits biomechanical plasticity and characteristic failure morphology of native tendon // *Journal of Applied Physiology.* 2019. Vol. 126. P. 832—841.
5. Lima M., Baynes J.W. Glycation // Lennarz W.J., Lane M.D. (eds.). *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition).* Waltham: Academic Press, 2013. P. 405—411.
6. Münch G., Deuther-Conrad W., Gasic-Milenkovic J. Glycooxidative stress creates a vicious cycle of neurodegeneration in Alzheimer's disease — a target for neuroprotective treatment strategies? // *Journal Neural Transm Suppl.* 2002. Vol. 62. P. 303—307.
7. Münch G., Mayer S., Michaelis J. et al. Influence of advanced glycation end-products and AGE-inhibitors on nucleation-dependent polymerization of beta-amyloid peptide // *Biochim Biophys Acta.* 1997. Vol. 1360. P. 17—29.
8. Semba R.D., Ferrucci L., Sun K. et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women // *Aging Clinical and Experimental Research.* 2009. Vol. 21. P. 182—190.
9. Semba R., Najjar S., Sun K. et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults // *American Journal of Hypertension.* 2009. Vol. 22. P. 74—79.
10. Soldatos G., Cooper M.E. Advanced glycation end products and vascular structure and function // *Curr Hypertens Rep.* 2006. Vol. 8. P. 472—478.
11. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 05.05.2023).
12. Yan S.F., D'Agati V., Schmidt A.M. et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging // *Current Molecular Medicine.* 2007. Vol. 7. P. 699—710.
13. Yaylayan V.A., Huyghues-Despointes A. Chemistry of Amadori Rearrangement Products: Analysis, Synthesis, Kinetics, Reactions, and Spectroscopic Properties // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 1994. Vol. 34. P. 321—369.

## ТЕМА 5

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Учебные цели:** сформировать современные представления об этиологии, патогенезе, внешних и внутренних изменениях в организме, вызванных различными нарушениями жирового и липидного обмена, а также о принципах профилактики и коррекции вышеуказанных расстройств.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о возможных нарушениях состава, функций и метаболизма липидов в организме, а также об участии изменений липидного баланса в развитии патологических процессов;

— знать этиологию, патогенез, механизмы клинических проявлений и принципы лечения и профилактики нарушений липидного обмена;

— уметь решать типовые ситуационные задачи по теме занятия;

— иметь навык на основании данных анамнеза и совокупности клинических признаков заболевания определять вариант патологического состояния у пациентов, имеющих липидный дисбаланс и предлагать возможные принципы его патогенетической и симптоматической коррекции.

**Источник липидов в организме.** Липиды поступают в кровь в составе мяса, молочных продуктов, куриных яиц. В организм поступает 30% с пищей, а 70% синтезируется в печени (рис. 22).

**Липиды транспортируются** в комплексе с белками (альбумин-жирные кислоты, холестерин (ХС) и триглицерид (ТГ) — в составе **липопротеинов**).

**Функции липидов:** ХС и ТГ — незаменимые компоненты клеточных мембран, кроме того, ХС является источником синтеза гормонов, витамина D, а ТГ — энергетическим субстратом при недостатке глюкозы в организме.

#### Краткая характеристика липопротеинов

**Хиломикроны (ХМ).** Синтезируются в эпителиальных клетках тонкой кишки. Состав: апоВ — 2%, ХС — 5%, фосфолипиды — 3%, ТГ — 90%. Основная функция — транспорт экзогенных ТГ. ХМ депонируются в жировой ткани, а в мышцах являются источником энергии, в плазме циркулируют в течение 12—14 ч (рис. 22, 23).

**Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП/VLDL).** Синтезируются в печени. Состав: апоВ — 10%, ХС — 15%, фосфолипиды — 15%, ТГ — 60%. Основная функция — транспортируют эндогенные ТГ в жировые и мышечные клетки. Являются предшественниками ЛПНП (рис. 23, 25).

**Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП/LDL).**

ЛПНП образуются из ЛПОНП. Состав: апоВ — 25%, ХС — 55%, фосфолипиды — 10%, ТГ — 10%. Основная функция — транспортируют в клетку синтезированный в организме ХС (рис. 23, 26).



### Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП/HDL).

ЛПВП синтезируются в тонком кишечнике, печени. Состав: апоА — 50%, фосфолипиды — 25%, ХС — 20%, ТГ — 3%. Основная функция — транспортируют излишки ХС в печень (рис. 23, 27).

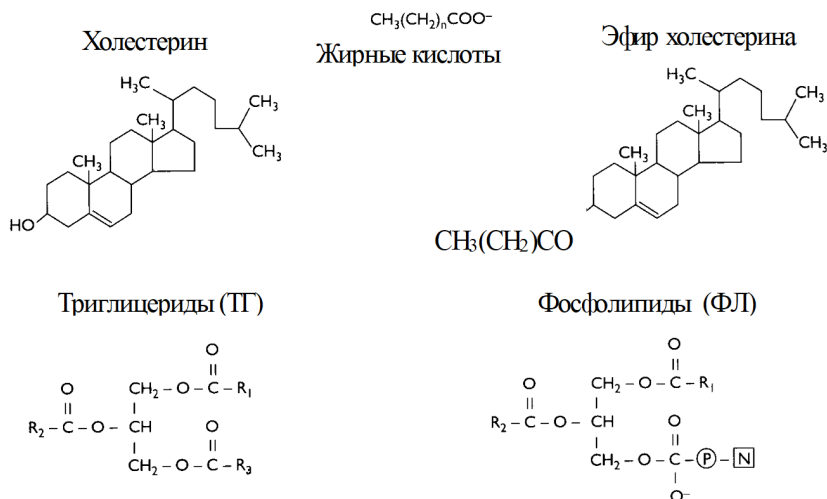


Рис. 22. Липиды крови

	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПНП	ЛПВП
<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #ADD8E6; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Триглицерид</div> <div><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFF00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Холестерин</div> <div><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFB6C1; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Фосфолипид</div> <div><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #DDA0DD; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Белок</div> </div>					
<b>Апопротеины</b>	A, B-48, C, E	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A, C, E

Рис. 23. Состав липопротеинов

Состав липопротеинов в пределах класса сходен, но отмечается гетерогенность частиц, процентный состав усредненный. Указаны только основные апопротеины.

Хиломикроны переносят пищевые триглицериды в ткани. Остаточные частицы ХМ связываются с рецепторами на гепатоцитах и катаболизируются. Аполипротеины А и В-48 синтезируются в клетках кишечника, апоС-II и апоЕ поступают вместе с эфирами холестерина из ЛПВП. Аполипротеин С-II активизирует липопротеинлипазу. По мере удаления из ХМ триглицеридов от их поверхности отщепляются апоА и апоС, холестерин и фосфолипиды, которые переносятся в ЛПВП, где холестерин этерифицируется. Эфиры холестерина переносятся в остаточные частицы в обмен на триглицериды с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ).

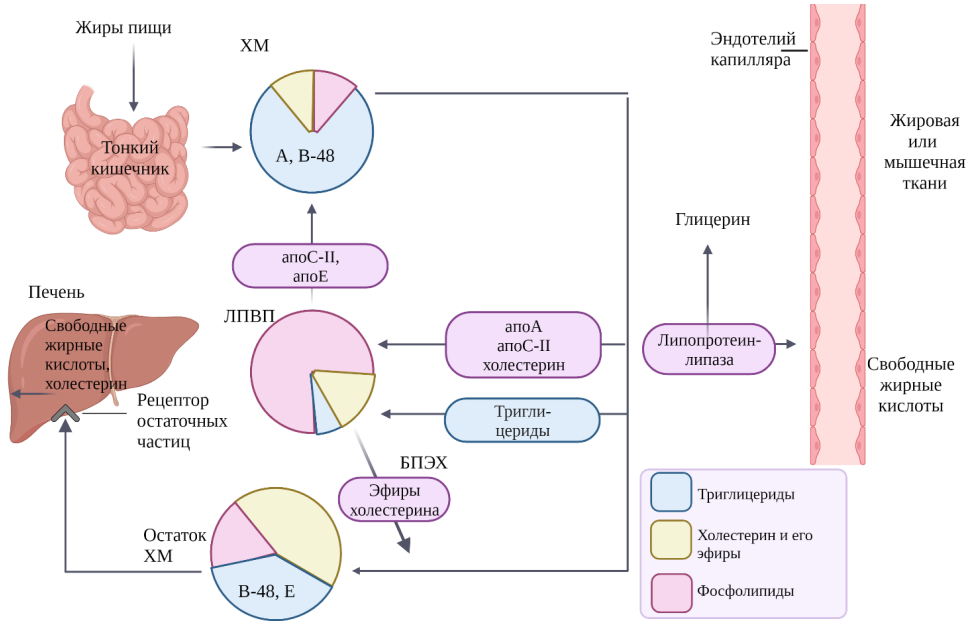


Рис. 24. Метаболизм ХМ в организме

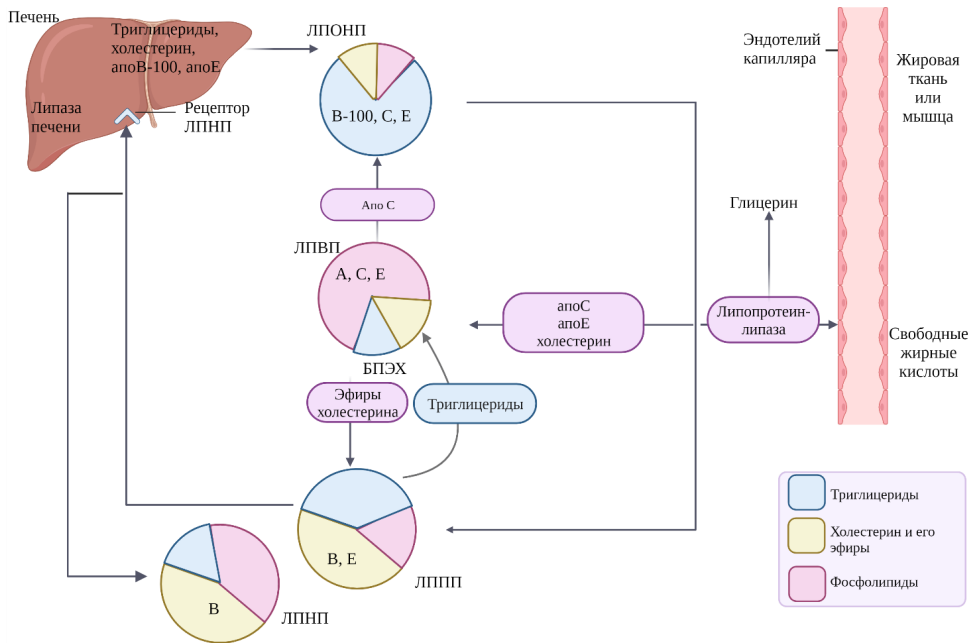


Рис. 25. Метаболизм ЛПОНП в организме

ЛПОНП синтезируются в печени и переносят эндогенные триглицериды из печени в другие ткани, где они освобождаются под действием липопротеинлипазы. Одновременно освобождается холестерин, фосфолипиды, апоС и апоВ, которые поступают в ЛПВП. При этом ЛПОНП превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). Холестерин эрифицируется в ЛПВП, и эфиры холестерина переносят в ЛППП с помощью белка-переносчика эфиров холестерина. Некоторое количество ЛППП удаляется печенью, в результате чего частицы превращаются в ЛПНП. Таким образом, богатые триглицеридами ЛПОНП являются предшественниками ЛПНП, в состав которых входят преимущественно эфиры холестерина и апоВ-100.

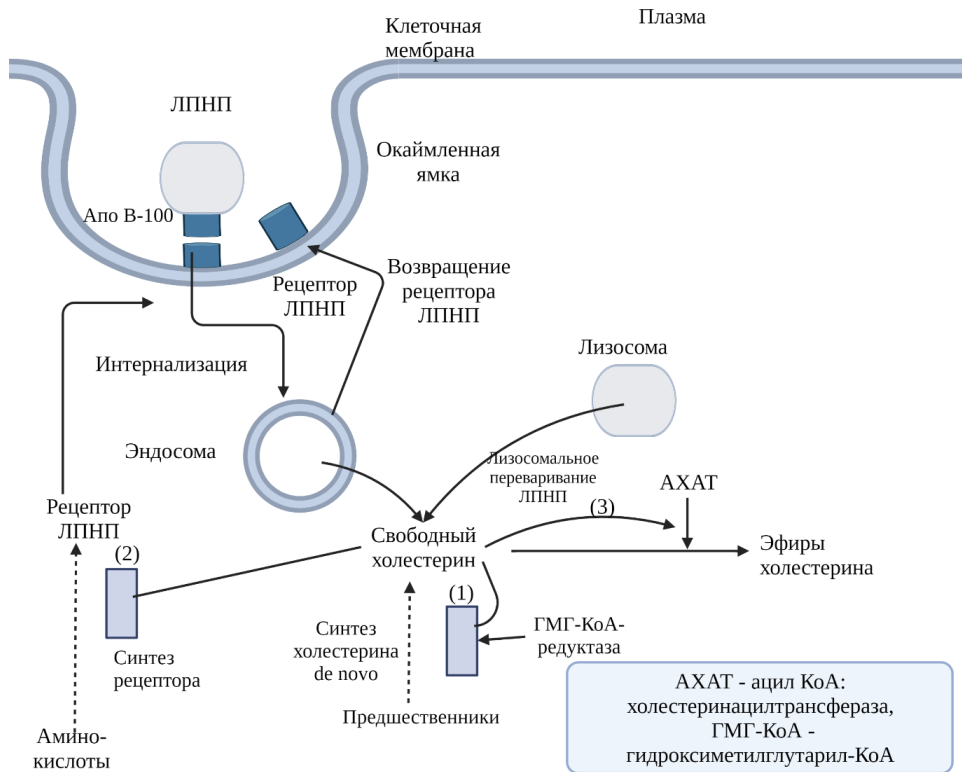


Рис. 26. Метаболизм ЛПНП в организме

ЛПНП происходят из ЛПОНП (липопротеинов очень низкой плотности) через промежуточную форму ЛППП. Они удаляются печенью или другими тканями по рецепторзависимому механизму, включающему узнавание апоВ-100 рецепторами ЛПНП. Частицы ЛПНП гидролизуются лизосомальными ферментами, освобождающими свободный холестерин, который:

- 1) ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, осуществляющую лимитирующий скорость этап синтеза холестерина;
- 2) ингибирует синтез рецепторов к ЛПНП;
- 3) стимулирует этерификацию холестерина, увеличивая активность ферментов ацил-КоА: холестеринацилтрансферазы (АХАТ).

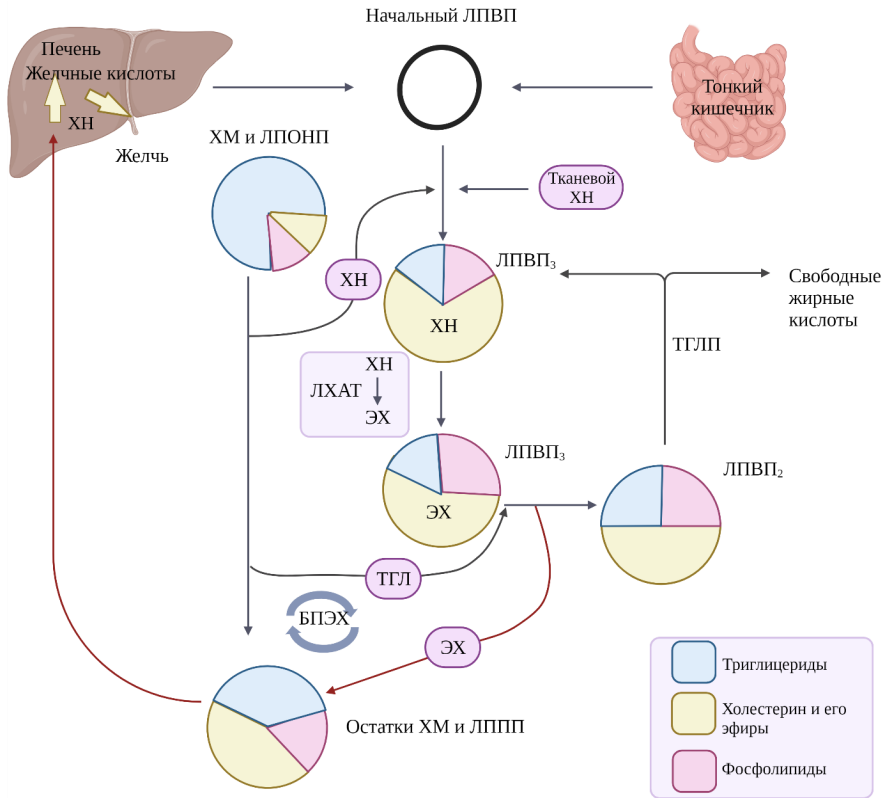


Рис. 27. Метаболизм ЛПВП и обратный транспорт холестерина

Начальные ЛПВП захватывают свободный холестерин из клеток других тканей, помимо печени, из ХМ и ЛПОНП, превращаясь при этом в ЛПВП<sub>3</sub>. Холестерин этерифицируется ферментом лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), и эфиры холестерина переносятся на остаточные липопротеины с помощью БПЭХ в обмен на триглицериды. Остаточные частицы удаляются печенью из циркуляции, откуда холестерин экскретируется желчью как в свободном виде, так и в виде желчных кислот. Большая часть холестерина входит в состав желчи как в свободном виде, так и в виде желчных кислот. Большая часть холестерина используется повторно, однако некоторое количество поглощается печенью и катаболизируется.

**Дислипотеинемия** — заболевание, при котором происходит нарушение выработки, транспорта и расщепления липопротеинов, что приводит к повышению уровня триглицеридов и холестерина в крови.

**Причины дислипотеинемий:**

- дефицит в пище эссенциальных ОМЕГА-3 полиеновых жирных кислот;
- генетические дефекты метаболизма липидов;
- инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД 2-го типа.

## Референсные значения основных показателей липидного обмена

Показатель	Референсные значения
Общий холестерин	3,1—5,2 ммоль/л
ХС-ЛПВП	более 1,3 ммоль/л
ХС-ЛПОНП	0,2—1,0 ммоль/л
ХС-ЛПНП	менее 3,4 ммоль/л
Триглицериды	менее 1,7 ммоль/л
Индекс атерогенности (ИА)	до 3,0

**Индекс атерогенности** показывает соотношение «хорошего» и «плохого» холестерина. Это объективный показатель обмена холестерина, который рассчитывается по формуле

$$\text{индекс атерогенности} = (\text{общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}.$$

Оптимальный индекс атерогенности составляет 2,2—3,5 (табл. 9). Более высокий показатель свидетельствует об избытке вредного холестерина и высоком риске развития атеросклероза.

В 50% случаев атеросклероз имеет место при нормальных уровнях Х-ЛПВП и Х-ЛПНП, на фоне повышения СРБ.

Атерогенные факторы:

- уменьшение диаметра частиц Х-ЛПНП;
- окисление Х-ЛПНП;
- модификация белка Х-ЛПВП (АРО-А).

**Липопротеин (а).** Частица ЛП(а) по структуре и липидному составу похожа на частицу ЛПНП. Она также содержит апоВ-100, но, в отличие от ЛПНП, с апоВ-100 связан дополнительный белок — аполипопротеин (а). Аполипопротеин (а) (апо(а)) — большой гидрофильный и высокогликозилированный белок, который по составу похож на плазминоген. Состоит из нескольких повторяющихся фрагментов из 80 аминокислот. Апо(а) сильно отличается у различных людей по молекулярной массе (от 300 до 800 кДа) и уровню в крови. Предполагается, что ген апо(а) произошел в результате повторов некоторых частей гена плазминогена, причем оба гена тесно связаны друг с другом. Апо(а) синтезируется в печени и связывается за счет дисульфидной связи с вновь синтезированным апоВ-100. Так как оба белка взаимодействуют своими С-концевыми участками, апоВ теряет аффинность к своему рецептору (ЛПНП-рецептор).

ЛП(а) — фактор риска и предиктор генетической предрасположенности к ССЗ, ишемическим инсультам. В норме количество ЛП(а) не выше 140 мг/л, при уровне более 500 мг/л очень высокий риск развития заболеваний.

ЛП(а) необходимо исследовать у пациентов:

- с ранними ССЗ;
- если гиперхолестеринемия не снижается статинами;
- перед аортокоронарным шунтированием;
- с СД 1-го и 2-го типа;
- с ССЗ в случае отсутствия традиционных факторов риска;
- при подозрении на генетическую предрасположенность.

**Индекс массы тела (ИМТ) (по Кетле)**

ИМТ=вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>):

- 20—25 кг/м<sup>2</sup> — норма;
- 25—30 кг/м<sup>2</sup> — предожирение;
- 30—35 кг/м<sup>2</sup> — ожирение I ст.;
- 35—40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение II ст.;
- >40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение III ст.

**Нарушение обмена липопротеиновых фракций крови.** По данным ВОЗ, выделяют пять типов гиперлипопропротеинемий:

• **тип I** — гиперхиломикронемия — **повышение Хм в плазме натощак** (наследственная недостаточность ЛП-липазы, снижение активности ЛП-липазы при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД));

• **тип II** — **повышение в крови ЛПНП** (дефект рецепторов ЛПНП на клетках или мутация гена апоВ-100, взаимодействующего с рецептором, снижение числа рецепторов при ИЗСД вследствие снижения синтеза белка);

• **тип III** — «флотирующая» гиперлипопропротеинемия, или дис-β-ЛП, повышение в крови промежуточных (флотирующих) β-ЛП (ЛППП) — дефект структуры апоЕ, синтез изоформы апоЕ-2, которая не взаимодействует с рецепторами в печени);

• **тип IV** — **повышение в плазме ЛПОНП и ТАГ (инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) — повышается активность ЛП-липазы, что повышает уровень СЖК и синтез ЛПОНП; ИЗСД — снижение активности ЛП-липазы, что приводит к повышению ЛПОНП и ХМ)** (табл. 10).

Таблица 10

**Критерии состояния липидного обмена у больных СД 2-го типа**

Показатель	Низкий риск, ммоль/л	Риск макроангиопатии, ммоль/л	Риск микроангиопатии, ммоль/л
Общий ХС	<4,8	4,8—6,0	>6,0
ХС-ЛПНП	<3,0	3,0—4,0	>4,0
ХС-ЛПВП	>1,2	1,0—1,2	<1,0
ТГ	<1,7	1,7—2,2	>2,2

• **тип V** — **повышение в плазме ЛПОНП и хиломикрон** (семейная гипертриглицеролемиа) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит избыточная продукция ЛПОНП в печени. Липидный спектр крови: ЛПОНП, Хм, ↓ ЛПНП, ТАГ, ↓ ЛПВП, Хс (ИНСД — повышается активность ЛП-липазы, что повышает уровень СЖК и синтез ЛПОНП; ИЗСД — снижение активности ЛП-липазы, что приводит к повышению ЛПОНП и ХМ).

