

Оглавление

Предисловие редактора перевода	9
Предисловие к шестому изданию	10
Дополнительное чтение	11
Список сокращений	12
Глава 1. Биохимические анализы в клинической медицине	14
Введение	14
Применение биохимических анализов	14
Отбор образцов для анализов	15
Анализ проб и представление результатов	17
Источники ошибок	19
Интерпретация результатов	19
Клиническое значение лабораторных анализов	22
Клинический аудит	25
Скрининг	25
Заключение	26
Глава 2. Вода, натрий и калий	27
Введение	27
Гомеостаз воды и натрия	28
Недостаток воды и натрия	32
Избыток воды и натрия	35
Лабораторная оценка состояния водного и натриевого статуса	37
Гипонатриемия	39
Гипернатриемия	44
Гомеостаз калия	45
Обеднение организма калием и гипокалиемия	47
Избыток калия и гиперкалиемия	50
Периоперационная внутривенная терапия жидкостями	52
Заключение	53
Глава 3. Гомеостаз ионов водорода и газы крови	55
Введение	55
Клиническая и лабораторная оценка статуса ионов водорода	59
Нарушения гомеостаза ионов водорода	61
Интерпретация результатов определения кислотно-основного равновесия	71
Транспорт кислорода и его нарушения	72
Заключение	76
Глава 4. Почки	77
Введение	77
Биохимическая оценка функции почек	79
Почечные расстройства	83
Заключение	101
Глава 5. Печень	102
Введение	102

Метаболизм билирубина	103
Биохимические методы оценки функции печени	105
Заболевания печени	109
Заключение	122
Глава 6. Желудочно-кишечный тракт	124
Введение	124
Желудок	124
Поджелудочная железа	126
Тонкий кишечник	130
Расстройства функции кишечника	134
Гормоны желудочно-кишечного тракта	138
Заключение	138
Глава 7. Гипоталамус и гипофиз	140
Введение	140
Гормоны передней доли гипофиза	140
Определение гормонов передней доли гипофиза	145
Нарушения функции передней доли гипофиза	148
Гормоны задней доли гипофиза	155
Заключение	159
Глава 8. Надпочечники	160
Введение	160
Биосинтез стероидных гормонов надпочечников	162
Определение надпочечниковых стероидных гормонов	162
Заболевания коры надпочечников	163
Заболевания мозгового вещества надпочечников	175
Заключение	177
Глава 9. Щитовидная железа	179
Введение	179
Гормоны щитовидной железы	180
Тесты для оценки функции щитовидной железы	182
Заболевания щитовидной железы	188
Скрининг заболеваний щитовидной железы	193
Заключение	194
Глава 10. Половые железы	195
Введение	195
Нарушения функции мужских половых желез	197
Нарушения функции женских половых желез	200
Беременность	205
Заключение	208
Глава 11. Нарушения углеводного обмена	210
Введение	210
Определение концентрации глюкозы	213
Сахарный диабет	214
Метаболические осложнения диабета	220
Диабет при беременности	228
Глюкозурия	228
Глюкоза в спинномозговой жидкости	229
Гипогликемия	229
Гипогликемия в детском возрасте	235
Заключение	237

Глава 12. Кальций, фосфор и магний	239
Введение	239
Кость	240
Кальций плазмы	240
Гормоны, регулирующие обмен кальция	241
Гомеостаз кальция и фосфата	244
Нарушения метаболизма кальция, фосфата и магния	244
Заключение	255
Глава 13. Белки плазмы и ферменты	257
Введение	257
Определение белков плазмы	257
Специфические белки плазмы	259
Иммуноглобулины	262
Ферменты плазмы крови	268
Заключение	273
Глава 14. Липиды, липопротеины и сердечно-сосудистые заболевания	275
Введение	275
Триглицериды, холестерин и фосфолипиды	275
Классификация липопротеинов	276
Метаболизм липопротеинов	277
Нормативы и лабораторные исследования	282
Нарушения метаболизма липидов	284
Лечение больных с нарушениями метаболизма липидов	289
Недостаточность липопротеинов	291
Инфаркт миокарда	291
Сердечная недостаточность	293
Артериальная гипертензия	293
Заключение	296
Глава 15. Двигательная и нервная системы	298
Нарушения метаболизма костной ткани	298
Болезни суставов	302
Болезни мышц	309
Заболевания нервной системы	312
Психические заболевания	315
Заключение	317
Глава 16. Наследственные болезни обмена веществ	319
Введение	319
Последствия ферментативных дефектов	321
Наследственные нарушения метаболизма	322
Другие наследственные метаболические заболевания	327
Диагностика	327
Скрининг у новорожденных	327
Пренатальная диагностика	328
Анализ ДНК	330
Лечение	331
Заключение	332
Глава 17. Нарушения обмена гемопротеинов, порфиринов и железа	334
Введение	334
Гемопротеины	334
Порфирины	335
Железо	341
Заключение	345

Глава 18. Метаболические аспекты онкологических заболеваний	347
Введение	347
Паранеопластические эндокринные синдромы	347
Другие метаболические осложнения онкологических заболеваний	350
Раковая кахексия	351
Карциноидные опухоли	351
Множественная эндокринная неоплазия	353
Маркеры опухолей	354
Другие опухолевые маркеры	358
Выводы	359
Заключение	359
Глава 19. Мониторинг лекарственных средств и химические аспекты токсикологии	361
Введение	361
Мониторинг лекарственных средств	361
Мониторинг отдельных лекарственных средств	364
Отравления	368
Отравление конкретными веществами	368
Скрининг на наличие препаратов в организме	374
Заключение	375
Глава 20. Лечебное питание	377
Введение	377
Дефициты витаминов	377
Водорастворимые витамины	378
Жирорастворимые витамины	380
Витамины как лекарства	381
Микроэлементы	381
Обеспечение нутриционной поддержки	383
Ожирение	387
Заключение	388
Глава 21. Клиническая биохимия крайних возрастных групп	390
Люди старшего возраста	390
Детский возраст	393
Заключение	399
Приложение. Нормы биохимических показателей для взрослых	400
Предметный указатель	402

Введение

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

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

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

Фильтрация представляет собой пассивный процесс. Общая скорость почечной фильтрации определяется, главным образом, разницей между давлением крови в клубочковых капиллярах и гидростатическим давлением в просвете нефрона, состоянием базальной мембраны и числом клубочков.

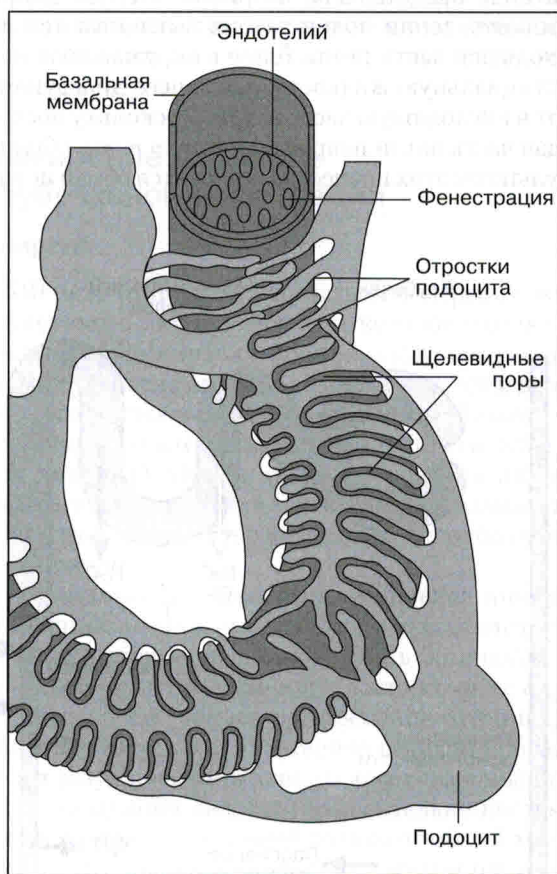


Рис. 4.1. Схематическое изображение капилляра почечного клубочка, показывающее фенестрации эндотелиальных клеток, базальную мембрану и эпителиальные клетки (подоциты) с щелевидными промежутками между отростками, образующими структуру наподобие переплетенных пальцев

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) в норме составляет примерно 120 мл/мин, что эквивалентно 170 л/сут. Однако при этом за сутки образуется только 1–2 л мочи (в зависимости от потребления жидкости); основная масса фильтрата реабсорбируется в нефроне.