Метаболизм липидов, особенно в постпрандиальном состоянии (то есть после приема пищи), во многом регулируется инсулином. Инсулин, уровень которого повышается в постпрандиальный период, ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов — гормончувствительную липазу, которая гидролизует триглицериды, хранимые в жировой ткани, на глицерин и жирные кислоты. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез ЛПОНП

в печени. Следовательно, в норме после приема пищи, когда поступление в кровь хиломикронов — богатых экзогенными триглицеридами липопротеинов повышено, инсулин подавляет высвобождение незатерифицированных (свободных) жирных кислот из жировой ткани и ЛПОНП из печени. Это ослабляет нагрузку на липопротеинлипазу и апоЕ-рецепторы печени, предотвращая таким образом накопление в крови ремнантов хиломикронов и липопротеинов промежуточной плотности.

Одновременно инсулин стимулирует фермент липопротеинлипазу. Этот фермент локализован в сосудистой эндотелии тех тканей, у которых высока потребность в триглицеридах либо для хранения в депо (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы), где идет гидролиз триглицеридов в составе ЛПОНП и хиломикронов. При диабете вследствие недостатка инсулина и / или нарушения биологической реакции периферических тканей на инсулин (резистентность к инсулину) постпрандиальная регуляция липидов нарушена, высвобождение незатерифицированных жирных кислот из жировой ткани и секреция ЛПОНП печенью увеличены, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен. Все это ведет к росту количества циркулирующих богатых триглицеридами ремнантных липопротеидных частиц, которые считаются особенно атерогенными. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП и хиломикроны в обмен на триглицериды под воздействием белка, переносящего эфиры ХС.

У больных диабетом еще одним проявлением нарушения липидного и липопротеинового спектра крови является увеличение количества мелких плотных ЛПНП фенотипа В, которые обладают повышенной атерогенностью. У больных диабетом гипергликемия способствует гликозилированию апопротеина В, что нарушает распознавание и связывание апопротеин В-содержащих ЛПНП с рецепторами печени и их удаление по более физиологическому рецепторзависимому пути. В результате гликозилированные ЛПНП захватываются через скавенджер-рецепторы (с англ. *scavenger* — мусорщик) макрофагов с последующим их преобразованием в пенистые клетки и формированием атеросклеротической бляшки. Поскольку при диабете преобладают мелкие плотные ЛПНП, которые обеднены эфирами ХС, то концентрация ХС ЛПНП у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Однако из-за повышенной атерогенности мелких частиц при одном и том же уровне ХС ЛПНП у больных диабетом «коронарный» риск существенно выше. В исследовании Quebec Cardiovascular Study (Квебекское сердечно-сосудистое исследование) было показано, что преобладание в крови мелких плотных ЛПНП увеличивает риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) в 6 раз.

## Нарушение жирового обмена при СД

### при СД 1-го типа:

- ↓ инсулина → ↑ контринсулярных гормонов → ↑ липолиз;
- ↑ липолиза → большие худеют;
- ↑ липолиза → ↑ СЖК → ресинтез жира в гепатитах → стеатоз печени;
- гиперлипопротенемия (ГЛП) I, II, IV и V типа.



**при СД 2-го типа:**

- ↑ инсулина → ↑ активности ЛП-липазы адипоцитов, способствующее ее переносу на мембрану эндотелиоцитов кровеносных сосудов, где начинается распад хиломикронов и ЛПОНП на СЖК (они депонируются в жировой ткани в виде триацилглицеролов — ТАГ) и глицерол, который поступает в печень для синтеза новых ТАГ и ЛПОНП → стеатоз печени;
- ↑ инсулина → активация центра голода (ЦГ) → большие тучные;
- инсулин опосредованно тормозит липолиз в жировой ткани, угнетая гормончувствительную ТАГ-липазу, и ТАГ депонируются в адипоцитах. Именно поэтому СД 2-го типа сопровождается ожирением;
- ГЛП IV и V типа.

**Список рекомендуемой литературы**

1. *Доборджгинидзе Л. М., Грацианский Н. А.* Особенности диабетической дислипидемии и пути ее коррекции: эффект статинов // Проблемы эндокринологии. 2001. № 47 (5). С. 35—40. URL: <https://doi.org/10.14341/probl11683> (дата обращения: 05.05.2023).
2. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.

## ТЕМА 6

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

**Учебные цели:** сформировать современные представления об этиологии, патогенезе, проявлениях нарушений белкового и нуклеинового обменов, голодания. Познакомить студентов с методами лабораторной диагностики нарушений белкового и нуклеинового обменов.

**В результате изучения темы студенты должны:**

- знать причины и последствия нарушений белкового и нуклеинового обменов, голодания;
- иметь представление о методах лабораторной диагностики нарушений белкового и нуклеинового обменов;
- уметь решать типовые ситуационные задачи;
- приобрести навык определения типа нарушения белкового и нуклеинового обменов, предлагать принципы коррекции.

#### Функциональные группы белков

##### • Транспортные белки

Понятие транспорта включает в себя действие по перемещению с одного места на другое, предполагая наличие перевозчика, предмета перевозки и направление перемещения. Важную транспортную роль играют альбумин (переносит не только белки и ионы, но и пигменты (билирубин), гормоны, свободные жирные кислоты, ионы кальция и хлора, а также поступающие в организм синтетические лекарственные вещества) и трансферрин (главный белок-переносчик железа в плазме).

##### • Белки острой фазы

«Белки острой фазы воспаления» — это образующиеся в печени вещества, концентрация которых увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение). Уровень этих белков в крови зависит от степени и / или стадии повреждения, воспаления. Белки острой фазы используются в клинической практике для диагностики воспаления, наличия повреждения тканей, а также для наблюдения за течением заболевания и контроля лечения.

К «белкам острой фазы» относятся С-реактивный белок, орозомиукоид, церулоплазмин, ферритин, альбумин и др. Диагностическую значимость среди них имеют СРБ и фибриноген.

##### • Компоненты системы комплемента

Система комплемента — каскад ферментов, облегчающих борьбу с инфекционным процессом. Многие белки комплемента присутствуют в сыворотке крови в качестве предшественников ферментов (зимогенов); другие находятся на клеточной поверхности. Эта система связывает врожденный и приобретенный иммунитет.

**Факторы свертывания** — протромбин, фактор VIII, фибриноген. Характеризуют систему гемостаза:

- **ферменты** — амилаза, ЛДГ, АЛАТ, АСАТ. Характеризуют функциональное состояние внутренних органов;
- **гормоны** — инсулин, глюкагон;
- **иммуноглобулины** — IgG, IgM, IgA;
- **белки, поддерживающие онкотическое давление**, — все, особенно альбумин;
- **белки, поддерживающие буферную емкость плазмы**, — все белки.

**На показатели белкового обмена оказывают влияние многие факторы:**

- возраст — новорожденные — 46—70 г/л; до 1 года — 51—73 г/л; до 2 лет — 56—75 г/л; взрослые — 65—85 г/л;
- пол —  $\alpha$ -фетопrotein увеличивается у женщин при беременности;
- лекарства — кортикостероиды, анаболики;
- физическая нагрузка, положение тела;
- генетические факторы — дефицит отдельных белков — наследственная патология;
- питание;
- беременность;
- сон;
- окружающая среда.

Первый показатель белкового обмена, который анализирует врач, — общее количество белка в плазме.

Гиперпротеинемия (более 85 г/л):

- дегидратация (недостаточное питье, избыточные потери воды при потоотделении, профузных поносах);
- острые и хронические инфекции;
- аутоиммунные заболевания;
- парапротеинемические гемобластозы;
- миеломная болезнь;
- болезнь Вальденстрема;
- лимфогрануломатоз;
- саркоидоз;
- хронический активный гепатит;
- цирроз печени без нарушения синтетической функции.

Гипопротеинемия (менее 64 г/л):

- Снижение поступления и синтеза:
  - недостаток белка в пище, голодание;
  - мальабсорбция, энтериты, панкреатит;
  - болезни печени (цирроз, атрофия);
  - длительное лечение кортикостероидами.
- Патологические потери белка:
  - гломерулонефрит и другая патология почек;
  - диабетическая нефропатия;
  - асцит, экссудаты и трансудаты;
  - ожоги;
  - острые и хронические кровотечения.

## Ответ острой фазы

**Ответ острой фазы (ОФ)** является важным этапом в развитии защитных реакций организма при его повреждении, он обеспечивает коммуникацию клеток, участвующих в воспалительных и иммунных процессах, опосредован системным действием медиаторов воспаления. Он включает в себя такие явления, как развитие лихорадки, лейкоцитоза, активация стресс-системы, а также изменения в синтезе определенных белков, которые получили название белков острой фазы (БОФ). Клинически ответ ОФ проявляется неспецифическими признаками, характерными для продромального периода болезни (слабость, утомляемость, головная боль, боли в мышцах и костях, нарушения сна, аппетита, моторики желудочно-кишечного тракта). В соответствии с масштабами повреждения и количеством выделяемых цитокинов интенсивность острофазового ответа может быть различной.

Традиционно выделяют три степени выраженности ответа острой фазы:

1. Локальное тканевое повреждение, которое сопровождается активацией клеточных и плазменных медиаторов, определяющих развитие местных элементов патогенеза воспаления. Системный ответ практически незаметен.

2. Высвобождение существенного количества медиаторов из зоны повреждения в общий кровоток и их дистантный эффект на различные ткани, органы и системы целостного организма. В результате развивается классический ответ острой фазы.

3. Высвобождение из зоны повреждения неадекватно большого количества медиаторов («цитокиновая буря») и, как результат, их системное повреждающее действие на эндотелий микрососудов, паренхиму органов и тканей, иммунокомпетентные клетки. Такая реакция получила название системного воспалительного ответа, на ее основе могут сформироваться шок и полиорганная недостаточность.

**Наиболее важные растворимые факторы, регулирующие синтез белков ОФ в печени**, можно условно разделить на четыре группы:

- 1) IL-6 и сходные с ним по действию цитокины (IL-11, онкостатин М и др.);
- 2) IL-1 и сходные с ним по действию цитокины (факторы некроза опухолей);
- 3) глюкокортикоиды;
- 4) факторы роста, к числу которых относятся инсулин, факторы роста гепатоцитов, фибробластов, тромбоцитов.

**IL-1 $\beta$**  индуцирует лихорадку, стимулируя синтез простагландина (ПГ) в гипоталамусе, участвует в развитии «воспалительной» и «нейропатической» боли, вызывает потерю аппетита, депрессию, недомогание, социальную дезадаптацию, медленноволновой сон, снижает расходование энергии и др. Как и другие «провоспалительные» медиаторы, наряду с участием в развитии воспаления IL-1 выполняет важнейшую физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*).

**IL-6** оказывает разнообразное и очень существенное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. В частности, IL-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а глюкокорти-

коиды регулируют его секрецию по принципу отрицательной обратной связи. IL-6 в значительной степени стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов в крови. Кроме того, секреция IL-6 усиливается под влиянием стресса и регулируется катехоламинами по принципу положительной обратной связи.

**TNF $\alpha$ , являясь ключевым цитокином иммунной системы**, в норме выполняет гомеостатическую функцию и регулирует множество биологических процессов, в том числе пролиферацию, дифференцировку, апоптоз различных клеток, формирование структуры различных органов и тканей, включая вторичные лимфоидные органы, ремиелинизацию нейронов, ремоделирование сердца, регенерацию хрящевой ткани, а также толеризацию (десенсибилизацию) макрофагов и ингибирование онкогенеза.

**В зависимости от особенностей динамики** изменений в концентрации острофазовых белков в течение воспалительного процесса они могут быть поделены на четыре группы:

**1-я группа.** Так называемые «главные» белки ОФ. При повреждении уровень этих белков возрастает очень быстро (в первые 6—8 ч) и значительно (в 20—100 раз, а в отдельных случаях — в 1000 раз). К ним относятся среактивный белок и сывороточный амилоид А.

**2-я группа.** Белки, концентрация которых может увеличиваться существенно (в 2—5 раз), обычно их уровень максимален ко вторым суткам. Тесты на кислый альфа-1-гликопротеид (орозомукоид), альфа-1-антитрипсин (альфа-1-ингибитор протеиназ), фибриноген, гаптоглобин имеют очевидную информативность при многих заболеваниях. Уровень церулоплазмينا, С3-компонента комплемента может увеличиваться на 20—60% от исходного или оставаться в пределах диапазона вариаций нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека.

**3-я группа.** Белки, концентрация которых при воспалении, как правило, остается в пределах нормальных значений, несмотря на то что они принимают участие в реакциях ОФ воспаления. Это альфа-1-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

**4-я группа.** Содержание белков ОФ 4-й группы может снижаться на 30—60%. Белки этой группы называются «негативными» реактантами ОФ воспаления. Наиболее диагностически значимые из этой группы белков — альбумин, трансферрин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления либо изменением их распределения в организме.

### ***Основные белки острой фазы, их характеристика***

**Альбумин.** Альбумин является важным транспортным белком, комплексирование с которым многих биологически активных субстратов сопровождается утратой их биологической активности.

#### **Основные функции альбумина:**

- связывание и транспорт катионов (Cu, Zn, Ca), малых и больших анионов, билирубина, жирных кислот, витамина С, гормонов щитовидной железы;
- поддерживает онкотическое (коллоидно-осмотическое) давление;
- резерв белка (аминокислот);

- норма — 37—53 г/л.

### **Причины гипоальбуминурии:**

- пониженный синтез: цирроз печени, недоедание, синдром мальабсорбции, анальбуминемия;
- повышенный катаболизм: травма, сепсис, лихорадка, опухоли, гипоксия, синдром Кушинга, гипертиреоз, гиперкортицизм.

**Альфа-2-глобулин.** Участвует в физиологической регуляции свертывающей системы крови, лизисе сгустка и комплемента, а также в контроле за протеолитическим эффектом коллагеназ лейкоцитов, лизосомальных катепсинов, панкреатического трипсина и химотрипсина, является цитостатиком.

**Гаптоглобин.** Гликопротеид сыворотки крови, связывающий свободный гемоглобин. В период острой фазы синтез и количество гаптоглобина в плазме крови значительно возрастают, что обеспечивает связывание более 3 г свободного гемоглобина, выделяющегося из разрушенных эритроцитов. Комплексы гаптоглобин — гемоглобин удаляются из кровотока системой макрофагов. Это предотвращает фильтрацию свободного гемоглобина через почечный клубочковый фильтр, исключая возможность развития сидероза почек и невосполнимой потери железа. Гаптоглобин не только способен связывать гемоглобин с образованием комплекса, обладающего пероксидазной активностью, но достаточно эффективно ингибирует катепсины С, В и L. Гаптоглобин может участвовать в утилизации некоторых патогенных бактерий и в будущем предполагается его использование для лечения некоторых инфекций.

### **Имуноглобулины**

Функция глобулинов — защитная, они определяют иммунные свойства организма, являются ингибиторами многих протеолитических ферментов, участвуют в регуляции репаративных процессов в зоне воспаления. Гамма-глобулины — это класс глобулиновых белков плазмы крови, характеризующийся специфической подвижностью при разделении методом электрофореза белков крови. Важнейшими гамма-глобулинами являются иммуноглобулины — белки специфического гуморального иммунитета, синтезирующиеся исключительно плазмочитами. Состав иммуноглобулинов в организме в порядке количественного убывания: IgG > IgA > IgM > IgE.

### **Имуноглобулины G**

Имуноглобулины G (IgG) — основной компонент гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови, наиболее активны во вторичном иммунном ответе и антитоксическом иммунитете. Они составляют основную часть всех глобулинов (70—80%) человека, являются важнейшими эффекторами иммунитета. Разнообразные антитела против бактерий, их токсинов, вирусов и других антигенов относятся к IgG.

### **Имуноглобулин M**

Имуноглобулин M (IgM) относится к гамма-глобулиновой фракции и составляет в ней около 5—10%. Эти иммуноглобулины первыми образуются в ответ на острую инфекцию и осуществляют антибактериальный иммунитет. К ним относятся изогемагглютинины, антибактериальные гетерофильные антитела.

### **Прокальцитонин**

Прокальцитонин (ПКТ) — полипептид, состоящий из 116 аминокислот. Продуцируется прокальцитонин в различных органах (щитовидной железе,

печени, легких), а также в лейкоцитах под влиянием различных стимуляторов. Установлено, что бактериальные эндотоксины и провоспалительные цитокины являются сильными стимуляторами образования ПКТ.

### **С-реактивный белок**

С-реактивный белок (СРБ) получил свое название из-за способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков (один из механизмов ранней защиты организма от инфекции). СРБ очень чувствительный элемент крови, быстрее других реагирующий на повреждения тканей. В сыворотке здорового человека СРБ отсутствует. Он также активирует систему комплемента, оказывает опсонизирующее действие на микроорганизмы, нейтрализует патогенные эффекты некротизированных и модифицированных клеток, токсичных субстанций. С-реактивный белок обладает мощным ингибиторным действием на свертывающую систему крови. В острую фазу печень способна увеличивать синтез СРБ до 1000 раз. При успешном лечении уровень СРБ снижается в течение последующих дней, нормализуясь на 6—10 сутки, в то время как СОЭ снижается только спустя 2—4 недели. Таким образом, быстрая нормализация уровня СРБ позволяет использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и контроля эффективности лечения.

### **Фибриноген (фактор I)**

У человека содержание в плазме крови составляет 2—4 мг/мл.

Синтезируется в печени, имеет период полураспада 96—112 ч. При наличии в крови ионов кальция под действием тромбина в начале от молекулы фибриногена отщепляются пептиды и образуется фибрин-мономер, который самопроизвольно превращается в сгусток, называемый нестабилизированным фибрином. Фибрин образует структурный скелет тромба.

Фибриноген в острую фазу воспаления усиленно синтезируется и выделяется печенью в кровь, что облегчает его проникновение в зону повреждения органов и тканей и обеспечивает быстрое формирование систем механической защиты за счет образования фибриновой сетки в межклеточных пространствах и лимфатических путях.

### **Церулоплазмин**

В неспецифической защите организма церулоплазмин выступает в роли сывороточного антиоксиданта — ингибитора перекисного окисления липидов, регулятора уровня биогенных аминов в жидких средах организма. Церулоплазмин проявляет активность не только в отношении циркулирующих в крови биогенных аминов, но и полиаминов, полифенолов, аскорбиновой кислоты, предохраняя организм от их избыточного накопления.

## **Ферменты плазмы в диагностике (клиническая энзимология)**

Энзимология анализирует количество фермента(ов) в жидкостях организма, обычно в крови, для диагностики или мониторинга клинического состояния.

Фермент — это белок, который катализирует одну или несколько специфических биохимических реакций. Обычно легче измерить активность ферментов в жидкостях организма, отслеживая изменения концентрации либо субстрата, либо продукта, чем непосредственно измерять концентрацию белка-фермента, хотя это иногда также необходимо делать. Однако измерение концентрации белка-фермента более специфично и менее подвержено аналитическим вариациям.



Как правило, ферменты присутствуют в клетках в гораздо более высоких концентрациях, чем в плазме. Некоторые из них встречаются преимущественно в клетках определенных тканей, где они могут располагаться в различных клеточных компартментах — в цитоплазме или митохондриях. «Нормальные» концентрации ферментов в плазме отражают баланс между скоростью *синтеза и высвобождения* в плазму во время клеточной регенерации и скоростью *выведения их из кровотока*.

#### **Активность ферментов в плазме может быть:**

- выше нормы — из-за активной пролиферации клеток или повреждения; усиления синтеза ферментов (индукции) или снижения клиренса из плазмы;
- ниже нормы — из-за снижения синтеза, врожденной недостаточности или наследственно низкой биологической активности (варианты нарушения активности холинэстеразы).

Иногда встречаются макроферменты, то есть высокомолекулярная форма нативного фермента. Часто такие ферменты (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинкиназа (КК) и щелочная фосфатаза (ЩФ)) в комплексе с иммуноглобулинами выявляются у людей с аутоиммунными заболеваниями.

Изменения в активности ферментов плазмы могут быть полезны для обнаружения и локализации повреждения, пролиферации клеток тканей или для мониторинга лечения и прогрессирования заболевания.

Энзимы сыворотки принято делить на три группы:

1. Клеточные ферменты — поступают в кровь из органов и тканей:
  - неспецифические (обнаруживаются во многих органах и тканях);
  - органоспецифические (находятся в одном-двух органах) — увеличение их активности свидетельствует о поражении этих органов.
2. Секреторные ферменты — поступают в кровь и выполняют специфические функции в кровяном русле. Это ферменты свертывающей системы, системы фибринолиза, калликреин-кининовой системы, а также холинэстераза и др.
3. Экскреторные ферменты образуются пищеварительными железами и из их секретов поступают в кровь (амилаза, липаза, трипсин и др.).

### **Оценка клеточного повреждения и регенерации**

Уровни ферментов плазмы зависят от степени повреждения клеток и скорости высвобождения из поврежденных клеток, что, в свою очередь, зависит от скорости, с которой происходит повреждение.

При отсутствии повреждения клеток скорость высвобождения зависит от степени индукции синтеза фермента и скорости пролиферации клеток. Эти факторы уравновешиваются скоростью клиренса ферментов из кровотока.

Острое повреждение клеток, например при вирусном гепатите, может вызвать очень высокую активность аминотрансфераз в плазме, которая снижается по мере выздоровления. Напротив, при прогрессирующем циррозе скорость повреждения клеток часто низкая, и, следовательно, активность ферментов плазмы может быть лишь незначительно повышена или находится в пределах нормы. При очень тяжелом заболевании печени активность ферментов плазмы может даже резко снизиться, когда количество функционально активных гепатоцитов значительно снижается.

Относительно небольшие молекулы фермента (амилаза) могут выводиться почками. Таким образом, активность амилазы в плазме может быть высокой вследствие почечной гломерулярной недостаточности, а не повреждения поджелудочной железы. Однако большинство ферментов являются крупными белками и могут катаболизироваться плазменными протеазами до того, как попадут в ретикулоэндотелиальную систему.

У здоровых людей каждый фермент имеет довольно постоянный биологический период полувыведения, что может быть использовано для оценки времени, прошедшего с начала острого заболевания. Например, после инфаркта миокарда уровни креатинкиназы (КК) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме падают до нормы раньше, чем уровни ЛДГ, период полувыведения которой более длительный.

### Локализация повреждения

Большинство ферментов, обычно измеряемых для оценки повреждения тканей, присутствуют почти во всех клетках организма, хотя их относительные концентрации в некоторых тканях могут различаться. Измерение активности фермента в плазме, о котором известно, что он находится в высокой концентрации в клетках конкретной ткани, может указывать на аномалии этих клеток, но не позволяет поставить конкретный диагноз. Например, при недостаточности кровообращения после остановки сердца могут возникать очень высокие концентрации в плазме ферментов, происходящих из многих тканей, из-за гипоксического повреждения клеток и снижения скорости клиренса.

Распределение ферментов внутри клеток может различаться. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) и ЛДГ преимущественно расположены в цитоплазме, а глутаматдегидрогеназа (хотя это обычно не измеряется клинически) — в митохондриях, тогда как АСТ присутствует в обоих этих клеточных компартментах. Различные патологические процессы в одной и той же ткани могут по-разному воздействовать на клетку, вызывая изменение относительной активности ферментов плазмы.

Диагностическая точность анализа ферментов плазмы может быть улучшена, если учитывать:

— скорость изменения активности ферментов плазмы связана с балансом между скоростью поступления и скоростью удаления из кровотока. Постоянно повышенная активность ферментов плазмы указывает на хроническое заболевание или, иногда, на нарушение клиренса;

— определение изоферментов. Некоторые ферменты существуют более чем в одной форме; эти изоферменты можно разделить по их различным физическим или химическим свойствам. Если они образуются в разных тканях, такая идентификация даст больше информации, чем измерение общей активности ферментов плазмы. Например, КК может работать в скелетной или сердечной мышце, но один из его изоферментов обнаруживается преимущественно в миокарде;

— оценка более чем одного фермента. Многие ферменты широко распространены, но их относительные концентрации могут различаться в разных тканях. Например, в печени много и АЛТ, и АСТ; концентрация АСТ намного выше АЛТ в сердечной мышце.

## **Неспецифические причины повышенной активности ферментов плазмы**

Прежде чем отнести изменение активности ферментов плазмы к конкретному патологическому процессу, важно исключить наличие искусственных или неспецифических причин.

- Небольшое повышение активности АЛТ и АСТ в плазме является неспецифическим признаком многих заболеваний. Умеренные физические нагрузки или большая внутримышечная инъекция могут привести к повышению активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме; определение изофермента может идентифицировать скелетную мышцу как ткань происхождения.

- Некоторые препараты (противосудорожные препараты фенитоин и фенобарбитал) могут индуцировать синтез микросомального фермента  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и, таким образом, повышать его активность в плазме при отсутствии заболевания.

- Активность ферментов плазмы может повышаться, если скорость клиренса из кровотока снижается. При отсутствии заболеваний печени или почек это может произойти, если фермент плазмы образует комплексы с иммуноглобулинами, известные как макроферменты. Различные ферменты могут образовывать клинически значимые макроферменты — амилазу, ЛДГ, ЩФ и КК.

## **Факторы, влияющие на результаты ферментных исследований плазмы**

### *Аналитические факторы*

Суммарная концентрация всех ферментных белков плазмы менее 1 г/л. Результаты ферментативного анализа обычно выражаются не в виде концентрации, а в виде активности. Изменения концентрации могут привести к пропорциональным изменениям каталитической активности, но результаты таких измерений зависят от многих аналитических факторов, в том числе концентрации субстрата, концентрации продукта, концентрации фермента, температуры реакции, рН-реакции, наличия активаторов или ингибиторов.

Определение «международных единиц» не принимает во внимание эти факторы, и результаты, полученные в разных лабораториях, которые, по-видимому, выражены в одних и тех же единицах, могут быть несопоставимы напрямую. Таким образом, активность ферментов плазмы следует интерпретировать по отношению к референтным диапазонам лаборатории, выдавшей препарат.

### *Физиологические факторы*

Примеры физиологических факторов, влияющих на активность ферментов, включают следующее:

- **Возраст.** Активность АСТ в плазме в неонатальном периоде умеренно выше, чем у взрослых. Плазменная активность ЩФ костного происхождения выше у детей, чем у взрослых, и достигает пика во время пубертатного пика роста костей, а затем снижается до уровня взрослых. Второй пик приходится на популяцию пожилых людей.

- **Пол.** Плазменная активность ГГТ ( $\gamma$ -глутамилтрансфераза) выше у мужчин, чем у женщин. Активность КФК в плазме также выше у мужчин, веро-

ятно, отчасти из-за их увеличенной мышечной массы. Активность щелочной фосфатазы плазмы повышается в последнем триместре беременности из-за наличия плацентарного изофермента. Количество некоторых ферментов в плазме (трансаминазы и креатинкиназа) умеренно повышается сразу после родов или физической нагрузки.

- Раса / этническая принадлежность. Активность КФК в плазме выше у темнокожих, чем у белокожих людей.

- Физиологические условия. Плазменная активность ЩФ повышается в течение последнего триместра беременности из-за присутствия плацентарного изофермента. Некоторые ферменты (АСТ и КФК) умеренно повышаются в плазме во время и после родов или напряженной физической нагрузки.

Таким образом, активность ферментов плазмы следует интерпретировать в соответствии с референтными диапазонами, соответствующими полу, расе / этнической принадлежности, возрасту и лаборатории, выдавшей препарат.

## Ферменты плазмы

### Аминотрансферазы

Аминотрансферазы (АЛТ и АСТ) представляют собой ферменты, участвующие в переносе аминокруппы от 2-аминокислоты к 2-оксокислоте; для оптимальной активности им нужен кофактор пиридоксальфосфат. Они широко распространены в организме. Аминотрансферазы используются как печеночные пробы для оценки состояния работы печени.

#### *Аспаратаминотрансфераза*

АСТ присутствует в высоких концентрациях в клетках сердечной и скелетных мышц, печени, почек и эритроцитах. Повреждение любой из этих тканей может привести к повышению уровня АСТ в плазме.

Причины повышения активности аспаратаминотрансферазы в плазме:

- *артефакт*: из-за высвобождения *in vitro* при гемолизе из эритроцитов. *Физиологический фактор*: в период новорожденности (примерно в 1,5 раза выше верхнего референсного значения для взрослых);

- *значительное увеличение* (может быть более чем в 5—10 раз выше верхнего референсного значения): недостаточность кровообращения — «шок», гипоксия, инфаркт миокарда, острый вирусный или токсический гепатит;

- *умеренное увеличение* (обычно менее чем в 5 раз превышает верхнее референсное значение): стеатоз печени (жировая дистрофия печени или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)), цирроз печени (иногда может быть нормальное значение), инфекционный мононуклеоз (из-за поражения печени), холестатическая желтуха, злокачественная инфильтрация печени (может быть в норме), заболевание скелетных мышц, после травм или хирургических вмешательств (особенно после операций на сердце), тяжелые гемолитические эпизоды (эритроцитарного происхождения), некоторые наркотики.

*Обратите внимание, что АСТ не является специфичным для заболевания печени.*

#### **АСТ при остром инфаркте миокарда (ОИМ) (рис. 28):**

- активность начинает повышаться через 6—12 ч;
- максимум через 24—48 ч (↑ до 10—15 раз);

- нормализация активности через 4—6 дней;
- есть корреляция между  $\uparrow$  АСТ и площадью ИМ;
- если через 3—4 дня АСТ не снижается, то прогноз плохой.

### Аланинаминотрансфераза

АЛТ присутствует в высоких концентрациях в печени и в меньшей степени в скелетных мышцах, почках и сердце.

*Причины повышения активности аланинаминотрансферазы в плазме:*

— *значительное увеличение* (может быть больше чем в 5—10 раз выше верхнего референсного значения): недостаточность кровообращения — «шок», гипоксия, острый вирусный или токсический гепатит;

— *умеренное увеличение* (обычно менее чем в 5 раз выше верхнего референсного значения): стеатоз печени (жировая дистрофия печени или НАЖБП), цирроз печени (иногда может быть нормальным), инфекционный мононуклеоз (из-за поражения печени), застой в печени на фоне застойной сердечной недостаточности, холестатическая желтуха, глютеновая болезнь, хирургическое вмешательство или обширная травма и заболевание скелетных мышц (намного меньше, чем АСТ), некоторые наркотики.

*Обратите внимание, что АЛТ более специфичен для заболевания печени, чем АСТ.*

**АЛТ при ОИМ (рис. 28):**

- при неосложненном ИМ повышение АЛТ нерезкое, меньше, чем  $\uparrow$  АСТ;
- коэффициент Де Ритиса: АСТ/АЛТ:
  - норма — 0,6—0,8;
  - при ИМ —  $>1$ ;
  - гепатите — 0,2—0,5;
- цирроз 1,1—1,5 — плохой признак;
- при осложненном ИМ (особенно со стороны почек и печени) происходит повышение АЛТ.

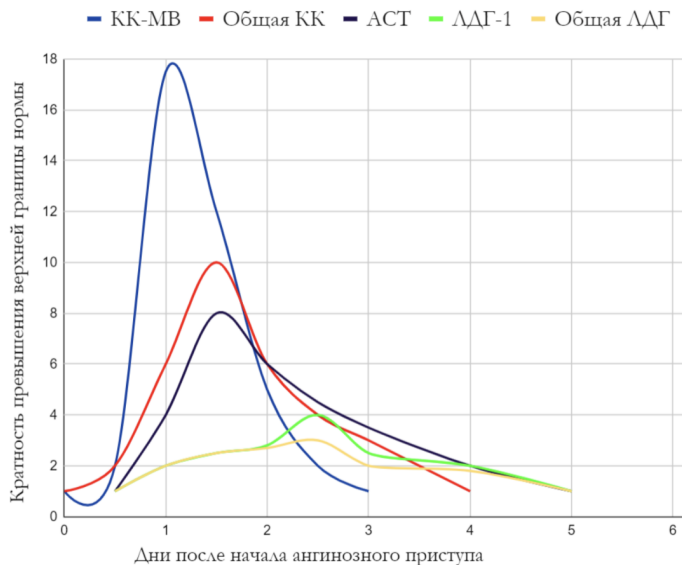


Рис. 28. Изменение активности ферментов сыворотки при ангинозном приступе

**АЛТ при остром вирусном гепатите (рис. 29):**

- у 50% больных увеличивается за 5 дней до наступления желтухи, у 90% — за 2 дня;
- пик активности опережает максимальный уровень билирубина на 7—10 дней и совпадает с появлением желтухи;
- у 75—80% больных снижение активности наблюдается к исходу 8-й недели;
- второй пик повышения активности сопровождается клиническим рецидивом.

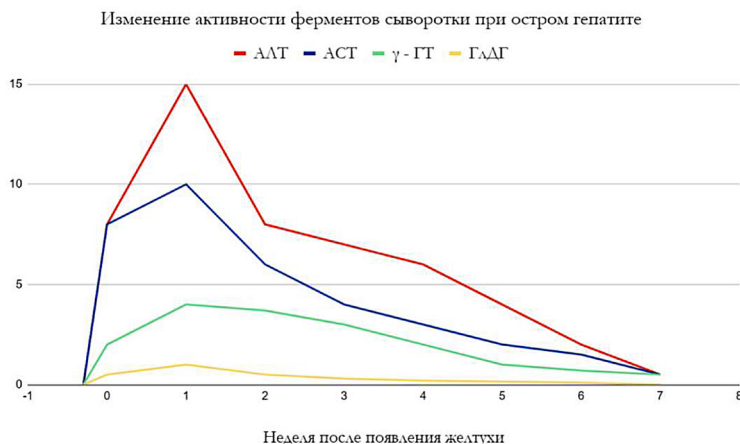


Рис. 29. Изменение активности ферментов сыворотки при остром гепатите

**Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)**

Лактатдегидрогеназа катализирует обратимое взаимопревращение лактата и пирувата. Фермент широко распространен в организме, с высокими концентрациями в клетках сердечной и скелетной мускулатуры, печени, почек, головного мозга и эритроцитах, поэтому измерение общей активности ЛДГ в плазме является неспецифическим маркером повреждения клеток.

*Причины повышенной активности общей лактатдегидрогеназы в плазме:*

— *артефакт*: из-за гемолиза *in vitro* или замедленного отделения плазмы от цельной крови;

— *значительное увеличение* (может быть больше чем в 5—10 раз выше верхнего референсного значения): недостаточность кровообращения — «шок» и гипоксия, инфаркт миокарда; некоторые гематологические нарушения — мегалобластная анемия, острые лейкозы и лимфомы (до 20 раз превышающие верхнее референсное значение у взрослых). В случаях лимфомы ЛДГ может использоваться в качестве онкомаркера. Меньшее увеличение происходит при других нарушениях эритропоэза — талассемия, миелофиброз и гемолитическая анемия, инфаркт почки или, иногда, при отторжении почечного трансплантата;

— *умеренное увеличение* (обычно менее чем в 5 раз превышает верхнее референсное значение): вирусный гепатит, малигнизация любых тканей, заболевание скелетных мышц, легочная эмболия, инфекционный мононуклеоз, некоторые наркотики.



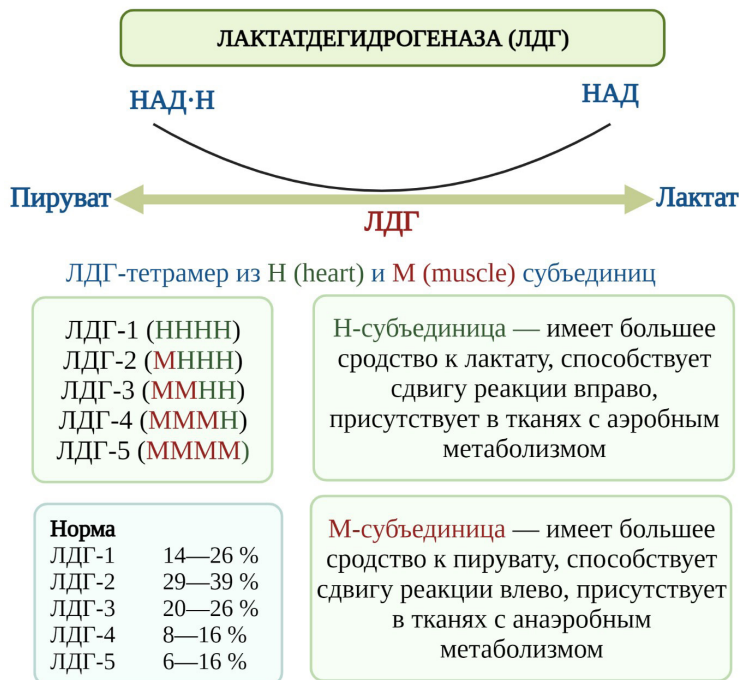


Рис. 30. Изоферменты лактатдегидрогеназы

Пять основных изоферментов могут быть обнаружены с помощью электрофореза и обозначаются как ЛДГ-1—ЛДГ-5 (рис. 30). В то время как при многих состояниях наблюдается увеличение всех фракций, обнаружение определенных закономерностей изменений отдельных изоформ имеет диагностическое значение:

— преимущественное повышение ЛДГ-1 и ЛДГ-2 (ЛДГ-1 больше, чем ЛДГ-2) наблюдается после инфаркта миокарда, при мегалобластной анемии и после инфаркта почки;

— преимущественное повышение ЛДГ-2 и ЛДГ-3 наблюдается при остром лейкозе; ЛДГ-3 является основным изоферментом, повышенным в результате малигнизации многих тканей;

— повышение ЛДГ-5 происходит после повреждения печени или скелетных мышц.

Лактатдегидрогеназа использовалась для отсроченной диагностики инфаркта миокарда (тропонин в значительной степени взял на себя эту роль вместо ЛДГ), а также в качестве маркера некоторых опухолей, например лимфом, и для определения гемолиза.

#### ЛДГ-1 при ОИМ:

- активность повышается в течение 2 суток;
- максимум через 36—48 ч (↑ до 10—15 раз);
- нормализация активности через 14—16 дней;
- повышение ЛДГ-1 происходит быстрее ЛДГ-2, поэтому ЛДГ-1/ЛДГ-2 > 1.



ЛДГ-1 генетически предназначена для окисления лактата в пируват. Присутствует в тканях с аэробным метаболизмом (миокард, мозг, почки).

Высокий уровень в эритроцитах и тромбоцитах вызывает повышение фермента при гемолизе и массивном тромбозе.

В изоферментном спектре миокарда составляет 55—65%.

### **Ферменты поджелудочной железы**

Острый панкреатит — воспалительное заболевание, при котором ферменты поджелудочной железы активируются и вызывают самопереваривание железы, что является результатом анатомического изменения в железе, возникающего вследствие двух событий:

- 1) самопереваривания ацинарных клеток и неадекватной активации ферментов поджелудочной железы (особенно трипсиногена) внутри клетки;
- 2) реакции на клеточное повреждение, опосредованной провоспалительными цитокинами.

Механизмы активации пищеварительных ферментов внутри ацинарной клетки неясны. Однако такая неадекватная активация ферментов поджелудочной железы приводит к разрушению ацинарной клетки и окружающих жировых отложений и повреждает стенку кровеносных сосудов, что приводит к появлению ферментов в кровотоке. Некоторые ферменты синтезируются и запасаются как активные в гранулах зимогена. К ним относятся  $\alpha$ -амилаза, карбоксиэфирная липаза, липаза, колипаза, РНКазы и ДНКазы.

При остром панкреатите уровень амилазы в моче высокий, развитии гломерулярной недостаточности активность амилазы в моче очень низкая в сравнении с активностью плазмы.

У некоторых пациентов наблюдается высокая активность амилазы в плазме из-за низкой почечной экскреции фермента, несмотря на нормальную клубочковую фильтрацию. Состояние бессимптомное: считается что либо фермент связан с высокомолекулярным компонентом плазмы, таким как белок, либо молекулы амилазы образуют большие полимеры, которые не могут проходить через гломерулярную мембрану. Это безобидное состояние можно спутать с другими причинами повышения амилазы.

### ***Амилаза***

- Катализирует гидролиз крахмала, гликогена и других полисахаридов до простых моно- и дисахаридов.

- Секретируется поджелудочной и слюнной железами.
- Фильтруется в клубочках почек и выделяется с мочой.

Повышение амилазы сыворотки крови может быть проявлением следующих заболеваний:

- острый панкреатит (ОП) — максимум достигается в первые 6—12 ч, нормализуется через 2—5 дней;
- обострение хронического панкреатита;
- перфорация язвы 12-перстной кишки;
- кишечная непроходимость;
- холецистит;
- перитонит, острый аппендицит;
- паротит, стоматит, невралгия тройничного нерва.

Повышение амилазы сыворотки крови может быть вызвано следующими факторами:

- алкалоиды опиума (морфин, героин, кодеин);
- отравление метанолом, этанолом;
- кортикостероиды, салицилаты, тетрациклины, фуросемид, гистамин.

Повышение амилазы в моче может свидетельствовать о следующих заболеваниях:

- ОП — повышение в первые 24 ч и сохраняется 7—10 дней;
- рак поджелудочной железы;
- перфорация язвы 12-перстной кишки;
- желчекаменная болезнь;
- паротит, камни в слюнных протоках.

### ***Липаза***

Определение активности является наиболее информативным критерием диагностики острого панкреатита. Активность повышается параллельно активности амилазы, однако нормализация происходит позже. При ОП максимум активности — через 12—24 ч (в 200 раз) и остается повышенной 10—12 дней. Прогноз заболевания плохой, если активность липазы повышается в 10 раз и не снижается до трехкратного превышения нормы в течение нескольких суток. В отличие от амилазы, липаза не повышается при паротите, внематочной беременности, раке легких, аппендиците. У пациентов с острым алкогольным панкреатитом отношение липаза / амилаза более 5,0.

### **Креатинкиназа (КК) общая**

КК является ранним маркером повреждения как сердечной мышцы, так и скелетных мышц.

Увеличение в сыворотке:

- повышение КК начинается через 4—8 ч после инфаркта (так же как КК-МВ). Максимальный подъем развивается между 12—24 ч;
- нормализация уровня КК при неосложненном ИМ наблюдается через 3—5 дней;
- диагностическим критерием ИМ является превышение верхней границы нормы  $\approx$  в 1,5 раза с сохранением динамического изменения на протяжении суток.

### ***Клинико-диагностическое значение повышения КК в сыворотке***

Наибольшее клиническое значение имеют следующие изоферменты (фракции) креатинкиназы: КК-МВ (по названию субъединиц молекулы; сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда), КК-ВВ (мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга), КК-ММ (мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах).

### ***Индекс КК-МВ/КК общая***

Отношение КК-МВ/КК общая (по массе) используется для дифференциальной диагностики повреждения скелетной и сердечной мышц:

- КК-МВ/КК общая  $> 6\%$  = повреждение миокарда;
- КК-МВ/КК общая  $< 6\%$  = повреждение мышц.

Клиническое значение КК МВ:

• более специфичный маркер повреждения сердечной мышцы, чем общая КК;

- «золотой стандарт» для диагностики ОИМ;
- серийное измерение увеличивает чувствительность диагностики ОИМ;
- позволяет с наибольшей вероятностью исключить ИМ.

Увеличение в сыворотке:

• концентрация повышается через 4 ч после развития ИМ. Максимум достигается через 24 ч, нормализация через 48 ч.

Дифференциальная диагностика поражения сердечной или скелетной мышцы:

- если активность общей КК  $\uparrow$  более 2 раз, но МВ-КК/общей КК  $< 5\%$ , нужно исключить заболевания мышц;
- если МВ-КК/общей КК  $> 40\%$ , нужно исключить заболевания ЦНС;
- если через 18—36 ч приступа стенокардии КК в норме, ИМ маловероятен;
- КК  $\uparrow$  при внутримышечных инъекциях антибиотиков, седативных средств, злоупотреблении алкоголем, отравлении снотворными;
- КК  $\uparrow$  при миокардитах, шоках, эмболии легких.

Креатинкиназа является еще одним полезным диагностическим ферментом. Его больше всего в клетках сердечной и скелетной мускулатуры, а также в головном мозге. Повышение уровня креатина в плазме указывает на повреждение любой из этих тканей. Он также обнаружен в гладкомышечных клетках.

## Тропонин

Тропонин — регуляторный глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц, который участвует в процессе мышечного сокращения. Содержится в скелетных и сердечной мышцах, но не присутствует в гладкой мускулатуре. Тропонин присоединен к белку тропомиозину и расположен в желобке между актиновыми нитями в мышечном волокне. В расслабленной мышце тропомиозин блокирует место присоединения миозиновой головки к актину, предотвращая таким образом мышечное сокращение. Когда на мышечную клетку подается потенциал действия, стимулируя ее сокращение, кальциевые каналы открываются в саркоплазматический ретикулум (sarcoplasmic reticulum) и выпускают ионы кальция в саркоплазму. Часть этого кальция присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого тропомиозин сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение.

Тропонин С (мол. м. 20 тыс.) может связывать кальциевые ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , производя структурные изменения в тропонине I. Этот белок похож на кальмодулин по строению.

Тропонин Т (мол. м. 37 тыс.) связывается с тропомиозином, образуя с ним тропонин-тропомиозиновый комплекс.

Тропонин I (мол. м. 25 тыс.) связывается с актином в тонких филаментах, удерживая таким образом тропонин-тропомиозиновый комплекс на месте, он также служит ингибитором актомиозиновой Mg-АТФазы, препятствует взаимодействию актина и миозина, когда ионы кальция не связаны с тропонином С (рис. 31).