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

В мозговом слое почек гиперосмоляльность, необходимая для дальнейшей реабсорбции воды, создается системой противотока ионов, которая в общем виде представлена на рис. 4.2. Ионы хлора в сопровождении ионов натрия выкачиваются из восходящей части петли Генле в окружающую интерстициальную жидкость, после чего диффундируют в нисходящую часть петли. Поскольку восходящая часть петли непроницаема для воды, общим результатом этих процессов становится обмен иона-

ми натрия и хлора между восходящей и нисходящей частью. При этом осмоляльность жидкости меняется как в нефроне, так и в окружающей интерстициальной среде. Между изотонической областью на границе коры и мозгового слоя почек и чрезвычайно гипертонической средой (примерно 1200 ммоль/л) в глубине мозгового слоя устанавливается градиент осмоляльности. Диффузия мочевины из собирающего протока в интерстиций и далее в петлю Генле также вносит важный вклад в гипертоничность мозгового слоя почек. Следует отметить, что у детей, страдающих от недоедания, способность почек концентрировать мочу нарушена, но она может быть восстановлена, если в диету добавить белок или даже просто мочевины.

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

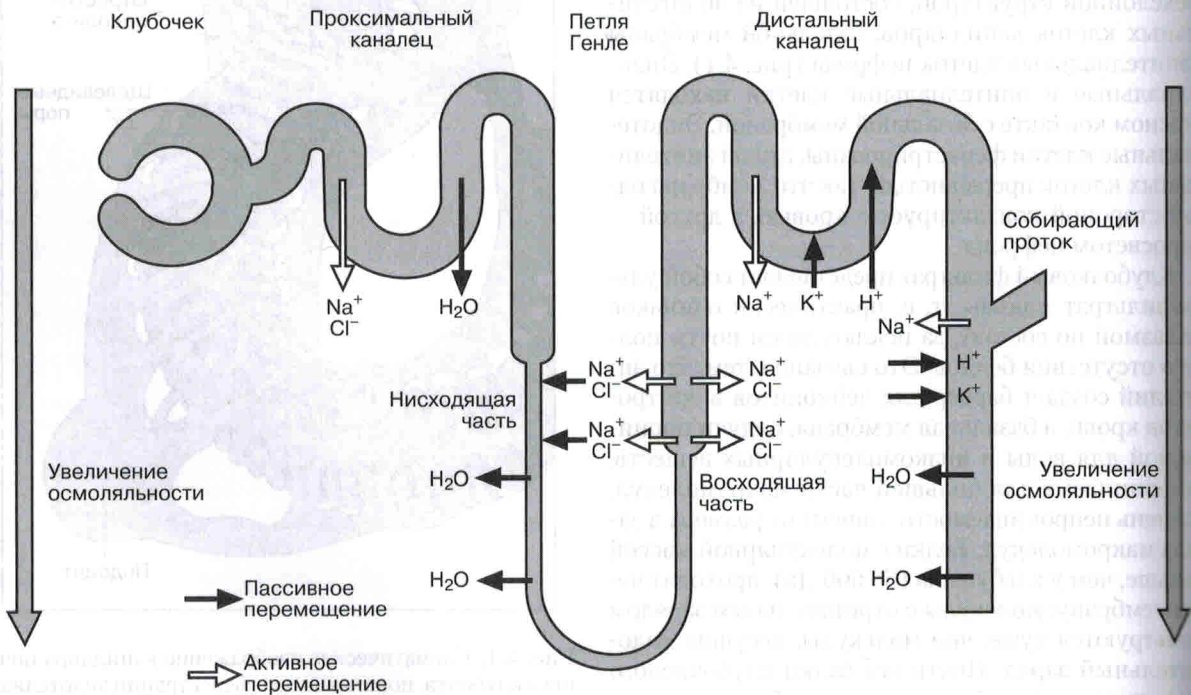


Рис. 4.2. Перемещение основных ионов, пассивное движение воды и изменения осмоляльности в нефроне. В восходящей части петли Генле ионы хлора транспортируются с помощью активных процессов, а ионы натрия сопровождают их перемещение, что сохраняет электрохимическую нейтральность

Примерно 90 % фильтрованного натрия и 80 % фильтрованной воды реабсорбируются из клубочкового фильтрата к моменту его поступления в начальную часть дистального извитого канальца. В дистальном канальце происходит дальнейшая реабсорбция натрия, контролируемая альдостероном. Таким образом генерируется электрохимический градиент, который обеспечивает секрецию ионов калия и водорода. Кроме того, в дистальном канальце секретруется аммиак, который забуферивает ионы водорода и экскретируется в виде ионов аммония.

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

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

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

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

Биохимическая оценка функции почек

Заболевания, которые сказываются на состоянии почек, могут селективно повреждать функцию клу-

бочков или канальцев, но изолированные нарушения канальцевой функции сравнительно редки. При острой и хронической почечной недостаточности происходит ослабление функции нефрона в целом, и, поскольку процесс фильтрации очень важен для образования мочи, при обследовании и лечении пациентов с заболеваниями почек неизменно требуется тестирование клубочковой функции. Главной функцией клубочков является фильтрация воды и низкомолекулярных компонентов крови с одновременным удержанием клеток и высокомолекулярных компонентов. Тесты клубочковой функции делятся на те, которые определяют скорость клубочковой фильтрации, и те, которые оценивают проницаемость.

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

Измерение скорости клубочковой фильтрации

Клиренс

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

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

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

где

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

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

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

Клиренс креатинина у взрослых в норме составляет примерно 120 мл/мин (рассчитанный на стандартную площадь поверхности тела 1,73 м²). Необходимо отметить, что формула расчета клиренса применима только для стабильного состояния, т. е. для условий, когда функция почек не изменяется быстро.

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

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

Креатинин активно секретруется почечными канальцами, поэтому клиренс креатинина превышает истинное значение СКФ. Эта разница не очень существенна, когда СКФ нормальна, но если скорость снижена (< 10 мл/мин), значительный вклад в общую экскрецию креатинина вносит его канальцевая секреция. Таким образом, СКФ, определенная по клиренсу креатинина, оказывается сильно завышенной. При очень низкой СКФ важным фактором становится разложение креатинина в кишечнике. Наконец, чтобы вычислить клиренс креатинина, требуются два измерения концентрации креатинина и одно измерение объема мочи. Каждое из этих измерений сопряжено со своей собственной неизбежной ошибкой, которая может повлиять на точность конечного результата. Даже если пациент хорошо выполняет все рекомендации и исследование проведено в идеальных условиях, коэффициент вариации измерений клиренса креатинина может достигать 10 %, а у обычных пациентов может быть в 2–3 раза выше.

Таким образом, хотя определение клиренса креатинина в лабораториях клинической химии выполняется часто, результаты этого анализа ненадежны, и поэтому данным методом не следует пользоваться при отсутствии отчетливых показаний. В действительности точное измерение СКФ требуется редко. Показания для ее определения следующие: обследование потенциальных доноров почки; обследование пациентов с минимальными нарушениями почечной функции; определение исходной дозировки потенциально токсичного лекарства, выводимого из организма через почки. В клинической практике существуют два главных альтернативных подхода к определению СКФ. При этом применяют разные (экзогенные) маркеры клиренса или оценивают СКФ по концентрации креатинина в плазме. СКФ можно определить путем оценки исчезновения из крови однократно введенного маркера (часто радиоактивного), который полностью фильтруется в клубочках и не секретирован и не подвергается реабсорбции в канальцах. Преимуществом этого подхода является отсутствие необходимости собирать у больного мочу. Подходящими веществами для этой цели являются ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), ¹²⁵I-иоталамат (при этом мониторируется уменьшение радиоактивности в плазме и иогексол — нерадиоактивное рентгеноконтрастное вещество, концентрацию которого легко измерить с помощью жидкостной хроматографии под высоким давлением. Обычно образцы крови берут через 2, 3 и 4 ч после инъекции, хотя при почечной недостаточности могут потребоваться и образцы, взятые позже. Второй подход к оценке СКФ — расчетный (pСКФ) базируется на измерении в плазме концентрации креатинина.

Креатинин плазмы

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

ки значимом. Мышечная масса имеет тенденцию к возрастному снижению, но то же самое относится и к СКФ, поэтому концентрация креатинина в плазме остается практически на постоянном уровне.

На результаты стандартных лабораторных измерений концентрации креатинина может влиять присутствие, например, билирубина и кетонов. В каждом конкретном случае лаборатория должна дать информацию о том, помешало ли это выполнению анализа. Нормальные значения для концентрации креатинина в плазме у взрослых составляют 60–120 мкмоль/л, но у конкретного человека этот показатель варьирует день ото дня в значительно меньших пределах. В соответствии с формулой для вычисления клиренса креатинина (уравнение 4.1), величина СКФ обратно пропорциональна концентрации креатинина в плазме. Следовательно, нормальное содержание креатинина в плазме обязательно означает нормальное функционирование почек, хотя повышенная концентрация обычно свидетельствует о нарушении функции почек (рис. 4.3). Более того, изменение концентрации креатинина, выходящее за пределы нормального биологического и аналитического варьирования, указывает на изменение СКФ, даже если оба результата находятся в области нормальных значений для популяции (см. «История болезни 1.2»).

Изменения концентрации креатинина в плазме могут происходить независимо от состояния почек вследствие изменений мышечной массы. Концентрация креатинина снижается в результате голода-

ния или продолжительной болезни, после хирургической операции и при лечении кортикостероидами; увеличение может произойти в результате возобновления нормального питания. Однако изменения концентрации креатинина по этим причинам редко ведут к диагностическим ошибкам.

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

Расчетная СКФ

Альтернативой рутинному измерению клиренса креатинина служит расчет клиренса на основе концентрации креатинина в сыворотке. Для этой цели созданы различные формулы, учитывающие такие факторы, как возраст (мышечная масса и, следовательно, продукция креатинина имеют тенденцию снижаться с возрастом), вес тела, пол (продукция креатинина у женщин обычно ниже, чем у мужчин с тем же весом, из-за относительно большего содержания жира) и раса. Некоторые формулы созданы на основании клинического исследования «Модификация диеты при болезнях почек» (MDRD). Формула, учитывающая 4 параметра, выглядит следующим образом:

$$pСКФ = 186,3 \times [cКр]^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203},$$

где $cКр$ — концентрации креатинина в сыворотке (мкмоль/л), а возраст дается в годах. Это формула для мужчин европеоидной расы. Для женщин полученный по этой формуле результат нужно умножить на 0,742, а для негроидов — на 1,21. (Калькулятор можно найти на сайте www.renal.org/eGFR.)

В формулу, учитывающую 6 параметров, дополнительно включены концентрации мочевины и альбумина в сыворотке. Так как в разных лабораториях содержание креатинина измеряют с помощью различных методик, для того чтобы рСКФ соответствовала эталонному методу, используют корректирующие коэффициенты. Это даст уверенность в том, что рСКФ, полученные в разных условиях, можно сравнивать. Хотя в настоящее время рекомендуется, чтобы все лаборатории Великобритании рассчитывали рСКФ с помощью формулы, учитывающей 4 параметра, нужно помнить, что она была создана на основе данных исследования пациентов с хронической почечной недостаточностью и может не подходить лицам с нормальной или почти нормальной функцией почек. В самом деле,



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

рекомендуется, чтобы значения рСКФ, превышающие 60 мл/мин, записывались в виде > 60 мл/мин и рассматривались как нормальные при отсутствии клинических и лабораторных признаков заболевания почек (например, увеличенные почки, гематурия). Кроме того, эта формула не подходит при острой почечной недостаточности, беременности, при состояниях, когда имеется тяжелое мышечное истощение, отеки, для лиц с ампутированными конечностями и для детей. Главной сферой применения формулы, учитывающей 4 параметра, является скрининг хронических заболеваний почек.

Формула Коккрофта–Гаульта охватывает более широкий ряд значений СКФ и позволяет рассчитывать клиренс креатинина и, следовательно, СКФ, хотя применяется реже и не утверждена официально для осуществления скрининга хронических заболеваний почек. Эта формула в дополнение к полу, возрасту и сывороточной концентрации креатинина учитывает вес тела:

$$\text{Расчетный клиренс (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст в годах}) \times (\text{масс тела в кг})}{\text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)} \times 0,81}$$

(для женщин умножают не на 0,81, а на 0,85)

Концентрация мочевины в плазме — менее надежный индикатор функции почечных клубочков, чем уровень креатинина.

Мочевина плазмы

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

Концентрация мочевины в плазме — менее надежный индикатор функции почечных клубочков, чем уровень креатинина. Образование мочевины возрастает при потреблении больших количеств белка, при катаболических состояниях и при всасывании аминокислот и белков после желудочно-кишечного кровотечения. И наоборот, ее образование снижено у пациентов, потребляющих малое количество белков, и, иногда, при заболеваниях печени. Концентрация мочевины в плазме увеличивается при обезвоживании организма вследствие усиленной пассивной реабсорбции в почечных канальцах, даже если почки функционируют нормально.

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

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

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

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

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

Цистатин С

Этот низкомолекулярный пептид (13 кД) образуется ядродержащими клетками. Он удаляется из плазмы путем клубочковой фильтрации, и его концентрация в плазме отражает СКФ. Однако она более вариабельна, чем концентрация креатинина. Уровень цистатина С повышен при злокачественных опухолях и при лечении кортикостероидами. Хотя цистатин считается более чувствительным индикатором при умеренном нарушении функции почек, чем креатинин, измерение его содержания в настоящее время не играет заметной роли в обследовании пациентов с подозреваемым нарушением функции почек.