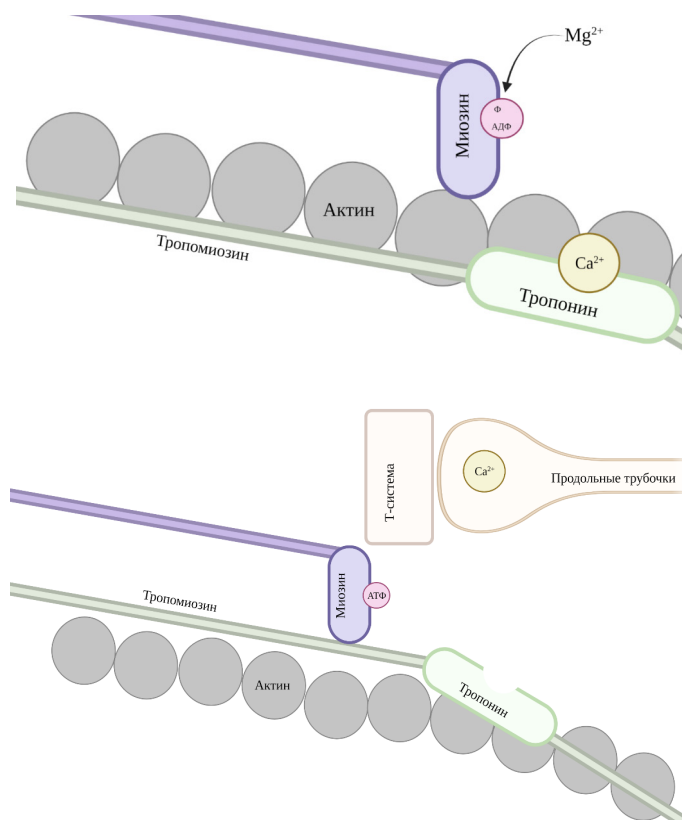


Рис. 31. Механизм действия тропонина

Тесты на тропонин Т и тропонин I обладают наивысшей диагностической эффективностью. Чувствительность метода около 60% — через 3 ч после приступа и до 100% — через 10 ч. Но самым значительным преимуществом тропонина Т и тропонина I является их уникальная специфичность, приближающаяся к 100%.

Нет экспериментальных клинических исследований, свидетельствующих о высвобождении сердечного тропонина из других, отличных от сердца, тканей. Тропонин Т — высокочувствительный тест для диагноза острого инфаркта миокарда. Доступные в настоящее время маркеры могут выявлять гибель и повреждения клеток, но не могут определять механизмы наблюдаемых эффектов. Очевидно, освобождение сердечного тропонина в кровь происходит в результате повреждения миокарда и не обязательно связано с повреждением коронарных артерий.

**Повышение тропонина Т, не связанное с ишемией миокарда:**

- миокардит;
- хроническая сердечная недостаточность;
- закрытая травма грудной клетки;
- инсульт;
- тромбоз легочной артерии (ТЭЛА);

- сепсис;
- хроническая почечная недостаточность;
- кардиотоксическая химиотерапия (антрациклин);
- онкологические процессы.

### Диагностические критерии острого ИМ

Для диагностики ИМ достаточно одного из следующих критериев:

1. *Повышение и / или последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови* (предпочтительно сердечных тропонинов), если их концентрация превышает верхнюю границу нормы и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:

- клиническая картина;
- изменения ЭКГ (смещение ST-T, блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ));
- появление патологического зубца Q;
- появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при Эхо-КГ.

2. *Внезапная непредвиденная сердечная смерть, включая остановку сердца, часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда.*

### Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)

- катализирует перенос  $\gamma$ -глутамила на аминокислоту или пептид;
- наибольшая активность в почках, печени, поджелудочной железе, селезенке и тонком кишечнике;
- у мужчин активность на 50% больше, чем у женщин, за счет ткани простаты;
- активность не обнаружена в скелетных мышцах и миокарде;
- в почках не фильтруется, но активность фермента в моче в 2—6 раз выше, чем в крови. В моче повышение активности фермента свидетельствует о поражении проксимальных канальцев нефрона. Рекомендуется исключить из рациона алкоголь и лекарственные препараты (по согласованию с врачом) за сутки до сдачи крови;
- не влияет активность зон роста костей.

**Повышение уровня ГГТ** (рис. 32):

- внутри- и внепеченочный холестаз (например, механическая желтуха при опухолях печени, при холангите, камнях в желчном пузыре);
- острый вирусный гепатит, токсическое, радиационное поражение печени (ГГТ дает возможность ранней диагностики);
- хронический гепатит;
- острые и хронические панкреатиты;
- прием гепатотоксичных препаратов (барбитураты, фенитоин, рифампицин, цефалоспорины, эстрогены, оральные контрацептивы, ацетоаминофен);
- алкоголизм;
- патология почек (обострения хронических гломеруло- и пиелонефрита);
- рак поджелудочной железы, простаты, гепатомы.

**Причины снижения активности ГГТ:**

Гипотиреоз — состояние, при котором снижена функция щитовидной железы.

Причины повышения активности ГГТ представлены на рисунке 32.

Превышение нормы более 10 раз	Алкогольное поражение печени; холестаз; рак поджелудочной железы с обструкцией желчного протока
Превышение нормы в 5—10 раз	Гепатит (острый и хронический); цирроз (без холестаза); другие заболевания печени; панкреатит
Превышение нормы менее чем в 5 раз	Алкоголизм; Ятрогенные отравления (антиконвульсанты, фенобарбитал); Застойная сердечная недостаточность

Рис. 32. Причины повышения активности ГГТ

### Щелочная фосфатаза, ЩФ (ALP)

- катализирует гидролиз фосфорной кислоты;
- оптимум pH около 10;
- активаторы Mg, Co, Mn;
- Zn входит в структуру активного центра;
- фосфаты, бораты, оксалаты подавляют активность;
- диагностическое значение имеют семь изоферментов;
- физиологическое повышение: недоношенные, дети в период активного роста, женщины в третий триместр беременности.

#### Костная ЩФ

- секретируется остеобластами;
- участвует в созревании матрикса кости и ее минерализации;
- повышение активности;
- первичная или вторичная гиперфункция паращитовидной железы;
- витамин-D-зависимый рахит;
- болезнь Педжета (деформирующий остит);
- опухоли: остеогенная саркома, миеломная болезнь, метастазы;
- гаймориты, периодонтиты;
- возобновление движений после длительного постельного режима;
- переломы.

#### Причины повышения печеночной ЩФ (рис. 33)

- внутрипеченочный холестаз;
- вирусные гепатиты;
- желтая дистрофия печени;
- циррозы печени;
- новообразования печени;
- повышение ЩФ уступает активности трансаминаз.



Рис. 33. Алгоритм диагностики при повреждении печени

### Маркеры холестаза

В печени щелочная фосфатаза обнаруживается вблизи портальной и центральной вен в желчных канальцах и синусах. С диагностической целью исследование щелочной фосфатазы зачастую проводится при подозрении на холестаз. Образование желчи происходит в печени. В результате ее транспортировки сначала внутри органа (по желчным канальцам) она поступает в печеночные протоки и направляется за пределы печени — в общий желчный проток. Далее желчь поступает либо непосредственно в кишечник, либо депонируется в желчном пузыре.

При образовании препятствий на пути оттока желчи концентрация щелочной фосфатазы помогает определить уровень обструкции. Так, при внутрипеченочном холестазе, протекающем на фоне воспаления гепатоцитов, количество щелочной фосфатазы увеличивается не более чем в 2—3 раза. Если же обструкция произошла за пределами печени, внепеченочный холестаз сопровождается повышением концентрации щелочной фосфатазы в 10 раз и более. Некроз клеток печени не вызывает излишнего высвобождения фермента до тех пор, пока в патологический процесс не вовлекаются желчные канальцы. Диагностическими критериями холестаза принято считать и повышение уровня ГГТ в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН). Нормальный уровень ЩФ не исключает холестаза. Для подтверждения диагноза необходимо исследовать уровень ЛАП (лейцинаминопептидаза) и ГГТ. Чувствительность ГГТ при хо-



лестазе в 9 раз выше таковой ЛАП и в 6 раз выше ЩФ. Однако специфичность ЛАП выше специфичности ГГТ и ЩФ. В ряде случаев при холестазе повышен уровень ЩФ и ЛАП при нормальном уровне ГГТ. Эти ферменты располагаются на каналикулярной мембране гепатоцита. В норме, а тем более при холестазе они высвобождаются благодаря детергентному действию желчных кислот и таким образом попадают в желчь и кровь.

#### **Причины повышенной активности ЩФ в плазме:**

- физиологический: происходит постепенное увеличение печеночной фракции ЩФ печени у лиц пожилого возраста;
- заболевания костей, рахит и остеомаляция, вторичный гиперпаратиреоз;
- болезнь печени;
- злокачественное поражение костей или печени.

#### **Причины низкой активности ЩФ в плазме:**

- задержка роста костей.

Гипофосфатемия: аутосомно-рецессивное заболевание — гипофосфатемический рахит.

### **Холинэстераза**

Холинэстераза представляет собой фермент плазмы, вырабатываемый печенью, который способен гидролизовать различные эфиры холина.

#### **Причины пониженной активности холинэстеразы плазмы**

*При нарушении синтеза белка у больных с заболеваниями печени:*

- при остром инфекционном или токсическом гепатите активность холинэстеразы в плазме незначительно снижается в течение нескольких дней после начала заболевания, постепенно возвращаясь к норме по мере выздоровления;
- хронический гепатит, цирроз, опухолевые и другие инфильтративные заболевания печени приводят к снижению активности фермента;
- при обструктивной желтухе, как правило, активность фермента не меняется, за исключением случаев, когда имеется сопутствующее заболевание печени или обструкция вызвана злокачественным новообразованием. Внезапное или заметное падение активности на 25% указывает на ухудшение течения заболевания.

#### **Причины повышенной активности холинэстеразы плазмы:**

- восстановление после поражения печени (активно растущие гепатоциты);
- нефротический синдром (потеря ингибиторов фермента);
- при жировой дистрофии печени активность фермента в норме или повышена.

### **Активность ферментов плазмы**

Ферменты плазмы, имеющие диагностическое значение, жизненно важны в токсикологическом исследовании. Поскольку эти ферменты обнаруживаются в одной или нескольких тканях, изменения активности плазмы могут отражать повреждение любой ткани, в которой присутствует фермент. Увеличение этих ферментов пропорционально степени повреждения ткани. Кроме того, повышение концентрации этих ферментов в плазме свидетельствует о потере функциональной целостности клеточных мембран тканей и последующем попадании в кровотоки.

**Аминотрансферазы**, которые включают аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатаминотрансферазу (АСТ), участвуют в переносе аминогруппы от 2-аминокислоты к 2-оксокислоте с помощью пиридоксальфосфата в качестве кофактора для оптимальной активности. Повышение любого из них является индикатором повреждения цистолитических и / или митохондриальных мембран. АСТ присутствует в высоких концентрациях в клетках печени, почек, сердца и скелетных мышц и эритроцитах, следовательно, повреждение любой из этих тканей может повысить уровень АСТ в плазме. Точно так же АЛТ присутствует в высоких концентрациях в клетках печени, почек, скелетных мышц и сердца, поэтому повреждение любой из этих тканей может повысить уровень АЛТ в плазме.

Хотя клетки печени содержат больше АСТ, чем АЛТ, АЛТ ограничивается цитоплазмой, в которой ее концентрация выше, чем АСТ. Относительная активность АЛТ и АСТ в плазме может указывать на тип повреждения клеток; АЛТ более специфична для поражения печени, в то время как АСТ может присутствовать в скелетных мышцах и более чувствительна, чем АЛТ.

Щелочные фосфатазы (ЩФ) представляют собой гидролизованные органические фосфаты при высоком рН. Они присутствуют в высоких концентрациях в остеобластах кости и клетках гепатобилиарного тракта, стенках кишечника, почечных канальцах и плаценте. Однако ЩФ плазмы образуется из костей и печени в равных пропорциях у взрослых. Следовательно, повреждение любой из этих тканей вызовет повышение ЩФ в плазме.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует обратимое взаимопревращение лактата и пирувата. Так как ЛДГ широко распространен в организме с высокими концентрациями в клетках печени, почек, головного мозга, эритроцитах, сердечной и скелетной мышцах, он не является специфическим маркером повреждения клеток.

Поскольку большинство этих ферментов обнаруживаются более чем в одной ткани, повышение концентрации ферментов в плазме не является специфическим. Таким образом, гистоморфологические исследования этих тканей необходимы для оценки искажения citoархитектоники.

### Список рекомендуемой литературы

1. Калимуллина Д.Х., Идиятуллина Э.Т., Бакиров А.Б. и др. Синдром внутривнутрипеченочного холестаза: клинико-генетические аспекты // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-vnutripеченочного-holestaza-kliniko-geneticheskie-aspekty> (дата обращения: 19.06.2023).
2. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.
3. *Plasma Enzymes in Diagnosis (Clinical Enzymology)* // Biochemistry. 2016. July 5. URL: [https://basicmedicalkey-com.translate.google.com/plasma-enzymes-in-diagnosis-clinical-enzymology/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://basicmedicalkey-com.translate.google.com/plasma-enzymes-in-diagnosis-clinical-enzymology/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc) (дата обращения: 19.06.2023).

## ТЕМА 7

### ПАТОЛОГИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

**Учебные цели:** дать наиболее полные и современные знания об этиологии и патогенезе нарушений водного и солевого обмена, тесно связанных с заболеваниями различного генеза.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о нарушении состава и функций жидкой среды организма, насыщенности ее солями и участии изменений водно-солевого баланса в развитии патологических процессов;

— знать механизмы развития и проявлений общих реакций организма при действии повреждающих агентов, принципы коррекции и профилактики возникающих нарушений;

— уметь выявлять защитно-компенсаторные и патологические реакции организма при различных патологических состояниях, объяснять патогенез защитных и патологических реакций организма, оценивать состояние реактивности организма по клинико-лабораторным данным, определять предрасположенность организма к развитию заболеваний на основе знаний механизмов формирования реактивности, решать типовые ситуационные задачи по теме занятия;

— иметь навык на основании данных анамнеза и совокупности клинических признаков определять тип развившейся общей реакции и предлагать возможные принципы патогенетической и симптоматической коррекции наблюдаемого у пациента состояния.

#### Регуляция водно-солевого обмена

В регуляции водно-солевого обмена участвуют минералокортикоиды, ренин-ангиотензиновая система, вазопрессин и предсердные натрийуретические факторы.

**Минералокортикоиды** —  $C_{21}$ -стероиды, первичное действие которых состоит в задержке ионов  $Na^+$  и экскреции ионов  $K^+$ . Самый активный в этом отношении — альдостерон. Минералокортикоиды синтезируются в клубочковой зоне коры надпочечников из холестерина.

#### Транспорт и выведение минералокортикоидов

Альдостерон не имеет специфического транспортного белка и связывается главным образом с альбуминами. Около 50% гормона присутствует в плазме крови в свободной форме, поэтому его метаболическая деградация протекает быстрее, чем глюкокортикоидов. Другой важный минералокортикоид — 11-дезоксикортикостерон — связывается и переносится по крови транскортином.

Основным местом метаболической инактивации минералокортикоидов является печень, где они конъюгируются с глюкуроновой кислотой.

## Регуляция синтеза и секреции минералокортикоидов

Основными регуляторами синтеза и секреции альдостерона служат ренин-ангиотензиновая система и калий.

### Ренин-ангиотензиновая система

Функции этой системы — участие в регуляции артериального давления и электролитного обмена. Любые причины, приводящие к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК), артериального давления (АД), концентрации  $\text{Na}^+$  стимулируют высвобождение почками ренина. Продуцируемый юкстагломерулярными клетками почек ренин воздействует в плазме крови на ангиотензиноген (продуцируемый печенью) и превращает в ангиотензин-1. Из биологически малоактивного ангиотензина-1 образуется активный ангиотензин-2. Реакцию образования ангиотензина-2 катализирует ангиотензин-1-превращающий фермент (АПФ), который отщепляет от молекулы ангиотензина-1 два аминокислотных остатка, превращая его в октапептид — ангиотензин-2 (рис. 34).

Ангиотензин-2 является самым мощным сосудосуживающим агентом (в 40—50 раз сильнее норадреналина). Кроме того, он тормозит высвобождение ренина и, связываясь с рецепторами клеток клубочковой зоны, оказывает стимулирующее действие на выработку альдостерона.

В настоящее время ангиотензин-2 рассматривается в качестве тропного гормона клубочковой зоны коры надпочечников, в кровеносном русле действует через поверхностные ангиотензиновые рецепторы (АТР).

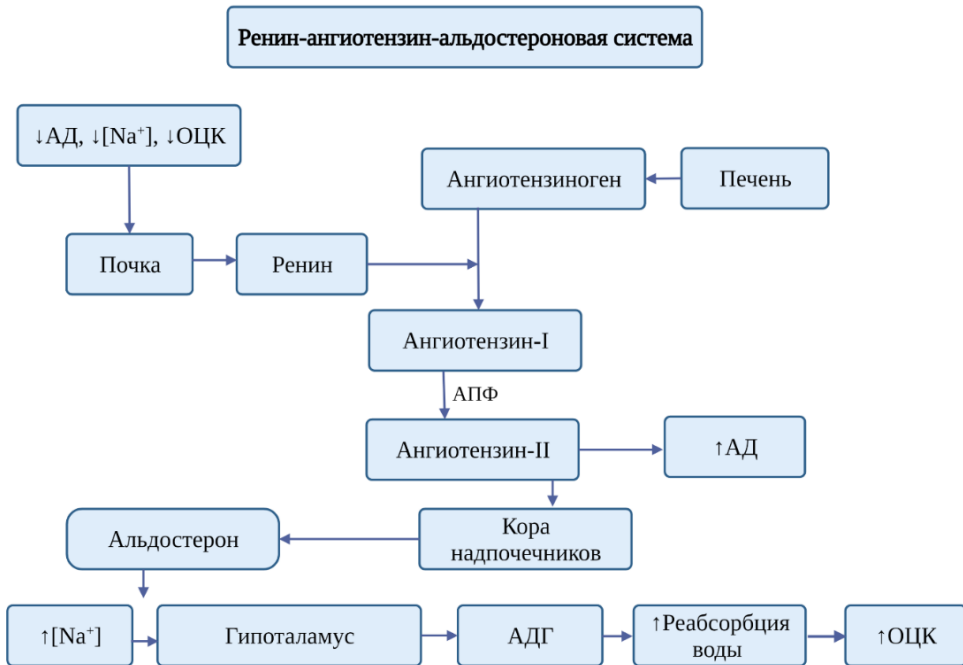


Рис. 34. Механизм действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

**Калий.** Увеличение концентрации  $K^+$  в плазме крови стимулирует, а снижение тормозит синтез и секрецию альдостерона.

### ***Механизм действия минералокортикоидов***

По механизму действия минералокортикоидные гормоны принадлежат к группе гормонов, проникающих в клетку и взаимодействующих с внутриклеточными рецепторами.

### ***Биологические эффекты минералокортикоидных гормонов***

Минералокортикоиды:

1) стимулируют активный транспорт  $Na^+$  — реабсорбцию в дистальных канальцах и секрецию ионов калия;

2) влияют на транспорт ионов натрия и калия в других эпителиальных клетках (потовых и слюнных железах, слизистой кишечника).

### ***Избыток минералокортикоидов***

*Первичный альдостеронизм (синдром Конна).* Причина его развития — опухоль клубочковой зоны коры надпочечников.

Классические проявления:

— артериальная гипертензия;

— гипокалиемия, проявляющаяся резкой мышечной слабостью, вплоть до транзиторной полной обездвиженности;

— умеренная гипернатриемия без возникновения отеков (феномен «ускользания» — при достижении определенного уровня натриемии задержка натрия прекращается, то есть каналы почек «ускользают» от действия альдостерона на задержку  $Na^+$ );

— гипокалиемический алкалоз;

— в плазме крови увеличен уровень альдостерона и снижен по механизму обратной связи уровень ренина.

### ***Предсердные натрийуретические факторы (атриопептины)***

Секреторные кардиомиоциты предсердий, которые относят к нейроэндокринным клеткам, концентрируются в ушках предсердий и ответственны за синтез двух предсердных натрийуретических факторов — атриопептинов А и В. Секреция атриопептинов возрастает при гиперволемии, солевой нагрузке и растяжении предсердий. В механизме действия атриопептинов ключевую роль играет активация гуанилатциклазной активности мембранных ANF-рецепторов.

Атриопептины оказывают сосудорасширяющий и гипотензивный эффекты, уменьшают реабсорбцию натрия в почках, ингибируют секрецию ренина и альдостерона, снижают продукцию вазопрессина (АДГ).

Показатель	Изоосмолярная	Гипоосмолярная	Гиперосмолярная
Причины развития	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начальная стадия острой массивной кровопотери (до развития эффектов краткосрочных механизмов компенсации).</li> <li>Обильная рвота.</li> <li>Профузный понос.</li> <li>Ожоги большой площади.</li> <li>Полиурия, вызванная повышенными дозами мочегонных препаратов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипоальдостеронизм.</li> <li>Продолжительное профузное потоотделение с выделением большого количества солей.</li> <li>Повторная неукротимая рвота.</li> <li>Мочеизнурение сахарное или несахарное.</li> <li>Профузные поносы.</li> <li>Неправильное или необоснованное проведение очистительных процедур</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недостаточное потребление воды.</li> <li>Обильное и длительное потоотделение.</li> <li>Полиурия (при сахарном и несахарном диабете).</li> <li>Длительная ИВЛ недостаточно увлажненной газовой смесью.</li> <li>Пить морской воды в условиях гипогидратации организма.</li> <li>Парентеральное введение растворов с повышенной осмолярностью</li> </ul>
Объем внеклеточной жидкости	↓↓	↓↓	↓
Объем внутриклеточной жидкости	= (при ожогах ↓)	↑	↓
Проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение ОЦК.</li> <li>Повышение вязкости крови (НСТ ↑).</li> <li>Нарушение микроциркуляции.</li> <li>Расстройства КОС.</li> <li>Гипоксия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение ОЦК.</li> <li>Повышение вязкости крови (НСТ ↑).</li> <li>Снижение УО и МОК.</li> <li>Гипоперфузия органов и тканей.</li> <li>Расстройства КОС.</li> <li>Гипоксия.</li> <li>Сухость слизистых оболочек и кожи, гипосаливация.</li> <li>↓диуреза.</li> <li>Жажда</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение ОЦК.</li> <li>Увеличение вязкости крови (НСТ ↑).</li> <li>Системные расстройства кровообращения.</li> <li>Нарушения КОС.</li> <li>Гипоксия.</li> <li>Лихорадка.</li> <li>Нервно-психические расстройства.</li> <li>Мучительная, непреодолимая жажда</li> </ul>

Рис. 35. Распределение воды во внеклеточных и внутриклеточных компартментах при гипогидратации

### Дегидратация (ДГ)

**Изоосмолярная дегидратация** (изотоническая, общая, смешанная) — характеризуется дефицитом воды и минеральных солей при нормальной осмолярности плазмы, возникающим вследствие пропорциональных потерь воды и электролитов в виде изоосмолярных жидкостей. При этом вначале развивается дефицит внеклеточной жидкости — внутрисосудистой и межклеточной, а затем и дефицит клеточной жидкости. В связи с тем что равномерная потеря жидкости и электролитов не приводит к изменению осмолярности водных секторов организма, эта общая дегидратация и называется изоосмолярным обезвоживанием (рис. 35, табл. 11).

**Основные причины:** неукротимая рвота, свищи желудка, 12-перстной кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы, тонкого кишечника; холероподобные поносы; непроходимость кишечника; перитонит, ожоги; обширные мокнущие раны.