Оценка состояния гломерулярного аппарата

Нарушение целостности клубочков приводит к фильтрации обычно задерживаемых почками крупных молекул и к протеинурии. Однако протеинурия мо-

Введение

Кальций является самым распространенным элементом в теле человека. Организм взрослого содержит приблизительно 25 000 ммоль (1 кг) кальция, из которых 99 % входят в состав скелета. Внеклеточная

жидкость содержит только 22,5 ммоль кальция, из которых примерно 9 ммоль находятся в плазме крови (рис. 12.1). Костная ткань не является инертной в метаболическом отношении: между ней и внеклеточной жидкостью происходит интенсивный обмен кальцием, скорость которого составляет

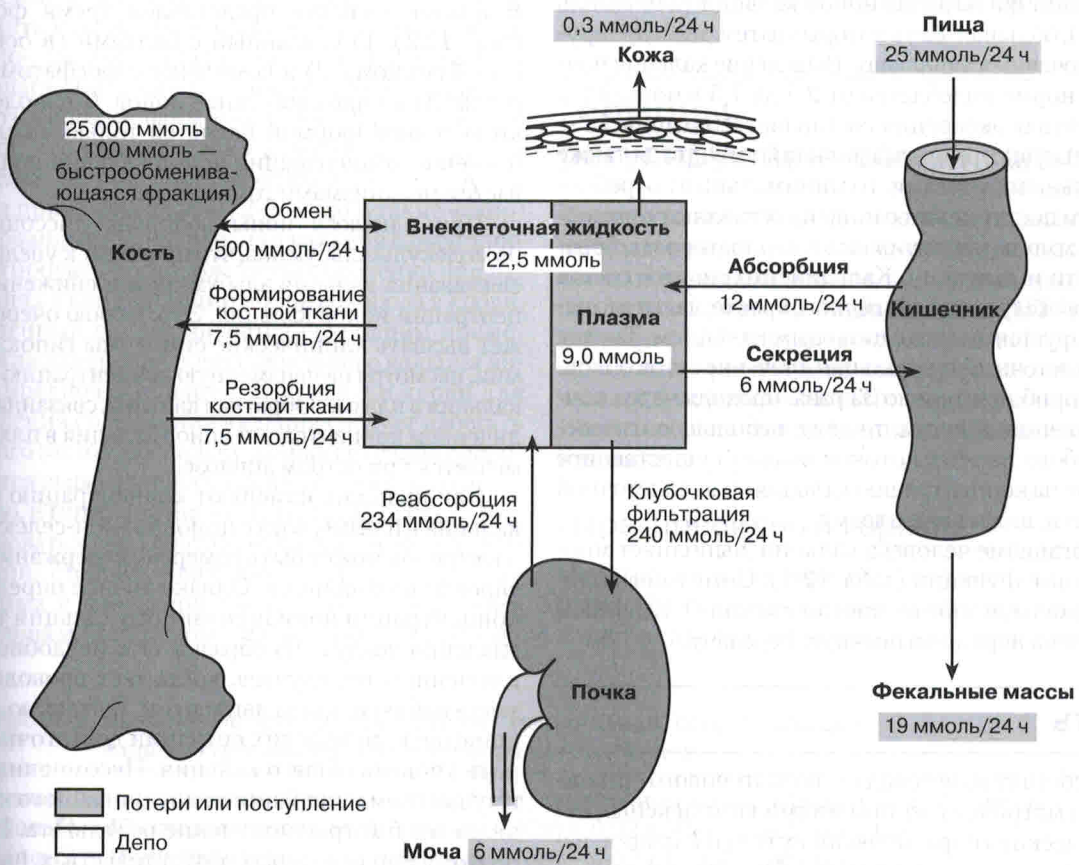


Рис. 12.1. Обмен кальция в организме

ТАБЛИЦА 12-1. Функции кальция

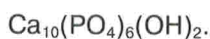
Функция	Пример
Структурная	Кости, зубы
Нервно-мышечная	Контроль возбудимости Выделение нейротрансмиттеров Инициация мышечного сокращения
Ферментативная	Кофермент факторов свертывания крови
Сигнальная	Внутриклеточный вторичный мессенджер

около 500 ммоль/24 ч. Примерно 7,5 ммоль кальция перемещается за 24 ч между стабильным пулом и внеклеточной жидкостью в процессе костного ремоделирования (см. ниже). В почечных клубочках происходит фильтрация ионов кальция (240 ммоль в сутки), большая часть которых затем реабсорбируется в почечных канальцах. Выделение кальция почками в норме колеблется от 2,5 до 7,5 ммоль/24 ч, а облигатная экскреция составляет 2,5 ммоль/24 ч. Поскольку из организма кальций выводится также с фекальными массами, то минимальные потребности в его поступлении с пищей составляют примерно 12,5 ммоль, увеличиваясь в периоды роста, беременности и лактации. Кальций, входящий в состав секретов желудочно-кишечного тракта, частично реабсорбируется вместе с пищевым кальцием. Так как экстраклеточный пул кальция в течение суток обновляется приблизительно 33 раза, проходя через почки, кишечник и кости, то даже небольшое изменение любого из этих потоков окажет существенное влияние на концентрацию кальция во внеклеточной жидкости, включая и плазму.

В организме человека кальций выполняет многие важные функции (табл. 12-1). Симптомы гипо- и гиперкальциемии во многом связаны с влиянием кальция на нервно-мышечную передачу.

Кость

Кость состоит из остеоида — коллагенового органического матрикса с отложениями комплексных неорганических гидратированных солей кальция, известных как гидроксиапатиты. Их общая формула может быть представлена в следующем виде:



Даже после того как рост организма заканчивается, кости сохраняют биологическую активность. Происходит постоянное обновление костной ткани: резорбция кости (опосредованная остеокластами) сменяется образованием новой костной ткани при участии остеобластов (см. рис. 15.1). Впрочем, данный процесс регулируется местной продукцией цитокинов, однако в целом механизм контроля пока мало понятен. Формирование кости связано с синтезом остеоида и наличием достаточных количеств кальция и фосфата для закладки гидроксиапатита. Для этого процесса необходима секреторная остеобластами щелочная фосфатаза, которая, по-видимому, отщепляет фосфат от пирофосфата. Кости служат в организме основным депо кальция и фосфата и, в меньшей степени, магния и натрия.

Кальций плазмы

В плазме кальций представлен тремя формами (рис. 12.2): 1) связанный с белками (в основном с альбумином); 2) в комплексе с фосфатом и пиридатом; 3) в виде свободных ионов. Физиологически активной формой является только последняя, и именно концентрация ионов кальция поддерживается механизмами гомеостаза.

При алкалозе ионы водорода диссоциируют из молекулы альбумина, что приводит к увеличению связывания кальция альбумином и снижению концентрации ионов кальция. Это, в свою очередь, может вызвать клинические симптомы гипокальциемии, несмотря на неизменную концентрацию общего кальция в плазме. Обратная картина, связанная с увеличением концентрации ионов кальция в плазме, отмечается при остром ацидозе.

Как правило, измеряют концентрацию общего кальция в плазме, хотя с помощью ион-селективных электродов может быть измерено содержание ионизированного кальция. Однако точное определение концентрации ионизированного кальция требует удаления воздуха из образца. Это неудобно, за исключением тех случаев, когда тест проводится в месте наблюдения за пациентом. К счастью, в большинстве клинических ситуаций достаточно измерить уровень общего кальция. Несомненным преимуществом измерения ионизированного кальция является быстрое получение результата. Именно поэтому при некоторых обстоятельствах, например при переливании крови или хирургических вмешательствах с созданием экстракорпоральных путей, данное преимущество может быть использовано.

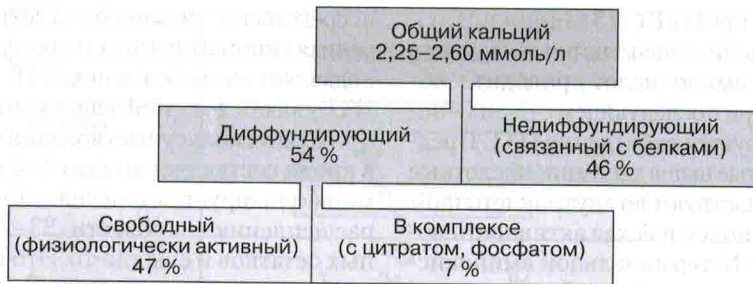


Рис. 12.2. Распределение кальция в плазме крови. Приблизительно 80 % связанного с белками кальция находится в комплексе с альбумином, остальной связан с γ -глобулинами

для регуляции быстро меняющейся концентрации кальция.

Изменения концентрации альбумина в плазме оказывают влияние на содержание общего кальция независимо от концентрации его ионов, что может приводить к ошибкам в трактовке результатов как при гипо-, так и при гиперпротеинемии. Для расчета предполагаемой концентрации общего кальция могут быть использованы различные формулы, при условии, что концентрация альбумина находится в пределах нормы. Одна из широко используемых формул приведена в табл. 12-2, однако такие «скорректированные» концентрации кальция следует интерпретировать с осторожностью, особенно при отклонениях в концентрации ионов водорода в крови. Приведенный случай является еще одним примером, когда измерение ионизированного кальция является предпочтительным. При взятии крови для определения содержания кальция следует избегать возможного застоя, поскольку данная ситуация сопровождается выраженной гиперпротеинемией, а следовательно, и гиперкальциемией. Например, не следует использовать жгут. Глобулины, хотя и в меньшей, чем альбумин, степени, связывают кальций; поэтому у больных с миеломой увеличение содержания альбумина может сопровождаться повышением кон-

центрации общего кальция в плазме. Однако при миеломе гиперкальциемия обусловлена преимущественно возросшей концентрацией ионизированного кальция в результате секреции опухолевыми клетками субстанций, вызывающих мобилизацию кальция.

Гормоны, регулирующие обмен кальция

Концентрация кальция в тканевых жидкостях обычно поддерживается в узких пределах с помощью контролирующей системы, в состав которой входят два гормона: паратиреоидный гормон (ПТГ) и кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол). Эти же гормоны регулируют концентрацию неорганического фосфата в тканевых жидкостях организма. Вероятно, роль кальцитонина в гомеостазе кальция невелика.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон — полипептид, состоящий из 84 аминокислот; синтезируется, как и большинство других гормонов, в виде более крупного

ТАБЛИЦА 12-2. Вычисление «скорректированной» концентрации общего кальция в плазме при изменениях концентрации альбумина

Значения: концентрация альбумина — [альб], г/л; измеренный общий кальций — [Ca], ммоль/л

для [альб] < 40 «скорректированный» кальций = [Ca] + 0,02 × {40 – [альб]} ммоль/л

для [альб] > 45 «скорректированный» кальций = [Ca] – 0,02 × {[альб] – 45} ммоль/л

например, [Ca] = 1,82 ммоль/л
[альб] = 28 г/л
«скорректированный» кальций = 2,06 ммоль/л

предшественника, препроПТГ (115 аминокислот). Две аминокислотные цепи отщепляются до момента секреции; удаление 25 аминокислот приводит к образованию проПТГ, а при последующем отщеплении 6 аминокислот формируется собственно ПТГ. Предполагают, что упомянутые выше две аминокислотные последовательности участвуют во внутриклеточном транспорте гормона. Биологическая активность молекулы ПТГ связана с N-терминальной аминокислотной последовательностью 1–34. Гормон секретируется околотитовидными железами в ответ на снижение концентрации ионов кальция в плазме. Гиперкальциемия подавляет секрецию ПТГ, тогда как кальцитриол (см. далее) подавляет синтез гормона. Действие паратиреоидного гормона направлено на повышение содержания кальция и снижение содержания фосфата в плазме (табл. 12-3).

ПТГ мобилизует кальций из костей. Это действие состоит из двух фаз: быстрой, в которую вовлекаются существующие клетки (вероятно, остециты), и длительной, которая зависит от пролиферации остеокластов. В почках ПТГ увеличивает ту фракцию отфильтрованного кальция, которая реабсорбируется. Однако из-за повышенной резорбции костей повышается то количество кальция, которое фильтруется, и, несмотря на повышенную реабсорбцию, имеется гиперкальциурия. Кроме того, действуя на почки, ПТГ способствует возникновению фосфатурии, так как уменьшает реабсорбцию отфильтрованного фосфата и стимулирует синтез кальцитриола (рис. 12.4) — регуляторного гормона, который образуется из витамина D.

Несмотря на важное значение ПТГ в контроле экскреции фосфатов, изменения в их концентрации не-

посредственно не влияют на секрецию гормона. Умеренная гипомагниемия стимулирует, а более сильная подавляет высвобождение ПТГ, поскольку секреция ПТГ является магниезависимым процессом.

Период полусуществования интактного гормона в крови составляет только 3–4 мин. Гормон быстро метаболизируется в печени и почках, подвергаясь расщеплению в области 33–37-го аминокислотных остатков и еще где-то. Это приводит к тому, что в крови вместе с интактными молекулами гормона присутствуют различные его фрагменты: N-терминальный фрагмент с таким же, как у интактного гормона, периодом полусуществования, C-терминальный фрагмент (с периодом полусуществования 2–3 ч) и другие (рис. 12.3). Применявшийся ранее иммунологический анализ ПТГ страдал отсутствием специфичности по отношению к биологически активным фрагментам. Даже широко распространенные теперь иммунометрические методики для определения «интактного (1–84) ПТГ» могут довольно нелегко выявлять неактивный фрагмент гормона (7–84), опуская 6 первых N-концевых аминокислот. В настоящее время в практику вводятся более специфичные методики, которые позволяют измерять только активный ПТГ (1–84).

Кальцитриол

Этот гормон образуется из витамина D при последовательном гидроксировании в печени (25-гидроксирование) и почках (1 α -гидроксирование). Гидроксирование в печени не подчиняется контролю по механизму обратной связи, тогда как в почке этот процесс строго регулируется (рис. 12.4).

ТАБЛИЦА 12-3. Действие паратиреоидного гормона

Орган-мишень	Действие	Результат
Кость	Быстрое высвобождение кальция ↑ Остеокластная резорбция	↑ [Ca ²⁺] в плазме
Почка	↑ Реабсорбция кальция	↑ [Ca ²⁺] в плазме
	↑ Реабсорбция фосфата	↓ [P _i] в плазме
	↓ 1 α -Гидроксирование 25-гидроксиколекальциферола	↑ Абсорбция кальция и фосфата из кишечника
	↓ Реабсорбция бикарбонатов	Ацидоз

Примечание. В костной ткани ПТГ вызывает быстрое высвобождение кальция во внеклеточную тканевую жидкость (при участии остецитов); кальцитриол оказывает факультативное действие на этот процесс. ПТГ стимулирует резорбцию кости остеокластами. Хотя гормон увеличивает реабсорбцию кальция в почечных канальцах, существенно возрастает количество фильтрующегося кальция в результате гиперкальциемии. Обычно наблюдается гиперкальциурия. При нормальной функции почек фосфатурическое действие ПТГ приводит к развитию гипофосфатемии.