Таблица 11

#### Клиническая картина изоосмолярной дегидратации

Степень	Дефицит изоосмолярной жидкости	Клиническая картина
Легкая	2% и более массы тела (около 2 л)	Вялость, тахикардия, АД нормальное в положении лежа

Степень	Дефицит изоосмолярной жидкости	Клиническая картина
Средняя	6% и более массы тела (около 4 л)	Апатия, снижен тургор кожных покровов, сухость слизистых рта и языка, легкий акроцианоз, заострение черт лица, может быть жажда, но менее мучительна по сравнению с гиперосмолярной (вододефицитной) ДГ, артериальная гипотензия, олигурия
Тяжелая	Более 7% массы тела (5—6 л)	Преобладают признаки гиповолемии, гипотензия, тахикардия, слабый пульс, акроцианоз и др., признаки нарушения микроциркуляции, спутанность сознания, развитие картины шока, кома

### *Лабораторная диагностика*

**Кровь:** концентрация натрия в пределах нормы, гематокрит, гемоглобин, эритроциты, общий белок увеличены, если до развития дегидратации (ДГ) у больного не было малокровия или белковой недостаточности соответственно. Концентрация мочевины и остаточного азота увеличена.

**Моча:** диурез нормальный в течение 2—3 дней, затем олигурия. Экскреция натрия угнетена, выделение калия сохранено. Относительная плотность увеличена.

### *Лечение:*

Необходимо ликвидировать дефицит воды и электролитов в пропорциях, не вызывающих изменений осмолярности всех водных секторов организма, что достигается инфузией изотонических солевых кристаллоидных растворов.

Однако лечение изоосмолярного обезвоживания необходимо начать с внутривенного введения 5%-ного раствора глюкозы. Этим достигается легкая гипосмия внеклеточной жидкости, что способствует переходу воды в клетки и устранению клеточной дегидратации. Затем инфузионная терапия продолжается изотоническими солевыми растворами.

**Гипоосмолярная дегидратация** (гипотоническая, соледефицитная, внеклеточная) — характеризуется чистым или преобладающим дефицитом солей в сочетании с отрицательным водным балансом. Осмолярность внеклеточной жидкости падает, в результате чего внеклеточная вода перемещается в клетки, осмотическое давление которых становится неуравновешенным. Это приводит к внеклеточной ДГ и относительной внутриклеточной гипергидратации.

**Основные причины:** обильное потоотделение, потери из пищеварительного тракта, потери в «третье пространство» на фоне поступления в организм воды без солей (табл. 12).



**Клиническая картина гипоосмолярной дегидратации**

Степень	Дефицит натрия, ммоль/кг	Клиническая картина
1-я — легкая	до 10	Общая слабость, головокружение, отсутствие жажды или она слабо выражена (так как имеется гипонатриемия)
2-я — средняя	10—12	Тошнота, рвота, головные боли, слизистые рта и язык сухие, однако они хорошо увлажняются простым смачиванием, тургор кожных покровов понижен, АД не ниже 90 мм рт. ст.
3-я — тяжелая	13—21	Судороги, кома, АД ниже 90 мм рт. ст., картина шока

**Лабораторная диагностика:**

**Кровь:** концентрация натрия ниже нормы, гематокрит, гемоглобин, эритроциты, общий белок увеличены, если до развития ДГ у больного не было малокровия или белковой недостаточности соответственно. Концентрация мочевины и остаточного азота увеличена.

**Моча:** олигурия; экскреция натрия угнетена, калия — сохранена; относительная плотность уменьшена.

**Лечение:**

Устранение дефицита солей натрия и восстановление нормального объема внеклеточной жидкости.

Дефицит соли высчитывается по формуле

$$\text{Дефицит Na (моль)} = (142 - \text{Na плазмы больного}) \times \text{массу тела в кг} \times 0,2.$$

Терапия начинается с восполнения половины дефицита натрия во внеклеточном пространстве. Натрий возмещают в виде 1-нормального раствора натрия хлорида (5,85%-ный р-р NaCl). Потеря жидкости возмещается изотоническими солевыми кристаллоидными растворами. При выраженной гиповолемии и тяжелых нарушениях гемодинамики лечение начинают с инфузии коллоидных растворов.

**Важно помнить, что при наличии гипоосмолярной ДГ категорически противопоказано введение 5%-ного раствора глюкозы, так как глюкоза быстро удаляется из организма почками и уносит часть электролитов с собой, увеличивая, таким образом, гипоосмию.**

**Важно: любые нарушения ВСО начинают лечить с нормализации осмолярности — нормализуют концентрацию Na, с учетом концентрации в плазме глюкозы и мочевины! Только затем нормализуют уровень волемии.**

**Гиперосмолярная дегидратация** (гипертоническая, воддефицитная, клеточная) — развивается, когда потери воды преобладают над потерей электролитов. Вследствие первичного дефицита воды концентрация натрия во внеклеточной жидкости повышается, возникает гиперосмия, что влечет за собой перераспределение клеточной жидкости во внеклеточный сектор и развитие внутриклеточной ДГ.

**Основные причины:** недостаточное поступление воды в организм (заболевания желудочно-кишечного тракта, невозможность глотания, потеря чувства жажды); потери гипоосмолярных жидкостей, воды (лихорадка, повышенное потоотделение, гипервентиляция, осмотический диурез, например при сахарном диабете, острой почечной недостаточности (ОПН) (табл. 13, рис. 36).

Таблица 13

### Клиническая картина гиперосмолярной дегидратации

Степень	Дефицит воды, л	Клиническая картина
1-я — легкая	1—2	Жажда
2-я — средняя	4—5	Мучительная жажда, сухость слизистых рта и языка, затрудненное глотание из-за отсутствия слюноотечения, слабость, олигурия
3-я — тяжелая	7—8	То же + психическая неуравновешенность, галлюцинации, нарушение сознания и кровообращения



Рис. 36. Регуляция водного баланса

#### Лабораторная диагностика:

**Кровь:** концентрация натрия выше нормы, гематокрит, гемоглобин, эритроциты, общий белок увеличены, если до развития ДГ у больного не было малокровия или белковой недостаточности соответственно. Мочевина и остаточный азот увеличены.

**Моча:** олигурия; экскреция натрия уменьшена, калия увеличена; относительная плотность увеличена.

#### Лечение:

Возмещение дефицита воды и нормализация осмолярности водных секторов. Терапия начинается с введения 5%-ного раствора глюкозы. Его объем вычисляется по формуле

*(Na плазмы больного–142) × массу тела в кг × 0,2 = 5%-ный р-р глюкозы.*

Расчетное количество раствора глюкозы вводится в рамках суточной потребности в жидкости, установленной в зависимости от степени ДГ. После введения необходимого объема 5%-ного раствора глюкозы оставшийся невосполненный суточный объем жидкости покрывается за счет введения солевых кристаллоидных растворов.

**Важно:** при гиперосмолярной ДГ противопоказано вливание солевых кристаллоидных изотонических растворов, так как их введение приведет к еще большему повышению осмотического давления во внеклеточной жидкости и к дальнейшей ДГ клеток.

### Гипергидратация (ГГ)

**Изоосмолярная гипергидратация** (общая) — характеризуется избытком воды и растворенных веществ (натрия) при нормальной осмолярной внеклеточной жидкости. Она в основном затрагивает внеклеточное пространство и, в особенности, ее межклеточный (интерстициальный) сектор. В поздних и тяжелых стадиях развивается и внутриклеточная гипергидратация.

**Основные причины:** чрезмерное введение изотонических солевых кристаллоидных растворов, в особенности при неполноценной функции почек (после операции, травмы). Повышение гидростатического давления в капиллярах вследствие заболеваний, которые вызывают образование отеков, например сердечная недостаточность, цирроз печени, гломерулонефрит, нефротический синдром и др. Уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы с образованием «голодных» или «безбелковых» отеков.

#### **Клиническая картина:**

Признаки увеличения внутрисосудистого и межклеточного объемов жидкости: гиперволемия, отеки (быстрое нарастание массы тела), асцит, гидроторакс и т.д. Отеки проявляются клинически лишь при задержке значительных количеств воды.

При тяжелой степени изоосмолярной ГГ проявляются признаки отека и набухания мозга — головные боли, психомоторное возбуждение, судороги, обмороки, кома.

#### **Лабораторная диагностика:**

Нормальная концентрация натрия в плазме и признаки гемодилюции: снижение гематокрита, гемоглобина, эритроцитов и др.

#### **Лечение:**

1. Терапия основного заболевания, например сердечной недостаточности.
2. Ограничение количества вводимых в организм воды и соли (натрия).
3. Устранение дефицита белка (альбумина) в особенности при лечении цирроза печени, отеков при нефрозе и голодании. С этой целью внутривенно вводятся растворы альбумина, протеина, плазмы.
4. Удаление из организма избытка соли и воды при помощи диуретиков.

**Гипосмолярная гипергидратация** (гипотоническая, клеточная) — характеризуется избытком воды в организме с падением осмолярности плазмы, в результате чего происходит наводнение клеток (осмотический эффект) — «водная интоксикация». Одновременно клетки теряют калий.

**Основные причины:** перегрузка организма водой (чрезмерное питье, инфузия 5%-ного раствора глюкозы, повышенная продукция эндогенной воды при стрессе и голоде, в особенности на фоне неполноценной функции почек (анурия, олигурия), например после операции, травмы или при ОПН. При заболеваниях, вызывающих отеки, когда строгая бессолевая диета и форсированный диурез привели к переходу изоосмолярной ГГ в гипоосмолярную ГГ.

**Клиническая картина:**

В основном определяется ГГ клеток головного мозга (отек, набухание), общая слабость, разбитость, спутанность сознания, кома, анизокария, судороги. Молниеносная рвота — признак набухания мозга. Усиление сухожильных рефлексов, положительный симптом Бабинского. При тяжелых случаях страдает кровообращение — АД, которое сначала повышается, а затем падает, возможна брадикардия. Возникает нарушение дыхания — брадипноэ, апноэ.

Для уточнения диагноза можно ввести внутривенно 50 мл (50 ммоль) 5,85%-ного раствора натрия хлорида. При этом заметно улучшается состояние больного.

**Лабораторная диагностика:**

Концентрация натрия в плазме ниже нормы (гипосмия), признаки гемодилюции: гематокрит, гемоглобин, эритроциты, общий белок снижены. Диурез сначала увеличен с пониженной относительной плотностью мочи. Позднее — олигурия переходит в анурию.

**Лечение:**

1. Ограничение или полное исключение дальнейшего введения воды (напитки, 5%-ный раствор глюкозы, изотонические растворы).

2. Внутривенное введение 50—100 мл (ммоль) 5,85%-ного раствора натрия хлорида, при необходимости ежечасно, до клинического улучшения и повышения концентрации натрия в плазме за пределы 130 ммоль/л.

Введение натрия повышает эффективность диуретиков. При наличии метаболического ацидоза натрий вводится в виде гидрокарбоната натрия (3,4%-ный раствор: 1 мл=1 ммоль; 4,2%-ный раствор: 1 мл=0,5 ммоль).

3. Удаление избытка воды из организма: стимуляция потоотделения (светолечение) — пероральный прием сорбитола по 1 ст. ложке до появления поноса, внутривенное введение маннитола 10, 15 или 20%-ного раствора (1 г/кг массы тела), проведение гемодиализа (с высокой концентрацией глюкозы).

**Гиперосмолярная гипергидратация** (гипертоническая, внеклеточная) — характеризуется избыточным содержанием соли и воды во внеклеточном пространстве и увеличением осмолярности плазмы. В результате избытка солей во внеклеточном секторе (гиперосмия) часть клеточной воды перемещаются в него и развивается клеточная дегидратация (рис. 37).

**Основные причины:**

— поступление солевых растворов через рот, например питье морской воды;

— арентеральное введение изотонических или гипертонических солевых растворов при ограниченных функциональных возможностях почек;

— после операции или любого другого стресса при обильных инфузиях изотонических растворов на фоне повышенной секреции антидиуретического гормона и альдостерона;

— ОПН, острый гломерулонефрит, в особенности при обильном введении растворов гидрокарбоната натрия;

— опухоль коры надпочечников.

**Клиническая картина:**

Отражает внеклеточную ГГ и внутриклеточную ДГ:

— подкожные отеки, анасарка, отек легких;

— признаки гиповолемии: набухание вен шеи и тыльной поверхности кисти, резкое повышение центрального венозного давления (ЦВД), развитие сердечной недостаточности;

— покраснение кожных покровов, лихорадка;

— сильная жажда, которая парадоксально сочетается с подкожными отеками;

— явления клеточного обезвоживания: психомоторное возбуждение, гиперрефлексия, судороги, кома.

**Лабораторная диагностика:**

Увеличенная концентрация натрия в плазме (гиперосмия) и признаки гемодилуции (снижение гематокрита, гемоглобина, эритроцитов; уменьшен диурез).

**Лечение:**

Оно направлено на нормализацию осмолярности внеклеточной жидкости и ликвидацию дефицита внутриклеточной воды.

Введение внутривенно инфузии 5%-ного раствора глюкозы или пероральное введение воды и одновременное устранение избытка натрия во внеклеточном секторе — назначение салуретиков и осмодиуретиков, бессолевая диета, в тяжелых случаях — гемодиализ.

Показатель	Изоосмолярная	Гипоосмолярная	Гиперосмолярная
Причины развития	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Введение больших количеств изотонических растворов.</li> <li>• Повышение проницаемости стенок микрососудов.</li> <li>• Гипопротеинемия.</li> <li>• Хронический лимфостаз.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избыточное введение в организм воды (водное отравление).</li> <li>• Повышенное содержание в крови АДГ в связи с его гиперпродукцией в гипоталамусе (синдром Пархона).</li> <li>• Почечная недостаточность.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вынужденное питье морской воды.</li> <li>• Введение в организм растворов с повышенным содержанием солей.</li> <li>• Гиперальдостеронизм.</li> <li>• Почечная недостаточность.</li> </ul>
Объем внеклеточной жидкости	↑↑	↑	↑↑↑
Объем внутриклеточной жидкости	= (↑)	↑	↓↓↓
Проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение объема циркулирующей крови.</li> <li>• Повышение АД, сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов.</li> <li>• Развитие сердечной недостаточности.</li> <li>• Формирование отеков.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение ОЦК и гемодилуция.</li> <li>• Полнурия.</li> <li>• Гемолиз эритроцитов.</li> <li>• Рвота и диарея.</li> <li>• Психоневрологические расстройства: вялость, апатия, нарушения сознания, судороги.</li> <li>• Недостаточность кровообращения с развитием отеков.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперволемия, ↑ОЦК.</li> <li>• Повышение АД и сердечного выброса.</li> <li>• Увеличение центрального венозного давления крови.</li> <li>• Отек мозга и легких.</li> <li>• Гипоксия.</li> <li>• Нервно-психические расстройства.</li> <li>• Сильная жажда.</li> <li>• Гиперосмолярный синдром с гипогидратацией клеток.</li> </ul>

Рис. 37. Распределение воды во внеклеточных и внутриклеточных компартментах при гипергидратации

В состав организма входит большое количество минеральных элементов. Одни из них (натрий, калий, кальций, фосфор, магний, хлор) содержатся в организме в большом количестве (более 0,01 % от массы тела) и называются макроэлементами, другие (железо, медь, марганец, кобальт, цинк, йод, фтор и др.) — в очень малых количествах (обычно в пределах  $10^{-3}$ — $10^{-12}$ %) и относятся к микроэлементам. В целом в организме взрослого человека содержится около 3 кг минеральных солей, из которых 2,5 кг приходится на кости.

Функции минеральных веществ:

1) входят в состав тканевых структур, придавая им характерные свойства, например, прочность костной ткани обусловлена отложением в ней кальция и фосфатов;

2) создают осмотическое давление в клетках;

3) поддерживают постоянство pH в крови и тканях;

4) входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и их рецепторов;

5) принимают участие в активации ферментных систем.

### **Обмен калия**

Калий по большей части является внутриклеточным катионом, его концентрация внутри и снаружи клетки регулируется различными механизмами. При их нарушении развивается гиперкалиемия или гипокалиемия. Гиперкалиемией называется состояние, при котором концентрация калия во внеклеточной жидкости — более 5 ммоль/кг. По данным исследований, общее содержание калия в организме составляет около 50 ммоль/л, из них 98% находится внутри клеток; в среднем внутриклеточная концентрация калия — 150 ммоль/л, а внеклеточная — около 4 ммоль/л. Поддержание соотношения концентрации калия внутри и снаружи клетки зависит от нескольких факторов: поступления калия с пищей и питьем, его перераспределения между внутри- и внеклеточными компартментами и почечной экскреции.

### **Гомеостаз калия**

Около 90% поступающего энтерально калия экскретируется почками и частично элиминируется со стулом. Однако почечная экскреция проходит медленно, и на начальных этапах организм нуждается во внепочечных механизмах поддержания концентрации калия.

### **Почечная экскреция калия**

Скорость экскреции почками зависит от ряда факторов: концентрации натрия в канальцах, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазопрессина, количества поступившего калия и его плазменной концентрации, кислотно-основного состояния и скорости диуреза. Секреция калия происходит пассивно в петле дистального нефрона и зависит от трансмембранного градиента концентраций, генерируемого в основном за счет реабсорбции натрия.

Альдостерон играет основную роль в гомеостазе калия при помощи почечных механизмов. В результате его воздействия на соединительные сегменты главных клеток кортикальных и медуллярных собирательных трубочек и

собирающего протока он увеличивает секрецию калия. Если рассматривать механизм его действия на клеточном уровне, альдостерон открывает апикальные натриевые каналы и повышает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы на базолатеральной мембране.

Главным стимулом выделения альдостерона является ангиотензин-II: повышение его плазменной концентрации только на 0,1 ммоль/л вызывает значительное усиление синтеза альдостерона в клубочковой зоне надпочечников. Альдостерон также участвует во внепочечных механизмах регуляции, усиливая секрецию калия в кишечнике и слюнных железах. В норме кишечник обеспечивает около 5% экскреции калия, однако при почечной недостаточности кишечная экскреция увеличивается до 30—50%.

Факторы, влияющие на секрецию  $\text{K}^+$ :

- увеличение плазменной концентрации калия является независимым от альдостерона стимулятором  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в дистальных сегментах трубочек, которая, как мы помним, способствует увеличению секреции калия почками;

- увеличение темпа диуреза и доставки  $\text{Na}$  повышает скорость секреции  $\text{K}^+$ ;

- при состояниях, когда доставка натрия нарушена (гипонатриемия, действие лекарственных препаратов: амилорид, триамтерен и др.), уменьшается электрохимический градиент, обуславливающий секрецию  $\text{K}^+$ .

**Внепочечные механизмы регуляции концентрации  $\text{K}^+$ :**

- **Инсулин.** Инсулин является стимулятором  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в клетках печени, мышц, жировых клетках, что способствует поступлению  $\text{K}^+$  внутрь клетки. Поэтому при состояниях, сопровождающихся недостатком выработки инсулина (диабет), часто развивается гиперкалиемия.

- **Катехоламины.** Катехоламины, особенно бета-2-агонисты, стимулируют  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу клеток и приводят к перемещению  $\text{K}^+$  внутрь клетки. Введение эпинефрина, альбутерола или сальбутамола снижает уровень калия в крови, однако изопротеренол и бета-1-агонисты не оказывают на его концентрацию никакого эффекта. Альфа-адренергические агонисты (фенилэфрин) мешают проникновению калия в клетку, тем самым повышая его концентрацию в плазме.

### Кислотно-основное состояние

При снижении рН на 0,1 ЕД концентрация калия в плазме повышается на 0,6 ммоль/л (в пределах от 0,3 до 1,3 ммоль/л) и, соответственно, уменьшается при повышении рН. Однако замечено, что респираторный ацидоз вызывает меньшее изменение концентрации калия, чем метаболический.

### Относительная гиперкалиемия

Псевдогиперкалиемия — это явление повышения концентрации калия *in vitro* при нормальных его значениях *in vivo*. К данному состоянию может приводить множество причин: тромбоцитоз более 750000 в  $\text{мм}^3$ , лейкоцитоз с количеством клеток более 50000 в  $\text{мм}^3$ , наследственный сфероцитоз, гемолиз в образце крови, позднее проведение сепарации плазмы и эритроцитов, использование для образца крови неподходящих антикоагулянтов, неправильно проведенная венепункция, а также сжатие кулака во время пункции.



## **I. Повышенное поступление калия в организм:**

### **Экзогенное:**

- пища, содержащая значительное количество калия (например, бананы и др.);
- соли хлорида калия;
- калий, входящий в состав пенициллина G;
- консервирующий раствор Коллинза;
- переливание крови (увеличение количества калия при длительном хранении крови);

### **Эндогенное:**

- усиленный гемолиз;
- повышенная физическая активность;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- повышенный катаболизм;
- рабдомиолиз;
- распад опухоли.

## **II. Снижение экскреции калия почками:**

- 1) хроническая болезнь почек;
- 2) острая почечная недостаточность;
- 3) нарушение дистальной канальцевой секреции (первичное и вторичное);
- 4) нарушения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:
  - лекарственные препараты: ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ (антителами), НПВС (нестероидные противовоспалительные средства), ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин), гепарин, препараты лития, антагонисты альдостерона (спиронолактон);
  - первичный гипоальдостеронизм;
  - хроническая гиперплазия надпочечников;
  - надпочечниковая недостаточность:
    - первичная (болезнь Аддисона);
    - деструкция надпочечников в результате развития инфекционных заболеваний (ВИЧ, ЦМВ, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*);
- 5) нарушение транспорта натрия в дистальных каналах:
  - хроническая сердечная недостаточность;
  - цирроз печени;
  - почечная недостаточность.

## **III. Перемещение калия между клетками:**

- 1) гипергликемия;
- 2) применение некоторых лекарственных препаратов:
  - неселективные бета-блокаторы;
  - внутривенное введение аминокислот (аргинин, лизин, эпислон-аминокапроновая кислота);
- 3) острый метаболический ацидоз, вызванный минеральными кислотами;
- 4) действие трав (ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы): олеандр, наперстянка, ягоды тиса, кендырь, сибирский женьшень и т. д.;
- 5) острый гемолиз.

### **Клинические проявления (рис. 38)**

Как упоминалось ранее, токсический эффект гиперкалиемии проявляется в деполяризации мембран клеток сердца и скелетной мускулатуры.

Кардиальные проявления гиперкалиемии включают в себя: остrokонечные Т-волны, удлинение PR-интервала, расширение QRS-комплекса вместе с исчезновением электрической активности предсердий, фибрилляцию желудочков (ФЖ), асистолию. ФЖ и асистолия могут быть начальными проявлениями гиперкалиемии, однако даже при уровне калия выше 9 ммоль/л ЭКГ-проявления могут отсутствовать.

Со стороны нейромышечной системы гиперкалиемия проявляется диареей, болью в животе, миалгией и вялым параличом. Факторами, утяжеляющими проявления гиперкалиемии, служат сопутствующие метаболические нарушения (метаболический ацидоз, гипокальциемия или гипонатриемия).