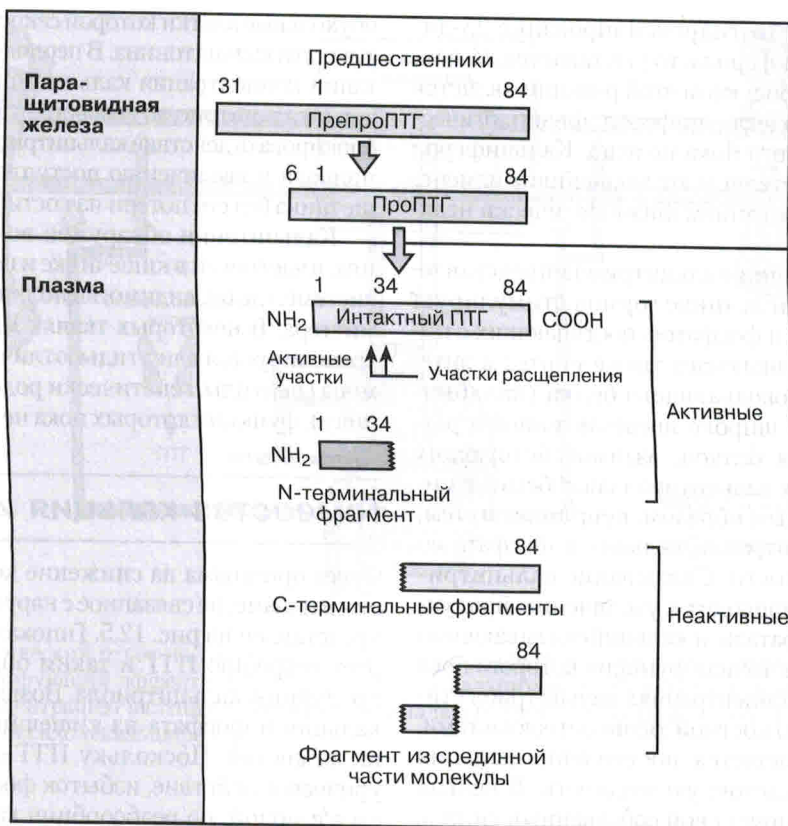


Рис. 12.3. Паратиреоидный гормон: предшественники и продукты расщепления

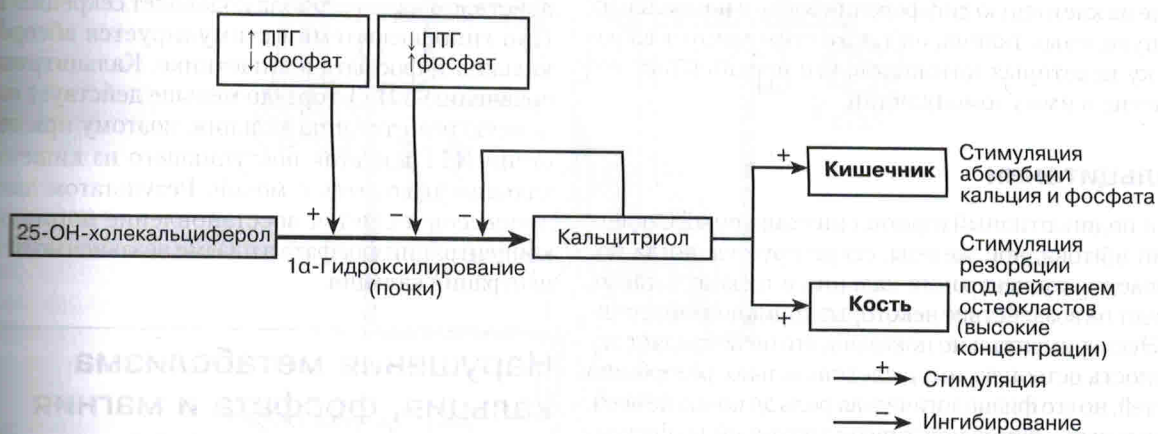


Рис. 12.4. Кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол): основные функции и контроль синтеза гормона в почках. Кальцитриол увеличивает внеклеточные концентрации кальция и фосфата. Другие гормоны — гормон роста, паратаннин и эстрогены — дают более длительный стимулирующий эффект в отношении синтеза кальцитриола

Когда подавляется 1α -гидроксилирование 25-дигидроксихолекальциферола, то усиливается 24-гидроксилирование. Продуктом этой реакции является 24,25-дигидроксихолекальциферол, физиологическая функция которого пока не ясна. Кальциферол и его метаболит претерпевают дальнейшие изменения в почке с образованием физиологически неактивных продуктов.

Основные функции кальцитриола представлены на рис. 12.4. В кишечнике гормон стимулирует абсорбцию кальция и фосфатов, поступающих с пищей. Этот процесс включает также синтез в энтероцитах кальцийсвязывающего белка (кальбиндин D) — одного из широко представленной в разных тканях группы белков, взаимодействующих с кальцием. В костях кальцитриол способствует минерализации, главным образом, непрямым путем, поддерживая концентрации кальция и фосфата во внеклеточной жидкости. Связывание кальцитриола остеобластами приводит к увеличению продукции щелочной фосфатазы и кальцийсвязывающего белка остеокальцина, точная функция которого пока не ясна. В высоких концентрациях кальцитриол стимулирует резорбцию костной ткани остеокластами, результатом чего является поступление кальция и фосфатов во внеклеточную жидкость. В почках кальцитриол ингибирует свой собственный синтез. Он незначительно стимулирует реабсорбцию кальция, действуя вместе с ПТГ.

Поскольку во многих тканях имеются рецепторы к кальцитриолу, это предполагает наличие у гормона дополнительных функций, кроме его роли в гомеостазе кальция. Так, было показано его влияние на клеточную дифференцировку в нормальных и опухолевых тканях; он также стимулирует выработку некоторых цитокинов, что предполагает его участие в иммуномодуляции.

Кальцитонин

Этот полипептидный гормон, синтезируемый С-клетками щитовидной железы, секретируется, когда повышается концентрация кальция в плазме, а также в ответ на воздействие некоторых гормонов кишечника. Экспериментально показано, что он подавляет активность остеокластов, а следовательно, резорбцию костей, но его физиологическая роль до конца не ясна. У больных с тотальной тиреоидэктомией не формируется клинический синдром, который можно было бы приписать недостаточности кальцитонина. Помимо этого, гомеостаз кальция поддерживается у больных с медуллярной карциномой щитовидной железы,

опухолевые клетки которой секретируют большие количества кальцитонина. В период беременности и лактации концентрация кальцитонина в плазме, так же как и кальцитриола, возрастает. Кальцитонин может блокировать действие кальцитриола на костную ткань, приводя к увеличению поступления кальция из кишечника без его потери из кости.

Кальцитонин обнаружен во многих других тканях, в частности в кишечнике и центральной нервной системе, где он, видимо, выполняет роль нейротрансмиттера. В некоторых тканях мРНК кальцитонина транслируется в пептиды, отличные от данного гормона (пептиды, генетически родственные кальцитонину), функция которых пока не выяснена.

Гомеостаз кальция и фосфата

Ответ организма на снижение концентрации кальция в плазме, не связанное с нарушением гомеостаза, представлен на рис. 12.5. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ и таким образом увеличивает продукцию кальцитриола. Возрастает поступление кальция и фосфата из кишечника и мобилизация их из костей. Поскольку ПТГ оказывает фосфорурическое действие, избыток фосфатов экскретируется с мочой, но реабсорбция кальция в почечных канальцах повышается, часть мобилизованного кальция задерживается и концентрация его в плазме возрастает до нормальных значений.

При гипофосфатемии (рис. 12.6) усиливается секреция только кальцитриола, но не ПТГ. Любое увеличение концентрации кальция в плазме под действием кальцитриола подавляет секрецию ПТГ. При гипофосфатемии стимулируется абсорбция кальция и фосфата в кишечнике. Кальцитриол по сравнению с ПТГ гораздо меньше действует на почечную реабсорбцию кальция, поэтому при отсутствии ПТГ избыток поступившего из кишечника кальция выводится с мочой. Результатом данных процессов является восстановление нормальной концентрации фосфата в плазме независимо от концентрации кальция.

Нарушения метаболизма кальция, фосфата и магния

Гиперкальциемия

Причины гиперкальциемии перечислены в табл. 12.1. В 90 % случаев гиперкальциемия связана с гипер-

Нарушения обмена гемопротеинов, порфиринов и железа

17

Введение

Гемоглобин — пигмент крови, переносящий кислород, — состоит из белка глобина и четырех молекул гема. Глобин содержит две пары полипептидных цепей (основной гемоглобин взрослых, гемоглобин А, HbA, включает две α - и две β -цепи), и каждый полипептид связан с одной молекулой гема. Гем (рис. 17.1) состоит из тетрапиррольного кольца, протопорфирина IX α , связанного с ионом железа II (Fe^{2+}), с которым в процессе транспорта обратимо связывается кислород. Другие гемопротеины представлены миоглобином, который связывает кислород в скелетной мускулатуре, и цитохромами, ферментами, катализирующими многие окислительные процессы в организме.

Основная часть всего железа в организме содержится в гемоглобине, а основным продуктом метабо-

лизма порфиринов является гем. Поэтому представляется удобным в одной главе описать химические изменения, связанные с гемопротеинами, порфиринами и железом, хотя нарушения, затрагивающие один из этих веществ, необязательно скажутся на других.

Гемопротеины

Гемоглобин и гемоглобинопатии

Гемоглобин — легко доступный для изучения белок, которому посвящено большое количество исследований. Гемоглобинопатии (генетически детерминированные нарушения синтеза гемоглобина) подразделяются на две группы: качественные, включающие замены аминокислот, и количественные нарушения, известные как талассемии.

Замены аминокислот

При данных нарушениях происходит замена отдельной аминокислоты в одной из полипептидных цепей. Описано более 200 вариантов таких нарушений. Некоторые из них касаются аминокислот, являющихся структурно или функционально необходимыми, клинически такие дефекты не проявляются; в других случаях замена аминокислоты ведет к серьезным последствиям, в частности к изменению растворимости гемоглобина (например HbS — гемоглобин, синтезирующийся при серповидно-клеточной анемии), его стабильности и способности переносить кислород.

Талассемии

При талассемиях имеет место наследственный дефект синтеза одной из глобиновых цепей. Это может касаться либо α -цепей (α -талассемия), либо β -цепей (β -талассемия). Последствиями являются

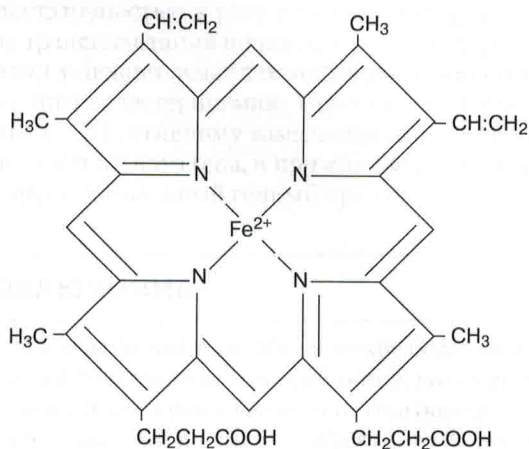


Рис. 17.1. Структура гема

неэффективный эритропоэз, гемолиз и анемии различной степени. Клиническая тяжесть заболевания варьируется в зависимости от вида талассемии. Некоторые протекают бессимптомно и проявляются клинически только во время стрессов, таких как тяжелая инфекция или беременность, когда может развиваться анемия; другие виды талассемии вызывают тяжелую хроническую анемию. Полное отсутствие синтеза α -цепи приводит либо к мертворождению, либо к гибели детей вскоре после рождения. Обследование и лечение пациентов с гемоглобинопатиями находится в компетенции гематологов, и поэтому в книге эти заболевания не обсуждаются.

Патологические производные гемоглобина

Метгемоглобин

Метгемоглобин представляет собой окисленный гемоглобин, в котором железо находится в трехвалентной форме (Fe^{3+}). Переносить кислород он не способен. Небольшое количество метгемоглобина в норме спонтанно образуется в эритроцитах, но с помощью ферментов возможно его восстановление обратно в гемоглобин. Избыток метгемоглобина (метгемоглобинемия) бывает врожденным или приобретенным. Содержание метгемоглобина может повышаться при некоторых гемоглобинопатиях, при наследственном дефиците восстанавливающего фермента (редуктазы) и при приеме больших доз некоторых лекарственных препаратов, таких как сульфониламиды. При токсической метгемоглобинемии метгемальбумин (образовавшийся в результате гемолиза эритроцитов, содержащих метгемоглобин) придает плазме коричневый цвет, а присутствие в крови свободного метгемоглобина придает розоватый цвет моче.

Основным клиническим проявлением врожденной метгемоглобинемии является цианоз. Острая токсическая метгемоглобинемия вызывает симптомы анемии и может привести к развитию сосудистого коллапса и смерти. Лечат метгемоглобинемию, если она не вызвана гемоглобинопатией, метиленовым синим или аскорбиновой кислотой — веществами, которые восстанавливают патологическое производное обратно в гемоглобин.

Сольфгемоглобин

Сольфгемоглобин, малоизученное производное гемоглобина, часто образуется одновременно с метгемоглобином. Он также не способен переносить

кислород, но не может быть восстановлен обратно в гемоглобин.

Карбоксигемоглобин

Карбоксигемоглобин (COHb) образуется из гемоглобина в присутствии оксида углерода (CO), причем сродство гемоглобина к этому веществу в 200 раз превышает его сродство к кислороду. Поэтому даже небольшие концентрации оксида углерода во вдыхаемом воздухе могут приводить к образованию больших количеств COHb и, таким образом, значительно снижать способность крови к переносу кислорода. Связывание оксида углерода с гемоглобином вызывает также смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево (с. 75). В крови городских жителей обычно присутствуют небольшие количества COHb (менее 2%), в крови курильщиков содержание COHb может достигать 10%. Измерение концентрации COHb совершенно необходимо для диагностики отравления оксидом углерода. Оксид углерода образуется при неполном сгорании топлива. Намеренное вдыхание выхлопных газов автомобиля в замкнутом пространстве (например, в гараже) — хорошо известный способ самоубийства, а иногда и убийства. Хроническое отравление оксидом углерода обычно является результатом неисправности бытовых газовых приборов.

Гематин

Гематин представляет собой окисленный (Fe^{3+}) гем. Он высвобождается из метгемоглобина при гемолизе эритроцитов, содержащих этот пигмент, но может образовываться и из свободного гема при тяжелом внутрисосудистом гемолизе. В крови гематин связывается с альбумином, образуя метгемальбумин.

Метгемальбуминемия иногда является симптомом острого геморрагического панкреатита.

Определение

Все эти производные гемоглобина могут быть обнаружены с помощью спектрального анализа, при необходимости может быть осуществлено их количественное определение.