Смертность от гиперкалиемии у госпитализированных пациентов составляет от 1,7 до 41%, что связано с кардиальными причинами. В исследованиях смертности при гиперкалиемии выявлено, что зачастую лечение неадекватно либо вовсе не проводится.

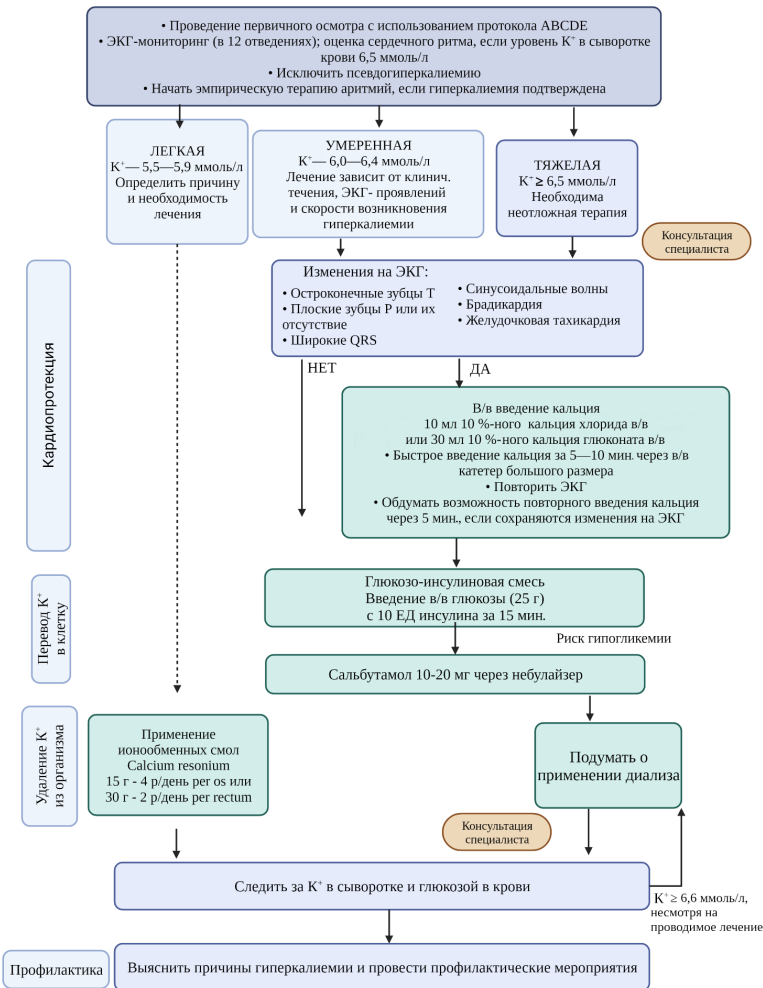


Рис. 38. Алгоритм диагностики и лечения гиперкалиемии

## Удаление калия из организма

### *Диуретики*

Петлевые или тиазидные диуретики могут играть важную роль в терапии хронической гиперкалиемии. Однако их применение при острой гиперкалиемии ограничено ввиду значительных потерь натрия при достижении необходимого уровня калия, а также нарушений водного баланса. Зачастую у пациентов имеется почечная недостаточность, что ограничивает применение диуретиков.

### *Ионообменные смолы*

Полистирена сульфонат натрия (кеоксалат) — ионообменная смола, обменивающая катионы калия на натрий.

### *Диализ*

Удаление калия из организма методом гемодиализа или другим методом почечно-заместительной терапии (ПЗТ) — самый эффективный метод из ныне доступных.

## Фосфорно-кальциевый обмен

**1. Кальций** относится к макроэлементам. Общее его содержание в организме взрослого человека составляет 1—1,5 кг (25—32,5 М), то есть почти 2% от массы тела. В костях содержится 99% кальция в виде нерастворимого минерала — гидроксиапатита — с общей формулой  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , остальное количество кальция находится преимущественно внеклеточно.

Концентрация кальция в плазме крови составляет в среднем 2,5 мМ/л: 47% находится в ионизированном состоянии, 40% связано с белками крови, 13% — с анионами кислот (фосфатом, цитратом, лактатом, бикарбонатом). Биологически активен только ионизированный кальций. Суточная потребность в кальции составляет 1 г (25 мМ), хотя истинная потребность вдвое меньше. Это связано с тем, что пищевой кальций всасывается только на 50%. Почти 80% всей потребности в кальции удовлетворяется молочными продуктами. Фекальные потери, включая неусвоенный пищевой и секретируемый с пищеварительными соками кальций, составляют в среднем 800 мг (20 мМ) в день. Еще около 200 мг (5 мМ) кальция ежедневно выделяется с мочой.

Биологическая роль кальция:

- 1) участвует в регуляции нервной возбудимости и мышечного сокращения;
- 2) является активатором многих ферментов (ферментов гликогенолиза и глюконеогенеза, липаз и фосфолипаз);
- 3) участвует в процессе свертывания крови;
- 4) является вторичным посредником для многих процессов.

**2. Фосфор** (фосфаты) — один из шести главных (органогенных) элементов человеческого тела, к которым также относятся углерод, водород, азот, кислород и сера.

В организме человека содержится около 780 г (25 М) фосфора, который присутствует в виде неорганического фосфата и его органических соединений.

85% фосфора сосредоточено в костях, где он в виде аниона фосфорной кислоты входит в состав гидроксиапатита. Остальное его количество находится преимущественно внутриклеточно. Суточная потребность в фосфоре у взрослых составляет около 1 г (31 мМ). Относительно много фосфора содержится в рыбе, мясе, молоке, сыре и хлебе.

Основной путь выведения фосфора из организма — выделение с мочой. Биологическая роль фосфора (фосфатов):

- 1) являются структурным элементом костей;
- 2) входят в состав АТФ — главного энергетического вещества организма; фосфолипидов мембран, нуклеиновых кислот и нуклеотидов; сигнальных молекул (цАМФ, цГМФ, продукты распада фосфатидилинозитолов);
- 3) образуют фосфатную буферную систему крови и мочи;
- 4) служат основным фактором ковалентной регуляции активности ферментов.

### Регуляция фосфорно-кальциевого обмена

Обмен кальция и фосфатов регулируется паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином (рис. 39, 40).

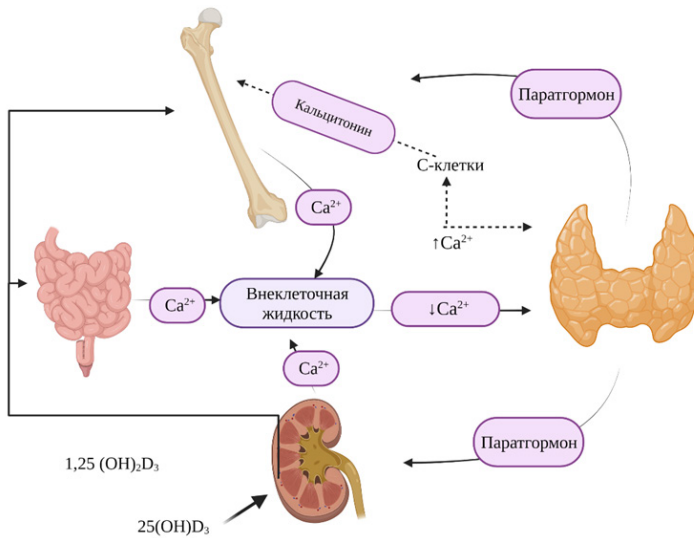


Рис. 39. Механизм регуляции кальция в организме



Рис. 40. Гормональная регуляция уровня кальция

**Паратиреоидный гормон (паратгормон)** синтезируется в клетках парашитовидных желез. Сигналом для секреции паратгормона в кровь является снижение концентрации кальция в плазме крови. Органы и ткани-мишени — кости, почки. Механизм действия — аденилатциклазный. Основной эффект в костной ткани — увеличение количества и остеолитической активности остеокластов с последующей резорбцией костей и вымыванием из них кальция. В почках паратгормон увеличивает реабсорбцию кальция с одновременным усилением фосфатурии. Кроме того, в почках он стимулирует образование кальцитриола, который повышает всасывание кальция в кишечнике. Конечный итог действия паратгормона увеличение содержания в плазме крови кальция и снижение — фосфатов.

**Кальцитриол** синтезируется из неактивного предшественника холекальциферола (витамин D<sub>3</sub>) в два этапа. На первом этапе в печени происходит гидроксилирование холекальциферола с образованием 25-ОН-холекальциферола (кальцидиола), который поступает в плазму крови и транспортируется к почкам.

#### Образование кальцитриола.

холекальциферол  
 ↓ печень  
 25-ОН-холекальциферол  
 ↓ почки (1 $\alpha$ -гидроксилаза)  
 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-холекальциферол

В клетках проксимальных канальцев почек при участии 1 $\alpha$ -гидроксилазы происходит второе гидроксилирование с выходом 1,25-дигидроксихолекальциферола, или кальцитриола. Кальцитриол сегодня рассматривается не просто как биологически активная форма витамина D, а как стероидный гормон, регулирующий фосфорно-кальциевый обмен. Синтез его регулируется посредством активации или ингибирования 1 $\alpha$ -гидроксилазы почек. Активность этого фермента повышается при низкой концентрации фосфатов, кальция и действии паратгормона.

Кальцитриол действует через специальный цитозольный рецептор, после связывания с которым комплекс гормон — рецептор перемещается в ядро, где регулирует экспрессию генов.

Биологические эффекты кальцитриола:

1. Главное место действия кальцитриола — стенка тонкого кишечника, где он стимулирует синтез Ca<sup>2+</sup>-связывающего белка, который способствует всасыванию кальция. Кальцитриол также увеличивает всасывание фосфатов системой, отличной от всасывания кальция.

2. В «старой» костной ткани кальцитриол стимулирует остеокластную резорбцию, что обеспечивает кальцием и фосфатами внеклеточную жидкость для нормальной минерализации вновь формирующихся костей. Кальцитриол участвует в синтезе остеокальцина (минерализация кости).

3. В почках кальцитриол усиливает реабсорбцию кальция и фосфатов.

*Итоговым действием кальцитриола является повышение уровня кальция в плазме крови.*

**Кальцитонин** — гормон белково-полипептидной природы (32 аминокислотных остатка), синтезируемый парафолликулярными (С-клетками) щито-

видной железы. Сигналом для секреции гормона в кровь является гиперкальциемия. В костной ткани кальцитонин ингибирует активность остеокластов и стимулирует остеобласты, что уменьшает рассасывание кости и увеличивает поступление фосфатов. В почках гормон усиливает экскрецию фосфатов и ионов кальция. Конечный эффект действия гормона заключается в снижении содержания кальция в плазме крови. Указанные эффекты кальцитонина наступают быстро и играют важную роль в краткосрочной регуляции уровня кальция крови. В то же время кальцитонин, по-видимому, не играет важную роль в долгосрочной регуляции уровня кальция, так как ни кальцитониндефицитные пациенты (в результате тиреоидэктомии), ни пациенты с избытком выработки гормона (при раке щитовидной железы) не имеют существенных изменений в гомеостазе кальция. Кальцитонин стимулирует экскрецию с мочой кальция, фосфора, магния, калия, воды, а также превращение в почках неактивной формы витамина D3 в 1,25(OH)2D (кальцитриол) совместно с ПТГ.

### Нарушение кальциевого обмена

#### *Гиперфункция паращитовидных желез (гиперпаратиреозидизм)*

Наиболее частая причина возникновения гиперпаратиреозидизма — опухоль паращитовидной железы. Основные проявления:

- гиперкальциемия;
- полиурия и жажда, связанные с нефротоксическим действием высоких концентраций кальция, которые уменьшают реабсорбцию воды;
- частое образование камней в почках;
- кальцификация самой почечной ткани (нефрокальциноз);
- деминерализация костей, возникновение патологических переломов, образование кист в костях вследствие высокой активности остеокластов.

#### *Гипофункция паращитовидных желез (гипопаратиреозидизм)*

Причины возникновения гипопаратиреозидизма — ошибочное удаление паращитовидных желез при операции на щитовидной железе или аутоиммунные процессы. Основные симптомы:

- гипокальциемия;
- повышение нейромышечной возбудимости, приводящее к развитию приступов тетании, которая проявляется судорожными сокращениями скелетных и гладких мышц. Особенно опасен для больных спазм мышц гортани, приводящий к асфиксии.

### Остеопороз

По данным ВОЗ, остеопороз занимает четвертую позицию в списке наиболее распространенных заболеваний:

- 1) сердечно-сосудистые;
- 2) онкологические;
- 3) сахарный диабет;
- 4) остеопороз.

Самое серьезное осложнение остеопороза (ОП) — перелом проксимального отдела бедра, что приводит к тяжелой инвалидизации больного. По прогнозам ученых, число больных с ОП увеличится с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн

к 2050 г. Показатели смертности от перелома проксимального отдела бедра в течение первого года составляют от 12 до 40%. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, 1/3 пациентов утрачивает способность к самообслуживанию, нуждается в длительном постоянном уходе, теряет независимость.

Метаболическое заболевание скелета, в основе которого лежит нарушение минерального обмена, характеризуется следующими симптомами:

- прогрессирующим снижением костной массы;
- изменением микроархитектоники костной ткани;
- повышением хрупкости костей.

Клетки — участники ремоделирования кости:

- остеокласты — клетки, включающиеся в абсорбцию кости;
- остеобласты — заполняют резорбированные полости и синтезируют костный матрикс;
- остециты — дериваты остеобластов, метаболически малоактивные костные клетки, тормозят активность остеокластов, стимулируют остеобласты.

#### **Модифицируемые факторы риска остеопороза:**

- Са менее 1 г в рационе, суточная норма взрослого человека 0,8—1,5 г, у беременных — в 2 раза больше (до 2 г), дефицит витамина D;
- заболевания ЖКТ (снижение всасываемости кальция);
- низкая физическая активность;
- вредные привычки (курение, алкоголь);
- низкий индекс массы тела (<56 кг);
- грудное вскармливание до 6—8 месяцев, более трех родов;
- непереносимость молочных продуктов.

#### **Немодифицируемые факторы риска остеопороза:**

- низкая минеральная плотность костной ткани;
- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- этническая принадлежность (белая раса);
- длительные периоды иммобилизации;
- семейный анамнез остеопороза и / или переломов при низком уровне травмы у родственников в возрасте старше 50 лет;
- предшествующие переломы;
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- овариоэктомия в молодом возрасте.

### ***Патогенетическая классификация остеопороза***

1. **Первичный остеопороз (ОП)** — самостоятельно развивающаяся патология системного характера:

- постменопаузальный остеопороз (1-го типа) — 50 лет и выше, эстрогены понижаются, объем матрикса падает до 80%;
- сенильный остеопороз (2-го типа) — женщины, мужчины старше 65 лет;
- ювенильный остеопороз — дети 10—14 лет (до 20 лет), генерализованное снижение минерализации кости;
- идиопатический остеопороз — женщины, мужчины 20—50 лет (ОП половой зрелости, в 10 раз чаще встречается, чем ювенильный остеопороз) (рис. 41).



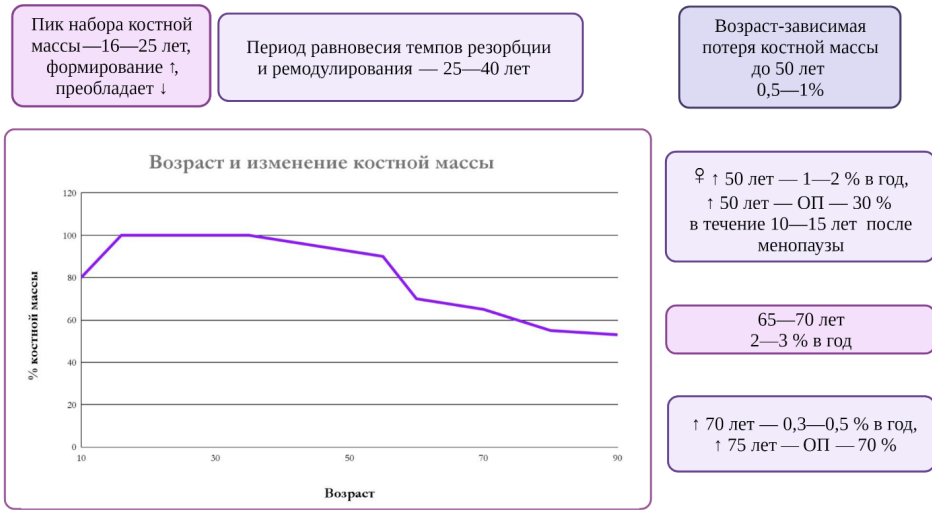


Рис. 41. Изменение костной массы с возрастом

**2. Вторичный остеопороз (ВО)** — осложнение, связанное с основным заболеванием (рис. 42).



Рис. 42. Вторичный остеопороз

## **Диагностика остеопороза**

- инструментальная;
- лабораторная.

**Инструментальная диагностика** — денситометрия проксимального отдела бедра. Денситометрия — это метод диагностики плотности и вероятности переломов костной ткани. При помощи данного анализа измеряется уровень кальция, общие плотность и структура, толщина поверхностного слоя костей. Благодаря такому исследованию можно определить остеопороз на ранней стадии и своевременно начать его лечение. Также оно помогает предотвратить дефицит кальция в организме беременной женщины, что важно для правильного развития плода.

*Недостатки инструментальной диагностики:*

- возможность использования только при частичной потере костной массы;
- не позволяет прогнозировать уровень потери костной массы;
- оценка изменения плотности костной ткани возможна только через 1,5—2 года после назначения терапии;
- отсутствует возможность быстрой коррекции терапии остеопороза.

**Лабораторная диагностика.**

Цели лабораторной диагностики:

- выявление групп риска по ОП;
- установление причин вторичного ОП;
- исключение связанных с остеопенией состояний;
- метаболическая характеристика остеопороза.

### **Методы лабораторных исследований**

- оценка кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов (Ca, Ca', Ph, Mg, D3);
- оценка биохимических маркеров костного метаболизма (кальцитонин, белок cross-laps, PINP (N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа), остеокальцин, ДПИД (дезоксипиридинолин), ЩФ, Рткф (резистентная к тартрату кислая фосфатаза), OPG (остеопротегерин), витамины К, D3);
- методы, позволяющие установить причину вторичного остеопороза:
  - изучение тропных гормонов — СТГ, ТТГ, инсулина, С-пептида, половых гормонов, показателей функции печени и почек, маркеров аутоиммунных процессов.

Маркеры костного метаболизма:

- кальцитонин (КТ);
- остеокальцин (ОК);
- костная щелочная фосфатаза в плазме крови (КЩФ);
- пропептид проколлагена I типа (PINP);
- оксипролин.

Маркеры костной резорбции:

- кальций;
- паратгормон;
- пиридинолин (ПИД) и дезоксипиридинолин (ДПИД) в моче;
- поперечно-связывающие пептиды коллагена I типа (Cross-laps);
- тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ).

### **Гомеостаз кальция в организме**

Составные компоненты регуляции кальция:

- скелет — резервуар кальция, 1—1,3 кг, 99% Ca1, 1% экзогенный Ca<sup>2+</sup>;
- почки;
- кишечник.

#### **Диагностическая значимость определения паратгормона:**

- диагностика гипер- и гипокальциемии;
- повышение деминерализации кости.

Диагностическая значимость кальцитонина:

- диагностика заболеваний щитовидной и паращитовидных желез.

#### **Диагностическая значимость D3, гормона кальцитриол:**

Активная форма витамина D3 образуется в организме после ряда превращений экзогенного витамина D:

- дефицит витамина D — уровень в плазме крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л);
- недостаточность витамина D — уровень в плазме крови 20—30 нг/мл (50—75 нмоль/л);
- нормальный уровень витамина D — уровень в плазме крови 30—100 нг/мл (75—250 нмоль/л);
- токсический уровень витамина D — уровень в плазме крови выше 150 нг/мл (выше 325 нмоль/л).

**Диагностическая значимость остеокальцина** (основной неколлагеновый белок костного матрикса)

*Состав костной ткани:*

- 70% — неорганический материал (Ca);
- 30% — органическая часть — особый тип фосфата кальция (гидроксиапатит), состоящий из коллагена 1-го типа (90%) и остеокальцина (10%);
- коллаген — основной компонент, выполняющий биомеханическую функцию и обеспечивающий эластичность костной ткани.

*Остеокальцин:*

- синтезируется остеобластами;
- связывает кальций, отвечает за формирование внеклеточного матрикса кости;
- специфичен для костной ткани, диагностика и эффективность лечения;
- повышается при заболеваниях с высокой скоростью ремоделирования кости;
- снижается при заболеваниях с низкой скоростью ремоделирования кости;
- синтез под контролем кальцитриола — 1,25(OH)2D.

**Дезоксипиридинолин (Pyrilinks-D, ДПИД)** — маркер резорбции костной ткани. В костном коллагене присутствуют поперечные связи между отдельными молекулами коллагена, играющие большую роль в его стабилизации. В результате резорбции, осуществляемой остеокластами, при разрушении коллагена возможен выход фрагментов из кости в сосудистое русло. Наиболее специфичным для костной ткани является ДПИД, поскольку он содержится преимущественно в костях и в небольшом количестве в дентине, аорте и связках. ДПИД не метаболизируется в организме, а экскретируется с мочой.

**Структурно-функциональные особенности костной ткани:**

- коллаген I типа — 90% органического матрикса кости;
- высокая специфичность данной структуры костной ткани;
- стабильность, отсутствие метаболизма;
- важное клиническое значение при однократном определении;
- важное клиническое значение при серийном определении;
- диагностика и оценка эффективности терапии;
- ДПИД и остеокальцин (скорость, темпы, терапия);
- высокие значения (первичный гиперпаратиреозидизм (в 3 раза), гипертиреоз (в 5 раз), болезнь Педжета (в 12 раз), остеопороз, метастазы в кости.

**Кросс-лапс ( $\beta$  Cross-laps)** — продукт деградации коллагена I типа (C-концевой телопептид).

Диагностическая значимость  $\beta$  Cross-laps:

- темпы деградации относительно старой ткани;
- повышение при повышенной резорбции костной ткани;
- диагностика и оценка эффективности лечения;
- зависимость от функции почек;
- диета.

### Список рекомендуемой литературы

1. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.

2. *Патофизиология* водно-электролитного обмена и кислотноосновного состояния : метод. разраб. для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультета / под ред. проф. Г.В. Порядина. М., 2013.

3. Don B., Sebastian A., Cheitlin M. et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy // *The New England Journal of Medicine*. 1990. Vol. 322. P. 1290—1292.

4. Rosen C.J. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis // Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2020.

## ТЕМА 8

### НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

**Учебные цели:** изучить основные виды нарушений кислотно-основного состояния (КОС), причины и механизмы, лежащие в основе их возникновения, проявления, а также показатели, характеризующие кислотно-основное состояние, понять важную роль его нарушений в патогенезе различных заболеваний.