Порфирины

Протопорфирин IX α , который связывается с железом, образуя гем, является конечным продуктом

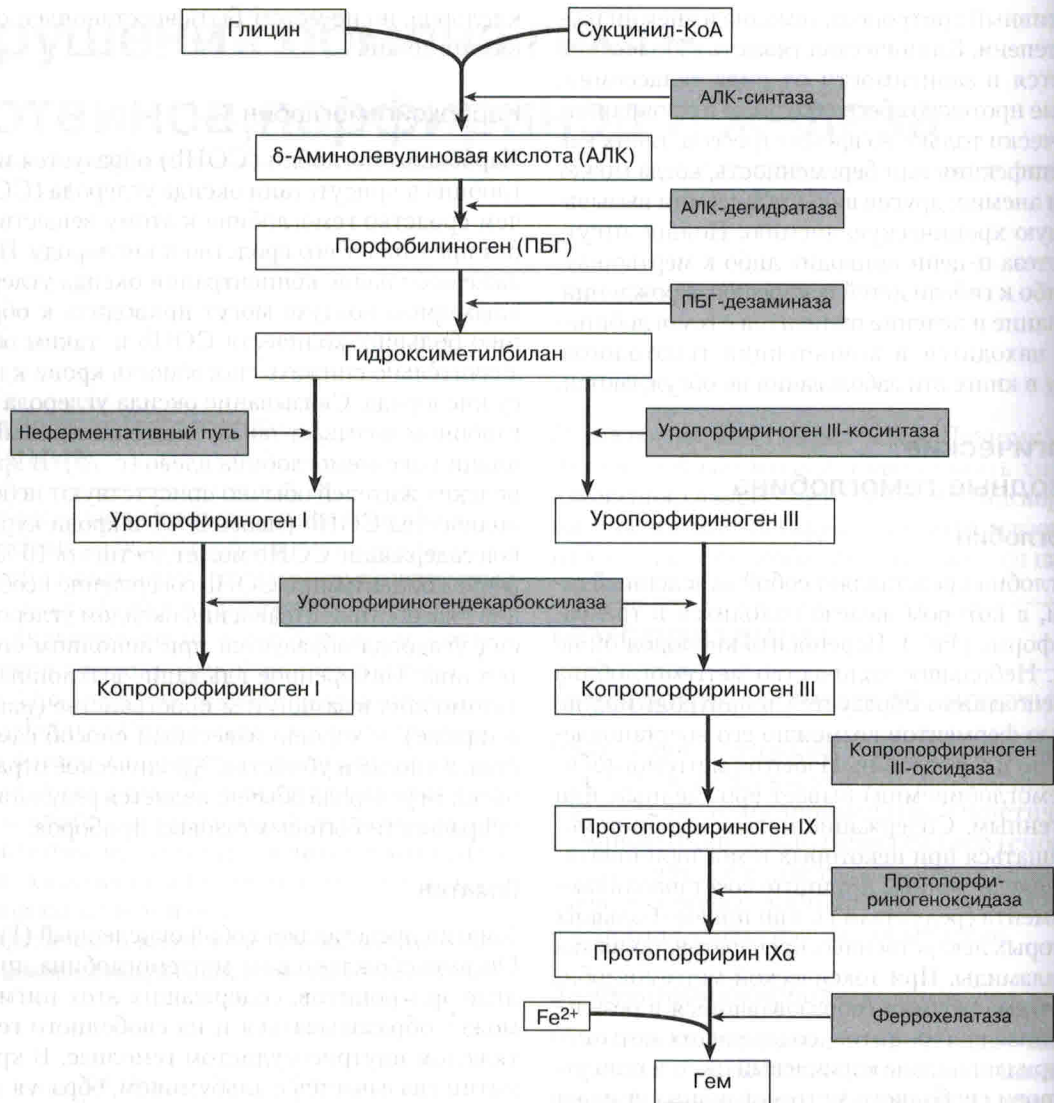


Рис. 17.2. Биосинтез порфиринов. ПБГ-деаминаза известна также как гидроксиметилбилансинтаза, а АЛК-дегидратаза — как ПБГ-синтаза

цепи сложных реакций. Первой ступенью, уникальной для этого синтеза, является реакция соединения глицина и сукцинил-КоА с образованием δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК); реакция катализируется ферментом АЛК-синтазой (рис. 17.2). Затем две молекулы АЛК конденсируются с образованием порфобилиногена (ПБГ) в реакции, ка-

тализируемой ПБГ-синтазой (называемой также АЛК-дегидратазой).

Первые порфирины (строго говоря, порфириногены, см. ниже) образуются при конденсации четырех молекул ПБГ. Исходным продуктом этой реакции, катализируемой гидроксиметилбилансинтазой (ПБГ-деаминаза), является гидроксиметил-

дан. В присутствии уропорфириноген III-косинтазы он превращается в уропорфириноген III. При отсутствии этого фермента гидроксиметилбилан неферментативным путем превращается в уропорфириноген I. В результате цепи катализируемых ферментами реакций через изомеры III серии образуется протопорфирин IX α . Затем в результате реакции, катализируемой феррохелатазой, в молекулу встраивается железо и образуется гем.

Сами по себе порфириногены нестабильны и при экскреции с калом или мочой окисляются в соответствующие порфирины. Предшественники порфириногенов и порфирина бесцветны. Порфирины имеют темно-красный цвет и интенсивно флюоресцируют. Основные места синтеза порфиринов — это печень и эритроидный компонент костного мозга.

Степенью, ограничивающей скорость этой последовательности реакций, является первая, катализируемая АЛК-синтазой, которая подавляется конечным продуктом — гемом.

Порфирии

Порфирии представляют собой группу наследственных заболеваний, при которых частичный дефицит одного из ферментов синтеза порфирина приводит к уменьшению образования гема и, следовательно, к устранению подавляющего эффекта гема на АЛК-синтазу, результатом чего является образование избыточных количеств предшественников порфирина (АЛК и ПБГ) или порфиринов. Когда предшественники порфирина образуются в избытке, клинические проявления носят в первую очередь неврологический характер, поскольку предшественники являются нейротоксинами. Когда основным продуктом нарушенного синтеза гема являются порфирины, основным симптомом становится светочувствительность; порфирины поглощают свет

и переходят в возбужденное состояние, вызывая образование токсичных свободных радикалов. Диагноз порфирий ставится на основании их клинических проявлений и результатов определения порфиринов и их предшественников в крови, кале и моче.

В зависимости от клинических проявлений различают острую и неострую порфирии, а в зависимости от основного места нарушения метаболизма — печеночную и эритропоэтическую (табл. 17-1). Все порфирии — заболевания редкие. Наиболее распространенным вариантом является кожная печеночная порфирия, но во многих случаях она, по всей видимости, не носит наследственного характера. Из чисто генетических типов наиболее часто встречается острая интермиттирующая (перемежающаяся) порфирия. Распространенность ее в Великобритании, где она наблюдается чаще, чем во многих других странах, составляет лишь 1-2 случая на 100 000 населения. Необычен для наследственных заболеваний тип наследования при порфириях — аутосомно-доминантный, исключение — врожденная эритропоэтическая порфирия и порфирии с дефицитом АЛК-дегидратазы, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Характеристика порфирий представлена в табл. 17-2. Гены ферментов, участвующих в синтезе порфиринов, идентифицированы и клонированы, но порфирии являются генетически гетерогенной группой заболеваний, поэтому применение молекулярно-биологических технологий ограничивается выявлением носителей и скринингом порфирий.

Острые порфирии

Наиболее распространенной из этой группы является острая интермиттирующая порфирия (ОИП). При ОИП никогда не наблюдается светочувстви-

ТАБЛИЦА 17-1. Классификация порфирий

Острая	{ Острая интермиттирующая порфирия Наследственная копропорфирия Пестрая порфирия	}	Печеночная

Примечание. Описаны две очень редкие порфирии: при дефиците аминолевулинатдегидратазы (острая) и гепато-эритропоэтическая порфирия (хроническая).