**В результате изучения темы студенты должны:**

— иметь представление о типовых нарушениях кислотно-основного состояния и их проявлениях;

— знать основные причины, приводящие к нарушению кислотно-основного состояния, механизмы, лежащие в основе их развития, органы и системы, принимающие участие в компенсации расстройств кислотно-основного состояния и показатели, его характеризующие;

— уметь анализировать (на примере решения типовых задач) показатели кислотно-основного состояния у пациентов с различными видами патологии;

— иметь навык определения видов нарушения кислотно-основного состояния на основании изучения лабораторных и клинических показателей, которые его характеризуют.

**Основные показатели (компоненты) КОС:**

1. **Актуальный рН (Actual рН)** или активная реакция крови (в норме 7,35—7,45).

2. **рСО<sub>2</sub> (Actual рСО<sub>2</sub>)** — напряжение СО<sub>2</sub> — дыхательный компонент КОС характеризует функциональное состояние дыхательной системы. В норме рСО<sub>2</sub> артериальной крови — 35—45 мм рт. ст. (4,7—6,0 кПа), рСО<sub>2</sub> в венозной крови — около 46 мм рт. ст. (6,1 кПа).

3. **рО<sub>2</sub> (Actual рО<sub>2</sub>)** — напряжение О<sub>2</sub> — дыхательный компонент КОС характеризует функциональное состояние дыхательной системы. В норме рО<sub>2</sub> артериальной крови — 90—100 мм рт. ст. (11,9—13,2 кПа), в венозной крови — 24—40 мм рт. ст. (3,19—5,33 кПа).

4. **ВВ (Buffer Base)** — буферные основания крови (сумма оснований всех буферных систем крови — гидрокарбонатной, белковой и гемоглобиновой), характеризует метаболический компонент КОС (у здоровых лиц — 48 ммоль/л, допустимые колебания — 42—52 ммоль/л).

5. **ВЕ (Base Excess)** — сдвиг буферных оснований, главный критерий метаболического компонента КОС, характеризует изменение содержания буферных оснований по отношению к должным величинам для данной крови. В норме ВЕ=+/-2,0 ммоль/л. *Отрицательное значение ВЕ указывает на дефицит оснований или избыток кислот, положительное значение ВЕ — на избыток оснований или дефицит кислот.*

6. **SB (Standart Bicarbonat)** — стандартный бикарбонат, то есть концентрация бикарбоната у данного человека, приведенная к стандартным условиям (температура тела — 37°C,  $p\text{CO}_2$  — 40 мм рт. ст. и полное насыщение крови кислородом). У здоровых лиц SB равен 25—28 ммоль/л.

7. **AB** — истинный бикарбонат крови или содержание  $\text{HCO}_3^-$  в крови у конкретного человека (в норме 24 ммоль/л, допустимые колебания — 19—25 ммоль/л).

8.  **$\text{TCO}_2$  (Total  $\text{CO}_2$ )** — общее содержание  $\text{CO}_2$  в крови во всех буферах и физически растворенного (в норме 19—25 ммоль/л).

Зная значения pH и  $p\text{CO}_2$  в крови у больного, при помощи специальных номограмм или карт Зиггаарда — Андерсена можно определить остальные показатели КОС (BB, BE, SB, AB,  $\text{TCO}_2$ ), установить форму нарушения КОС и степень его компенсации.)

В обычной врачебной практике для оценки КОС достаточно определять pH артериальной крови, характеризующий концентрацию протонов во внеклеточной жидкости; содержание в крови бикарбонатного аниона ( $\text{HCO}_3^-$ ); напряжение углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ), а также концентрацию в ней  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Можно также определить у больного pH и  $\text{PaCO}_2$ , пользуясь уравнением Гендерсона — Хассельбаха, рассчитать концентрацию в крови гидрокарбоната.

Весьма полезным иногда бывает определение так называемого **анионного пробела плазмы (АПП)** (от англ. *anion gap* — анионная разница) или **анионной разницы (АР)** (табл. 14). Ее определяют по разнице между количеством измеренных катионов  $\text{Na}^+$  и суммой измеренных анионов ( $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ ). В основе внедрения показателя АР в клиническую практику лежит предположение, что для создания электрически нейтральной среды количество отрицательно заряженных анионов и положительно заряженных катионов в плазме крови должно быть одинаковым (закон электронейтральности). Если это так, то концентрацию неизмеренных анионов и катионов можно определить, используя данные о содержании хлоридов, бикарбоната и натрия в плазме крови (они исследуются повседневной лабораторной техникой). **Разница между неизмеренным количеством анионов и катионов и будет АР. Как видно из таблицы 14, нормальное значение АР составляет 12 мэкв/л.**

Таблица 14

Анионная разница плазмы крови

Концентрация неизмеренных анионов (НА), мэкв/л	Концентрация неизмеренных катионов (НК), мэкв/л
Белки — 15	$\text{K}^+$ — 4,5
$\text{PO}_4^-$ — 2	$\text{Ca}^{2+}$ — 5
$\text{SO}_4^-$ — 1	$\text{Mg}^{2+}$ — 1,5
Органические кислоты — 5	
<i>Всего: 23</i>	<i>Всего: 11</i>
$\text{AP} = \text{НА} - \text{НК} = 12 \text{ мэкв/л}$ $\text{НА} + (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{Na}^+ + \text{НК}$ $\text{НА} - \text{НК} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$	

Наибольшую часть неизмеренного пула анионов в плазме крови составляют белки, поэтому даже небольшое уменьшение концентрации альбуминов может понизить АР (уменьшение в плазме альбуминов на 50% снижает АР на 5—6 мэкв/л). К другим причинам, приводящим к сдвигу АР, относят изменение содержания парапротеинов (аномальные белки плазмы), имеющих суммарный положительный заряд; повышение количества неизмеренных катионов ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ); снижение уровня натрия в плазме крови.

Нередко в клинической практике встречаются однонаправленные изменения КОС: Смешанный ацидоз (увеличение  $pCO_2$ +снижение содержания  $HCO_3^-$ ) или смешанный алкалоз (снижение  $pCO_2$ +увеличение содержания  $HCO_3^-$ ) (табл. 15).

Таблица 15

### Классификация нарушений КОС

Первичное нарушение	Компенсаторная реакция
Респираторный ацидоз (увеличение $pCO_2$ )	Увеличение содержания $HCO_3^-$ (метаболический алкалоз)
Респираторный алкалоз (снижение $pCO_2$ )	Снижение содержания $HCO_3^-$ (метаболический ацидоз)
Метаболический ацидоз (снижение содержания $HCO_3^-$ )	Снижение $pCO_2$ (респираторный алкалоз)
Метаболический алкалоз (увеличение содержания $HCO_3^-$ )	Увеличение $pCO_2$ (респираторный ацидоз)

### Ацидоз респираторный

**Этиология.** Наиболее частыми причинами респираторного ацидоза являются угнетение дыхательного центра при травмах, воспалении, отеке головного мозга, передозировке наркотических препаратов; повреждение, слабость дыхательной мускулатуры; уменьшение дыхательной поверхности легких (пневмония, ателектаз, опухоли, эмфизема, пневмоторакс и др.); нарушение проходимости дыхательных путей (аспирация инородных тел, астматический статус, спазм или отек голосовых связок и т.п.), то есть все случаи некомпенсированной дыхательной недостаточности. Респираторный ацидоз является одним из ведущих звеньев патогенеза асфиксии новорожденных, респираторного дистресс-синдрома. Во всех этих случаях в результате гиповентиляции легких или значительного несоответствия вентиляции и перфузии возникает **гиперкапния ( $PaCO_2$  больше 44 мм рт. ст.)**.

При некомпенсированном дыхательном ацидозе увеличение напряжения  $CO_2$  в крови приводит к снижению рН. Отсутствие метаболической компенсации выражается в том, что щелочные резервы крови остаются неизменными (содержание  $HCO_3^-$  не увеличивается, показатели ВЕ, ВВ, АВ, SB — в пределах нормы), что и снижает рН.

**Основное звено патогенеза (ОЗП):  $\uparrow pCO_2$ . Плазма крови:  $\uparrow pCO_2 > 40$  мм рт. ст. ( $> 5,3$  кПа).**

Если же респираторный ацидоз компенсируется метаболическими сдвигами, а именно увеличением в крови бикарбоната (ВЕ — больше +2,0 ммоль/л, ВВ, АВ, SB — выше нормы), то при этом, несмотря на избыток в крови  $CO_2$ ,



pH или приближается к норме (субкомпенсированный ацидоз), или остается нормальным (компенсированный ацидоз). Это означает, что респираторный ацидоз компенсируется метаболическим алкалозом (разнонаправленные сдвиги).

**Компенсаторные изменения** направлены на связывание или выведение избытка  $H^+$ -ионов и освобождение или задержку в организме анионов  $HCO_3^-$ . Сначала в этот процесс включаются буферные системы, затем физиологические. Основные изменения концентрации  $HCO_3^-$  обусловлены буферным действием гемоглобина и тканевых буферов. Хлорид обменивается на внутриклеточный  $HCO_3^-$  (хлоридный сдвиг). При остром дыхательном ацидозе концентрация  $HCO_3^-$  увеличивается на 0,1 ммоль/л на каждый 1 мм рт. ст. повышения артериального  $pCO_2$ . Если дыхательный ацидоз носит хронический характер, то в канальцах почек активнее секретируются ионы водорода, с мочой больше выделяется титруемых кислот и аммония хлорида (реакция мочи кислая), с другой стороны — увеличивается реабсорбция бикарбоната и натрия. Увеличение концентрации бикарбоната в плазме приводит к соответствующему снижению концентрации ионов  $Cl^-$  (для сохранения электронейтральности), которые усиленно выводятся с мочой и перемещаются в эритроциты (хлоридный сдвиг). Белки, связывая ионы водорода, освобождают катионы натрия и калия. Костная ткань, усиленно связывая  $H^+$ -ионы, освобождает в кровь ионы  $Ca^{2+}$ . Увеличение концентрации ионов натрия в плазме обусловлено также выделением их из клеток, костной ткани (превращение двуосновного фосфата в одноосновной) и усиленной реабсорбцией в канальцах почек. Гипернатриемия влечет за собой повышение осмоляльности плазмы крови (если нет сопутствующей гипергидратации) и выход воды из клеток (эритроциты сморщиваются). Полностью заменить функцию легких метаболическая компенсация не может и эффективна только при умеренных нарушениях вентиляции и хронической гиперкапнии.

Если компенсаторные реакции при дыхательном ацидозе недостаточны, то развиваются различные *патологические явления*:

- гиперкапния приводит к расширению сосудов головного мозга, усилению образования ликвора, повышению внутричерепного давления (гиперкапническая энцефалопатия);

- спазм периферических артериол сопровождается повышением артериального давления, уменьшением фильтрации мочи в почечных клубочках, повышением давления в малом кругу кровообращения, нарушением микроциркуляции;

- возможно повышение температуры тела из-за уменьшения теплоотдачи;

- сердечная деятельность сначала усиливается от прямого действия  $CO_2$  на миокард, а затем ухудшается как в результате перегрузки правого сердца высоким давлением в легочной артерии, так и в результате повреждения миокардиоцитов (ишемия, дисбаланс натрия и калия); минутный объем сердца уменьшается, частота сердечных сокращений увеличивается; при тяжелом ацидозе возникает аритмия с тенденцией к брадикардии;

- артериальное давление резко падает вследствие сердечной декомпенсации;

- происходит спазм гладкой мускулатуры бронхиол и гиперсекреция слизи, что ухудшает бронхиальную проходимость и усугубляет дыхательную недостаточность;
- уменьшается сродство гемоглобина к кислороду, кривая диссоциации гемоглобина смещается вправо, что в какой-то степени компенсирует гипоксию, так как облегчается диссоциация оксигемоглобина в тканях;
- повышается активность симпатoadреналовой системы, в крови увеличивается содержание катехоламинов, усиливающих спазм периферических сосудов.

В результате недостаточности дыхания, вторичных нарушений центрального и периферического кровообращения развивается гипоксия смешанного типа (дыхательная и циркуляторная), которая сопровождается накоплением недоокисленных продуктов, то есть избыточным образованием водородных ионов, а это означает, что метаболический алкалоз, компенсировавший вначале гиперкапнию, сменяется метаболическим ацидозом. Развиваются односторонние сдвиги КОС — респираторный и метаболический ацидоз.

При выраженном ацидозе возникают **характерные клинические проявления**: одышка, адинамия, головная боль, анорексия; бледность кожи и слизистых оболочек, акроцианоз; кожа холодная и влажная, при тяжелом ацидозе становится «мраморной», резко выражен симптом «белого пятна» (результат сочетания резкого спазма артериол и паралича капилляров и вен); олигурия, повышение температуры тела; сначала повышение, а затем падение артериального давления; беспокойство, раздражительность, галлюцинации, переходящие в психоз; возбуждение, сменяющееся в стадии декомпенсации арефлексией, потерей сознания.

**Принципы коррекции:** единственным мероприятием при дыхательном ацидозе является восстановление функции дыхания (устранение причины, искусственная вентиляция, бронходилататоры, отхаркивающие и т. п.). Дополнительно применяется оксигенотерапия и другие симптоматические средства.

### Ацидоз метаболический

**Этиология.** Это самая тяжелая и наиболее часто встречающаяся форма нарушения КОС. Причинами метаболического ацидоза могут быть: гипоксия (особенно циркуляторная), сахарный диабет, голодание, лихорадка, почечная недостаточность, длительный понос, обширные воспалительные процессы (перитонит), отравления, передозировка кальция хлорида, аммония хлорида и др.

**ОЗП: истощение  $\text{HCO}_3^-$  происходит забуферивание протонами  $\downarrow\text{AB}$ ,  $\downarrow\text{SB}$ ,  $\downarrow\text{BB}$ ,  $\downarrow\text{BE}$ .**

При некомпенсированном ацидозе рН крови снижается в результате имеющегося дефицита  $\text{HCO}_3^-$  менее 22 ммоль/л (BE — меньше 2,0 ммоль/л, AB, BB, SB — ниже нормы), а  $\text{pCO}_2$  — остается нормальным. Если же метаболический ацидоз компенсируется гипервентиляцией легких и усиленным выведением из организма  $\text{CO}_2$ , то напряжение  $\text{CO}_2$  в крови снижается менее 35 мм рт. ст. (гипокапния), а рН приближается к норме, несмотря на сохраняющийся дефицит бикарбонатов. В этом случае говорят о том, что метаболический ацидоз

компенсируется дыхательным алкалозом. При этом возникает очень характерный симптом — глубокое шумное дыхание Куссмауля, обусловленное чрезмерным раздражением дыхательного центра ионами водорода.

К компенсации ацидоза подключаются почки и печень. Активируется ацидо- и аммиогенез в почечных канальцах (если метаболический ацидоз не является следствием почечной недостаточности), а с другой стороны, усиливается реабсорбция бикарбоната в почках и выделение его печенью. При низкой концентрации в крови  $\text{HCO}_3^-$  из эритроцитов в плазму поступают ионы  $\text{Cl}^-$  и выводятся с мочой в виде аммония хлорида. Если процесс аммиогенеза в почках не нарушен, то концентрация ионов  $\text{Cl}^-$  в плазме остается нормальной, а для сохранения электронейтральности пропорционально увеличивается содержание остаточных анионов.

Концентрация ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме, как правило, увеличивается вследствие вытеснения их из клеток ионами водорода. (Следует помнить, что при диабетической коме под влиянием инсулинотерапии гиперкалиемия довольно быстро сменяется гипокалиемией, так как  $\text{K}^+$  будет активно перемещаться в клетки.) Белки, связывая  $\text{H}^+$ -ионы, освобождают в плазму ионы калия и натрия. Повышение осмотического давления плазмы за счет гипернатриемии способствует перемещению воды из клеток и развитию гиперосмоляльного синдрома. Следует, однако, отметить, что концентрация в крови и общее количество в организме ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора и других в конечном итоге зависит от характера основного заболевания; количества внеклеточной воды в организме (гипер- или гиповолемиа); наличия неукротимой рвоты или профузного поноса, сопровождающихся потерей электролитов; функционального состояния почек, печени и других органов. Поэтому в каждом конкретном случае врач держит под постоянным контролем содержание в крови вышеназванных ионов и коррекцию проводит строго индивидуально.

**При метаболическом ацидозе возникают следующие патологические изменения:**

— сосуды, как правило, расширяются при умеренном снижении рН и сужаются при выраженном ацидозе;

— в случае развития гипервентиляции наблюдается снижение  $\text{pCO}_2$ , гипокапния снижает возбудимость дыхательного центра, развивается периодическое дыхание. На фоне выраженной гипокапнии наблюдается сужение мозговых сосудов и ишемия мозга;

— при уменьшении сосудистого тонуса артериальное и венозное давление снижается, уменьшается венозный возврат крови к сердцу, в результате чего уменьшается ударный и минутный объем сердца. Если же преобладает спазм периферических сосудов, то возникают изменения, описанные в разделе «Респираторный ацидоз»;

— изменяется чувствительность миокардиоцитов к ионам кальция и адреналину, что сопровождается снижением сократительной способности миокарда;

— гиперкалиемия более 5,2 ммоль/л влечет за собой нарушение нервно-мышечной возбудимости и проводимости и обуславливает такие симптомы, как повышение тонуса поперечно-полосатой мускулатуры, рвоту, понос,

психические расстройства, нарушение чувствительности, брадиаритмию, экстрасистолию. При повышении концентрации  $K^+$  в плазме выше 7,5 ммоль/л возможно развитие мерцания желудочков сердца и остановка его в диастоле, а также паралич скелетной мускулатуры;

— гиперкальциемия сопровождается развитием остеодистрофии и остеопороза в случае хронического течения процесса;

— усиливается агрегация тромбоцитов, возникающие микротромбы еще больше нарушают микроциркуляцию, усугубляя гипоксию, нарушения метаболизма и ацидоз;

— в результате нарушения деятельности сердца, периферического кровообращения вторично нарушается функция почек, печени, центральной нервной системы. В тяжелых случаях развивается кома, может наступить остановка дыхания, блокирование многих важнейших ферментов;

— при чрезмерном снижении рН (менее 6,8) разрушаются лизосомы и клетки подвергаются аутолизу под влиянием лизосомальных ферментов.

Клинические проявления метаболического ацидоза мало чем отличаются от симптомов дыхательного ацидоза, поэтому для правильной оценки сдвига КОС следует ориентироваться на объективные показатели и патогенез основного заболевания, вызвавшего нарушения.

В последнее время все случаи метаболического ацидоза в клинике принято условно разделять на две группы по величине анионной разницы (АР).

**Высокие значения АР** — больше 12 мэкв/л — указывают на ацидоз, вызванный повышением содержания органических кислот (молочной, кетокислот). *К метаболическому ацидозу с высокой анионной разницей* относятся лактат-ацидоз, кетоацидоз, ацидоз при почечной недостаточности и отравлении салицилатами, метанолом, этиленгликолем, ацидоз при усиленном всасывании органических кислот из просвета кишечника. В случае отдачи в плазму крови  $H^+$ -ионов в количестве 1 мэкв/л связанными кислотами (например, молочной кислотой), содержание бикарбоната в ней снижается на 1 мэкв/л, а АР будет, соответственно, возрастать на аналогичную величину.

Нормальная величина АР свидетельствует об ацидозе, возникшем в результате истощения бикарбонатного буфера из-за усиленного выведения  $HCO_3^-$  из организма (например, при диарее).

*Виды метаболического ацидоза без увеличения АР:* ацидоз при диарее, почечной недостаточности средней тяжести; при введении жидкостей, содержащих большое количество хлоридов; при компенсации респираторного алкалоза; почечный канальцевый ацидоз. При потере бикарбоната с мочой или калом компенсаторное повышение концентрации хлоридов в плазме крови поддерживает баланс анионов и АР не изменяется.

**Молочно-кислый ацидоз (лактат-ацидоз).** Молочная кислота, конечный продукт анаэробного гликолиза и гликогенолиза, вырабатывается в организме в количестве 1 мэкв/(кг.ч) (в норме при мышечном покое). Нормальный уровень лактата в сыворотке крови составляет 2 мэкв/л и менее, но при больших физических нагрузках содержание молочной кислоты в крови может достигать 4 мэкв/л. Большая часть лактата метаболизируется печенью (субстрат глюконеогенеза) и поглощается сердечной мышцей, где используется как энергетический материал. Печень способна переработать в 10 раз больше лактата,

чем его образуется в норме. Причинами развития лактат-ацидоза могут быть кардиогенный шок, сепсис, полиорганная недостаточность, кислородное голодание, введение адреналина или натрия нитропруссиды, инфаркт кишечника, большие судорожные припадки, дефицит тиамина, D-лактат-ацидоз. С меньшей вероятностью лактат-ацидоз может развиваться при гипоксемии, анемии и заболеваниях печени.

Гиперлактацидемия при шоке (особенно кардиогенном и септическом) возникает из-за интенсивного образования молочной кислоты и снижения способности печени к ее переработке, то есть способности превращать лактат в глюкозу и гликоген. Накопление в крови молочной кислоты при любом виде шока считается плохим прогностическим признаком. Как правило, лактат-ацидоз при заболеваниях печени развивается только при нарушениях печеночного кровообращения.

Дефицит тиамина (витамина В1) приводит к блокированию превращения пирувата в ацетилированную форму кофермента (ацетил-КоА) и направляет метаболизм пирувиноградной кислоты по пути образования лактата.

Адреналин ускоряет распад гликогена в скелетных мышцах и усиливает выработку лактата. Кроме того, из-за констрикции мелких артерий и артериол нарушается периферическое кровообращение и усиливается анаэробный гликолиз в тканях. Натрия нитропруссид быстро метаболизируется, вызывая высвобождение цианидов, способных нарушать процессы окислительного фосфорилирования (они ингибируют клеточное дыхание, оказывая токсическое действие на цитохромоксидазу). Способность цианидов вызывать лактат-ацидоз выявлена относительно недавно.

**Лактат-ацидоз можно заподозрить при любой форме метаболического ацидоза, сопровождающейся повышением АР (особенно более 30 мэкв/л).**

**Кетоацидоз.** Кетоновые тела — группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами обмена жиров, белков и углеводов. Кетогенез происходит главным образом в печени (конденсация под действием тиолазы двух молекул ацетил-КоА, образованного при  $\beta$ -окислении высших жирных кислот или окислительном декарбоксилировании пирувата). Кетоновые тела используются организмом в качестве источника энергии при ограниченном питании (их энергетическая ценность выше, чем у углеводов). Основные кетоновые тела — это ацетон, ацетоуксусная (АУК) и  $\beta$ -оксимасляная (БОМК) кислоты. При диабетическом кетоацидозе в крови больных увеличивается содержание всех кетоновых тел, при алкогольном — главным образом БОМК, что стандартными методами определения кетоновых тел не выявляется.

В отличие от высокой АР при лактат-ацидозе (часто более 30 мэкв/л), АР при кетоацидозе повышена незначительно (15—20 мэкв/л) или даже остается нормальной. **АР значительно ниже у больных с нормальной функцией почек, так как кетоновые тела выводятся с мочой, а хлориды реабсорбируются в почечных канальцах для поддержания электронейтральности среды.** Типичными проявлениями диабетического кетоацидоза являются высокая гипергликемия, гиперкетонемия и кетонурия, увеличение АР, гипогидратация (дефицит жидкости может достигать 10% от массы тела). Однако встречаются атипичные случаи диабета: кетоацидоз при уровне сахара в крови менее 19,4 ммоль/л, кетоацидоз с нормальной АР, сдвиг рН в щелочную сторону.

Лечение диабетического кетоацидоза включает:

1) устранение дефицита жидкости с помощью изотонического раствора натрия хлорида или 5%-ного раствора альбумина (последний предпочтительнее, так как лучше удерживает воду в сосудах, способствует быстрому восстановлению ОЦК, препятствует развитию отека мозга или легких);

2) введение инсулина;

3) восстановление нормального содержания калия в крови, который у больных может быть как повышенным, так и пониженным (иногда и нормальным).

Следует заметить, что больные с диабетическим кетоацидозом часто переносят падение рН ниже 7,2 без всяких серьезных последствий (даже при рН ниже 7,0 не развивается коллапс). **Натрия гидрокарбонат в данном случае не эффективен и даже может усилить образование кетоновых тел.** Конечной целью лечебных мероприятий является нормализация содержания  $\text{HCO}_3^-$  в сыворотке крови.

**Алкогольный кетоацидоз** (в отличие от вызванного этиловым спиртом лактат-ацидоза на фоне неумеренного пьянства) обычно развивается через 1—3 дня после чрезмерного потребления спиртных напитков на фоне небольшой концентрации этанола в крови. Его развитию способствуют частичное голодание, сопровождающееся усилением кетогенеза; усиленное образование  $\text{НАД}\cdot\text{Н}$  в печени в процессе окисления этанола до ацетальдегида ( $\text{НАД}\cdot\text{Н}$  превращает ацетат в БОМК). Из-за того что в крови увеличивается БОМК (бета-оксимасляная кислота), а не АУК (ацетоуксусная кислота), диагностика алкогольного кетоацидоза затруднена. Величина анионной разницы при этом значительно варьирует. Этот вид нарушения КОС обычно поддается коррекции в течение 24 ч путем внутривенного вливания 5%-ного раствора глюкозы, приготовленного на изотоническом растворе натрия хлорида. Необходимость введения натрия гидрокарбоната обычно отсутствует.

**Гиперхлоремический ацидоз (ацидоз без роста AP).** Многие из причин гиперхлоремического ацидоза очевидны: например, инфузия кислого раствора, содержащего ионы  $\text{Cl}^-$  (соляной кислоты, хлорида аммония, хлорида аргинина); потеря бикарбоната желудочно-кишечным трактом (тяжелая диарея, свищ тонкого кишечника, фистула поджелудочной железы); значительное снижение бикарбоната в крови при компенсации хронического дыхательного алкалоза; внезапное увеличение объема внеклеточной жидкости; уменьшение секреции кислот и реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  почками на фоне гипоальдостеронизма или при почечном канальцевом ацидозе.

При гиперхлоремическом ацидозе накапливается  $\text{HCl}$ , и каждое снижение концентрации  $\text{HCO}_3^-$  уравнивается повышением концентрации  $\text{Cl}^-$ ; поэтому разность анионов остается нормальной (в отличие от ацидоза с ростом AP, когда вместо  $\text{HCl}$  накапливается другая кислота — лактат, кетокислота, сульфат — и  $\text{HCO}_3^-$  замещает другая кислота — лактат; кетокислота, сульфат и  $\text{HCO}_3^-$  замещаются иным анионом ( $\text{A}^-$ ), который обычными способами не измеряется). У большинства больных с таким ацидозом развивается гиперкалиемия.

Коррекция гиперхлоремического ацидоза осуществляется введением натрия гидрокарбоната или трисамина. Трисамин связывает большое количество  $\text{H}^+$ -ионов и выводит их с мочой (его применяют только при нормальной функции почек), кроме того, он способствует увеличению  $\text{HCO}_3^-$  в крови. Проводят также мероприятия, направленные на нормализацию гемодинамики и



газообмена, улучшение микроциркуляции и обменных процессов в организме, коррекцию электролитного дисбаланса, а главное — на устранение причины, вызвавшей сдвиг кислотно-основного баланса (КОБ).

### Алкалоз респираторный

**Этиология.** Респираторный алкалоз возникает вследствие избыточного выведения  $\text{CO}_2$  из организма при гипервентиляции легких. Наиболее частые причины его развития: неправильно проводимая искусственная вентиляция легких, невротическая одышка, поражение ЦНС (травма, энцефалит, инсульт, опухоль и др.), анемия, горная и высотная болезнь, перевозбуждение дыхательного центра после применения лекарственных препаратов (центральных аналептиков, катехоламинов, эстрогенов и др.), сепсис, тиреотоксикоз, перитонит и др.

**ОЗП:** ↓  $\text{pCO}_2$  — причина (первично). Для некомпенсированного дыхательного алкалоза характерно снижение  $\text{pCO}_2$  менее 35 мм рт. ст. (гипокапния) и увеличение pH, содержание  $\text{HCO}_3^-$  и других метаболических компонентов КОС (BE, VB и SB) — в пределах нормы.

Метаболическая компенсация респираторного алкалоза сводится к уменьшению щелочных резервов крови (BE смещается в сторону дефицита оснований, VB, AB, SB — меньше нормы) и накоплению  $\text{H}^+$ -ионов, что нормализует pH на фоне дефицита углекислоты. **Респираторный алкалоз компенсируется метаболическим ацидозом.** При этом в почках уменьшается секреция водородных ионов в канальцах и усиливается выведение  $\text{HCO}_3^-$  (реакция мочи щелочная). В среднем  $\text{HCO}_3^-$  плазмы падает на 0,4 ммоль/л при снижении  $\text{pCO}_2$  на каждый 1 мм рт. ст. Уменьшение в плазме анионов  $\text{HCO}_3^-$  вызывает выход ионов хлора из эритроцитов (хлоридный сдвиг) и гиперхлоремию. Ионы водорода высвобождаются из клеток в обмен на ионы калия, из белков и костной ткани в обмен на ионы натрия и кальция. Развивается гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия. Осмоляльность плазмы уменьшается, вода перемещается в клетки (гипоосмоляльный синдром).

Если при ацидозе (кроме метаболического ацидоза с ростом AP) всегда существует угроза развития гиперкалиемии, то при алкалозе — гипокалиемии. Установлена закономерность: если  $\text{pCO}_2$  в крови снижается на 10 мм рт. ст., то концентрация калия уменьшается на 0,5 ммоль/л; если pH крови увеличивается на 0,1 ед., то концентрация ионов калия в плазме уменьшается на 0,4 ммоль/л.

**В патогенезе респираторного алкалоза можно выделить характерные патологические изменения:**

— при значительном снижении  $\text{CO}_2$  в крови церебральные сосуды сужаются (развивается гипоксия мозга), а сосуды системного кровообращения расширяются, что влечет за собой уменьшение артериального и венозного давления, депонирование крови в расширенных сосудах и уменьшение ОЦК, уменьшение венозного возврата крови к сердцу, уменьшение ударного и минутного объема сердца, снижение кровотока в тканях, что постепенно ведет к развитию гипоксии и метаболическому ацидозу;

— кривая диссоциации Hb смещается влево (эффект Бора), сродство Hb к кислороду повышается и оксигенация тканей затрудняется на фоне увеличения потребности клеток в кислороде; из тканей плохо выводится  $\text{CO}_2$ ;



— нарушается углеводный обмен, усиливается образование лактата и кетоновых тел; при снижении  $p\text{CO}_2$  менее 20 мм рт. ст. происходит торможение гликолиза и необратимые повреждения клеток;

— гипокалиемия менее 3,8 ммоль/л обуславливает развитие таких симптомов, как адинамия, мышечная слабость (доходящая до параличей), парез кишечника, судороги, нарушения сердечного ритма; при уменьшении концентрации калия менее 2,0 ммоль/л возможна остановка сердца в систоле в результате гиперполяризации мембран, остановка дыхания; дефицит ионов калия в крови приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости, головокружению, пароксизмальной тахикардии, выраженным тоническим судорогам.

**Принципы коррекции:** восстановление нормального дыхания, вдыхание карбогена, противосудорожная терапия, нормализация водно-электролитного баланса.

### Алкалоз метаболический

Метаболический алкалоз характеризуется повышением  $\text{HCO}_3^-$  более 25 ммоль/л и снижением  $\text{H}^+$  и  $\text{Cl}^-$  во внеклеточной жидкости. В основе этих нарушений лежит или потеря  $\text{H}^+$ , или нагрузка экзогенным  $\text{HCO}_3^-$ .

**Этиология.** Метаболический алкалоз развивается при потере хлоридов и летучих кислот вследствие частой или неукротимой рвоты (при кишечной непроходимости, пищевой токсикоинфекции и т.п.), частых промываниях желудка, непрерывном зондировании желудка; при выраженной первичной гипокалиемии (стероидная терапия, альдостеронизм, печеночная недостаточность, длительный прием мочегонных препаратов, инсулинотерапия). Мочегонные средства могут вызвать алкалоз, опосредованный потерей электролитов и жидкости (хлориды выводятся с мочой пропорционально выделению натрия, для сохранения электронейтральности ионы хлора замещаются анионами бикарбоната, возросшая реабсорбция бикарбоната поддерживает алкалоз). Истощение запасов калия на фоне усиленной реабсорбции натрия поддерживает алкалоз путем стимулирования секреции  $\text{H}^+$  в дистальных канальцах. Магний под влиянием диуретиков тоже выводится с мочой, и его дефицит способствует потере катионов калия и развитию алкалоза. Причиной метаболического алкалоза может быть введение в организм избыточного количества натрия гидрокарбоната (при лечении метаболического ацидоза с высокой АР), массивные гемотрансфузии, а также молочно-щелочной синдром. Метаболический алкалоз может быть вызван уменьшением объема внеклеточной жидкости. Во-первых, потеря свободной воды приводит к концентрированию бикарбоната и повышению  $\text{HCO}_3^-$  в сыворотке крови. Во-вторых, уменьшение ОЦК стимулирует высвобождение альдостерона, который усиливает секрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  в дистальных почечных канальцах, то есть выведение их с мочой.

**ОЗП:**  $\uparrow \text{HCO}_3^-$  и гипокалиемия. Первично повышались АВ, СВ, ВВ, ВЕ.

**Компенсация метаболического алкалоза** дыхательным ацидозом, как правило, не может быть длительной, так как в ответ на задержку  $\text{CO}_2$  тут же развивается гипервентиляция и напряжение углекислоты нормализуется. Показатели некомпенсированного метаболического алкалоза: ВЕ — больше +2,0 ммоль/л (избыток оснований);  $\text{HCO}_3^-$ , ВВ, СВ — выше нормы, рН — более 7,45,  $p\text{CO}_2$  — в пределах.

**Компенсаторные изменения** направлены на выведение и связывание избытка оснований и на задержку и освобождение от связей ионов водорода. Воз-

никает ионный дисбаланс, аналогичный таковому при респираторном алкалозе: в плазме крови снижается концентрация  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ . Содержание натрия в плазме сначала уменьшается, возникает гипоосмоляльный синдром с гиповолемией, затем под влиянием альдостерона в канальцах почек усиливается реабсорбция натрия и потеря с мочой калия. Если при этом чувствительность канальцевого эпителия к АДГ не уменьшается, что бывает при выраженной гипокалиемии, то повышается реабсорбция воды. На фоне выраженной гипокалиемии ионы водорода усиленно выводятся с мочой и перемещаются в клетки вместе с ионами натрия, что может привести к сложным нарушениям КОС — внутриклеточному ацидозу и отеку на фоне внеклеточного алкалоза. Гипохлоремия может сопровождаться азотемией, так как уменьшается выделение с мочой аммония хлорида. Истощение запасов хлоридов ограничивает экскрецию бикарбоната почками путем усиления реабсорбции и угнетения его секреции в почечных канальцах, при этом алкалоз как бы поддерживает сам себя.

**Принципы коррекции:** возмещение дефицита ионов водорода, удаление избытка бикарбоната; коррекция гипохлоремии, гипокалиемии; применение антагонистов альдостерона; симптоматическая терапия. Причины метаболического алкалоза в результате потери  $H^+$  могут быть дифференцированы в зависимости от того, сопровождается ли алкалоз истощением запасов  $Cl^-$  во внеклеточном пространстве или вызывается первичной гипохлоремией. **Хлоридзависимый метаболический алкалоз** (концентрация в моче  $Cl^- < 10$  ммоль/л) сочетается с гиповолемией (на фоне гипогидратации) и развивается после приема диуретиков, в период восстановления после дыхательного ацидоза, кетоацидоза или лактатацидоза. Он корректируется после введения больному  $NaCl$  или  $KCl$ . Хлористоводородную кислоту ( $HCl$ ) обычно вводят лишь в тяжелых случаях алкалоза ( $pH > 7,5$ ), когда восполнение потерь жидкостей и ионов  $K^+$  не дает эффекта.

При алкалозе, не связанном с первичной гипохлоремией (концентрация в моче  $Cl^- > 20$  ммоль/л), пациент не реагирует на введение хлоридов. **Хлориднезависимый алкалоз** сочетается с гиперволемией (на фоне гипергидратации). Он наблюдается при первичном альдостеронизме, чрезмерной активации РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), при синдроме Кушинга и стероидной терапии. Хороший лечебный эффект при этом дает восполнение дефицита калия и применение антагонистов альдостерона, например спиронолактонов, блокирующих рецепторы альдостерона в почках, или блокаторов АПФ.

В редких случаях для коррекции метаболического алкалоза (при достаточном объеме внеклеточной жидкости в организме) используют ингибитор карбоангидразы — диакарб, который подавляет реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах почек. Однако на фоне его применения трудно устранить потерю хлоридов и дефицит калия.

### Смешанные нарушения КОС

**Смешанный метаболический ацидоз и дыхательный ацидоз** (сочетание дефицита бикарбоната и гиперкапнии) могут снижать  $pH$  до очень низкого и опасного уровня. Это наблюдается у больных с остановкой сердца и дыхания, при сочетании недостаточности дыхания и кровообращения.

**Смешанный метаболический алкалоз и дыхательный алкалоз** (сочетание избытка бикарбоната и гипокапнии) часто наблюдается при токсикозах первой половины беременности у женщин, страдающих тошнотой и частой рвотой.

**Смешанный метаболический алкалоз и дыхательный ацидоз** (более выраженный дефицит бикарбоната, чем того требует компенсация дыхательного ацидоза) может развиваться у больного с гиповентиляцией легких (например, при обструктивном заболевании) при назначении ему кортикостероидов или диуретиков, вызывающих хлоридзависимый метаболический алкалоз. В этих условиях задержка  $\text{CO}_2$  может стать более выраженной для компенсации метаболического алкалоза.

**Смешанный метаболический ацидоз и дыхательный алкалоз** наблюдаются довольно часто у больных в критических состояниях, что указывает на плохой прогноз. Такая комбинация может наблюдаться при печеночной недостаточности, а также когда к первичному дыхательному алкалозу присоединяется метаболический ацидоз в результате сепсиса и лактат-ацидоза или алкогольного кетоацидоза.

**Смешанный метаболический ацидоз и метаболический алкалоз** явно противоположны друг другу, и их диагностика может быть трудной. Такая ситуация может возникнуть у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом при развитии кетоацидотической комы, которой предшествовала многократная рвота. Рвота вызывает хлоридзависимый алкалоз с уменьшением объема внеклеточной жидкости, а гиперкетонемия — ацидоз с высоким дефицитом анионов. При таком сочетании могут наблюдаться относительно нормальные величины pH, и диагностика нарушения КОБ требует особой квалификации врача. Еще труднее диагностировать нарушение КОС у больных с тяжелым гастроэнтеритом, который сопровождается как рвотой, так и поносом, что вызывает, соответственно, алкалоз и ацидоз с нормальным значением анионной разницы.

Может встречаться и тройной вариант нарушения КОС — комбинация метаболического ацидоза, метаболического алкалоза и нарушений дыхания.

### Ситуационные задачи

#### Задача 1

Данные лабораторного исследования пациента:

Тест	Значение
pH	7,13
pCO <sub>2</sub>	27 мм рт. ст.
pO <sub>2</sub>	75 мм рт. ст.
Na <sup>+</sup>	126 мм рт. ст.
K <sup>+</sup>	4,1 ммоль/л
Ca <sup>2+</sup>	0,33 ммоль/л
Glu	16,9 ммоль/л
Lac	9,0 ммоль/л
Hct	51%
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	9,0 ммоль/л
BE <sub>ecf</sub>	-20,2 ммоль/л
BE(B)	-18,7 ммоль/л
SO <sub>2</sub> c	89%
THbc	158 г/л

Алгоритм решения задачи:

1. Величина pH свидетельствует о наличии у больного декомпенсированного ацидоза.

2. Нужно решить, какой тип ацидоза — метаболический или газовый. Сначала определяем — больной дышит сам или подключен к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Уровень  $pO_2$  свидетельствует о том, что больной дышит сам (если был бы подключен, уровень кислорода превышал бы 100 мм рт. ст., хотя при неправильном подборе частоты ИВЛ может быть низкий уровень  $pO_2$ ).

3. Анализируем  $pCO_2$  и  $pO_2$ . Уровень  $pCO_2$  ниже нормы свидетельствует о гипервентиляции (протоны возбуждают ДЦ), развивающейся при метаболическом ацидозе в качестве компенсаторной реакции, если больной не подключен к аппарату ИВЛ. Если бы  $pCO_2$  превышал норму, тогда бы можно подумать о газовом ацидозе.

4. Далее необходимо подтвердить нашу гипотезу о развитии метаболического ацидоза. В пользу метаболического ацидоза свидетельствуют повышенный уровень лактата, резкое снижение бикарбоната и дефицит ВЕ в результате расщепления бикарбонатов на нейтрализацию  $H^+$ .

5. Необходимо обратить внимание на пониженную сатурацию —  $SO_2c$ . Понижение сатурации можно объяснить нарушением транспорта  $O_2$  в ткани вследствие гемоконцентрации (Hct — 51%; THbc — 158 г/л). Гемодилюция может нормализовать газовые параметры.

6. Высокий уровень лактата свидетельствует о длительном периоде активации анаэробного гликолиза либо в условиях гипоксии, либо развитие лактоацидоза на фоне сахарного диабета (уровень глюкозы 16,9 ммоль/л).

## Задача 2

Данные лабораторного исследования пациента:

Тест	Значение
pH	7,64
$pCO_2$	27 мм рт. ст.
$pO_2$	91 мм рт. ст.
$Na^+$	156 ммоль/л
$K^+$	2,2 ммоль/л
$Ca^{2+}$	0,79 ммоль/л
Glu	14,0 ммоль/л
Lac	2,9 ммоль/л
Hct	23%
$HCO_3^-$	29,1 ммоль/л
BE <sub>ecf</sub>	8,2 ммоль/л
BE(B)	7,7 ммоль/л
$SO_2c$	98%
THbc	71 г/л

Алгоритм решения задачи:

1. Величина pH свидетельствует о развитии у больного декомпенсированного алкалоза.

2. Нужно решить, какой тип алкалоза — метаболический или газовый. Сначала определяем — больной дышит сам или подключен к аппарату ИВЛ. Уровень  $pO_2$  свидетельствует о том, что больной дышит сам (если был бы подключен к аппарату, уровень кислорода превышал бы 100 мм рт. ст.).

3. Анализируем  $pCO_2$  и  $pO_2$ . Уровень  $pCO_2$  ниже нормы, что свидетельствует о гипервентиляции, которая может вызвать развитие газового алкалоза.

4. Далее необходимо подтвердить нашу гипотезу. Как должен меняться уровень бикарбоната при газовом ацидозе? Одним из механизмов компенсации газового алкалоза является выведение бикарбоната почками, то есть его уровень должен снижаться. У данного пациента мы видим повышение бикарбоната и BE (избыток бикарбонатов), что свидетельствует о развитии алкалоза смешанного генеза — газового и метаболического.

### Задача 3

Данные лабораторного исследования пациента:

Тест	Значение
pH	7,43
$pCO_2$	26 мм рт. ст.
$pO_2$	97 мм рт. ст.
$Na^+$	150 ммоль/л
$K^+$	2,4 ммоль/л
$Ca^{2+}$	0,72 ммоль/л
Glu	9,7 ммоль/л
Lac	1,4 ммоль/л
Hct	21%
$HCO_3^-$	17,3 ммоль/л
BE <sub>ecf</sub>	-7,0 ммоль/л
BE(B)	-6,4 ммоль/л
$SO_2c$	98%
THbc	65 г/л

Алгоритм решения задачи:

1. Величина pH соответствует норме, но ближе к верхней референсной границе, что позволяет предположить о развитии у больного компенсированного алкалоза.

2. Нужно решить, какой тип алкалоза — метаболический или газовый. Первоначально определяем — больной дышит сам или он подключен к аппарату ИВЛ. Уровень  $pO_2$  свидетельствует о том, что больной дышит сам (предположительно, так как уровень кислорода не превышает 100 мм рт. ст.).

3. Анализируем  $pCO_2$  и  $pO_2$ . Уровень  $pCO_2$  ниже нормы, что свидетельствует о гипервентиляции, которая может вызвать развитие газового алкалоза.

4. Далее необходимо подтвердить нашу гипотезу. Как должен меняться уровень бикарбоната при газовом ацидозе? Одним из механизмов компенсации газового алкалоза является выведение бикарбоната почками, то есть его уровень должен снижаться. У данного пациента мы видим снижение бикарбоната и ВЕ, что свидетельствует о развитии газового алкалоза.

### **Список рекомендуемой литературы**

1. *Патофизиология* : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; 5-е изд., перераб. и доп. М., 2022.

2. *Патофизиология* водно-электролитного обмена и кислотноосновного состояния : метод. разраб. для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультета / под ред. проф. Г.В. Порядина. М., 2013.

## Об авторах

**Кириенкова Елена Витальевна**, д-р мед. наук, доц., проф. кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», ст. науч. сотр. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта.

E-mail: [elenamed@list.ru](mailto:elenamed@list.ru)

**Вульф Мария Александровна**, канд. биол. наук, ст. препод. кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», ст. науч. сотр. Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта.

E-mail: [mary-jean@yandex.ru](mailto:mary-jean@yandex.ru)

**Турсунов Руслан Магомедович**, канд. мед. наук, доц. кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» БФУ им. И. Канта.

E-mail: [trm06@mail.ru](mailto:trm06@mail.ru)

**Литвинова Лариса Сергеевна**, д-р мед. наук, проф. кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта.

E-mail: [larisalitvinova@yandex.ru](mailto:larisalitvinova@yandex.ru)



*Учебное издание*

**Кириенкова** Елена Витальевна  
**Вульф** Мария Александровна  
**Турсунов** Руслан Магомедович  
**Литвинова** Лариса Сергеевна

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТИПОВЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Учебно-методическое пособие

Редактор *В. Е. Москаленко*  
Компьютерная верстка *Е. В. Денисенко*

Подписано в печать 23.10.2023 г.  
Дата выхода в свет 15.11.2023 г.  
Формат 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл. печ. л. 11,5  
Тираж 300 экз. (1-й завод 100 экз.). Заказ 109

Издательство Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта  
236041, г. Калининград, ул. Невского, 14