

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	7
Предисловие	10
Глава 1. Выдающийся российский патолог Николай Николаевич Аничков (Н. М. Аничков)	11
1.1. Детство и юность	11
1.2. Первые результаты. Инфильтрационная теория морфогенеза атеросклероза	14
1.3. Научная школа Аничкова. Комбинационная теория патогенеза атеросклероза	17
1.4. Вклад в изучение общих вопросов патологии	24
1.5. Развитие учения об атеросклерозе и атеросклеротических поражениях сердца, а также об аутогенной инфекции	26
<i>Литература</i>	29
Глава 2. Основные нарушения энергетического обмена (О. В. Леонтьев)	31
2.1. Физиологическая характеристика энергетического обмена	31
2.2. Патофизиология энергетического обмена	32
2.3. Определение интегрального показателя энергетического обмена — основного обмена	37
<i>Литература</i>	38
Глава 3. Патофизиология белкового обмена (А. В. Дергунов)	39
3.1. Значение белков для жизнедеятельности организма	39
3.2. Нарушения усвоения белка	41
3.3. Нарушение синтеза белка	44
3.4. Патология межклеточного обмена белков	46
3.5. Нарушения конечного этапа обмена белков	50
3.6. Нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых оснований	53
3.7. Нарушения белкового состава плазмы крови	60
3.8. Генетически обусловленные нарушения обмена аминокислот	63
3.9. Этиопатогенетическое обоснование принципов профилактики, диагностики и лечения нарушений белкового обмена	67
<i>Литература</i>	67
Глава 4. Патофизиология углеводного обмена (Н. Н. Лавинская)	69
4.1. Значение углеводов для жизнедеятельности организма	69
4.2. Основные этапы нарушения углеводного обмена	71
4.3. Нарушения метаболизма глюкозы	74
4.4. Нарушения углеводного состава плазмы крови. Гипогликемия и гипергликемия	80
4.5. Генетически обусловленные нарушения обмена углеводов	82
4.6. Патофизиология сахарного диабета	88
4.7. Этиопатогенетическое обоснование принципов диагностики, лечения и профилактики нарушений углеводного обмена	99
<i>Литература</i>	101

Глава 5. Метаболический синдром (Д. И. Святков)	102
5.1. Общая характеристика метаболического синдрома	102
5.2. Этиология метаболического синдрома	104
5.3. Механизмы развития инсулинорезистентности	105
5.4. Патогенез метаболического синдрома	112
5.5. Патогенетическое обоснование диагностики и лечения метаболического синдрома	120
<i>Литература</i>	124
Глава 6. Патофизиология жирового обмена (О. В. Леонтьев)	126
6.1. Общая характеристика нарушений обмена липидов	126
6.2. Нарушение процессов переваривания и всасывания жира в кишечнике	126
6.3. Нарушения транспорта липидов в плазме крови и элиминации их из крови в ткани	128
6.4. Избыточное накопление жира в организме	131
6.5. Нарушения промежуточного обмена липидов	140
6.6. Этиопатогенетическое обоснование принципов профилактики, диагностики и лечения нарушений жирового обмена	141
<i>Литература</i>	142
Глава 7. Патогенез атеросклероза (А. Д. Денисенко, П. В. Бовтюшко, А. Н. Юсупов)	143
7.1. Накопление липопротеинов в интима артерий	144
7.2. Формирование ранних атеросклеротических поражений (липидных пятен, полосок), представляющих собой скопление нагруженных липидами клеток	150
7.3. Трансформация ранних, практически бессимптомных поражений в развитые (бляшки, атеромы), приводящие к выраженной клинической симптоматике	156
<i>Литература</i>	164
Глава 8. Голодание (В. И. Ионцев)	165
8.1. Физиологические процессы при голодании	165
8.2. Истощение и кахексия	168
8.3. Болезни, вызываемые недостаточным питанием	171
<i>Литература</i>	178
Глава 9. Патофизиология обмена витаминов (Д. И. Святков)	179
9.1. Значение витаминов. Типовые формы нарушений обмена витаминов	180
9.2. Этиопатогенетические принципы профилактики и лечения нарушений обмена витаминов	202
<i>Литература</i>	203
Глава 10. Патофизиология водно-солевого обмена (А. А. Дергунов)	204
10.1. Физиология водно-солевого обмена	204
10.2. Этиология и патогенез расстройств водно-солевого обмена	212
10.3. Диагностика водно-электролитных нарушений	224

10.4. Принципы патогенетической коррекции нарушений водно-солевого обмена	228
<i>Литература</i>	230
Глава 11. Патология физиологии кислотно-основного состояния (<i>Е. В. Зиновьев</i>)	231
11.1. Биологическое значение концентрации водородных ионов. Основные показатели кислотно-основного состояния и механизмы его регуляции	231
11.2. Классификация нарушений кислотно-основного состояния	235
11.3. Характеристика и патогенетические механизмы основных видов нарушений кислотно-основного состояния	236
11.4. Патогенетические принципы коррекции основных видов нарушений кислотно-основного состояния	255
<i>Литература</i>	261
Глава 12. Патология физиологии обмена макро- и микроэлементов (<i>А. В. Скальный, В. Н. Цыган</i>)	262
12.1. Биологическая классификация химических элементов	262
12.2. Патологическое значение макроэлементов	265
12.3. Патологическое значение важнейших микроэлементов	290
<i>Литература</i>	334

Глава 5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

5.1. Общая характеристика метаболического синдрома

Понятие «синдром» обычно трактуется как совокупность симптомов, симптомокомплекс. При обсуждении проблемы метаболического синдрома (МС) имеется в виду не столько совокупность симптомов, сколько сочетание нескольких заболеваний, объединенных общностью начальных звеньев патогенеза и связанных с определенными расстройствами метаболизма.

Эволюция представлений о метаболическом синдроме формировалась на протяжении почти всего XX столетия. Началом ее следует считать 1922 г., когда в одной из своих работ выдающийся отечественный клиницист Г. Ф. Ланг указал на наличие тесной связи артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушениями липидного и углеводного обмена и подагрой. Хронологию дальнейших событий, приведших к формированию современной концепции метаболического синдрома, можно кратко представить следующим образом:

– 30-е гг. XX в. М. П. Кончаловский объединил избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) и бронхиальной астме термином «артритическая конституция (диатез)»;

– 1948 г. Е. М. Тареев установил возможность развития АГ на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии;

– 60-е гг. XX в. Американский исследователь J. P. Samus обозначил сочетание СД, гипертриглицеридемии (ГТГ) и подагры термином «метаболический трисиндром»;

– 1988 г. Американский ученый G. M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X» для обозначения сочетания нарушений углеводного и липидного обмена, включающего: гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ГТГ, снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и АГ. Перечисленные симптомы интерпретированы автором как группа нарушений обмена веществ, связанных общностью патогенеза, ключевым звеном развития которого является инсулинорезистентность (ИР). Таким образом, G. M. Reaven впервые выдвинул теорию метаболического синдрома в качестве нового направления изучения патогенеза мультифакториальных заболеваний.

В дальнейшем для номинации данного комплекса нарушений метаболизма были предложены и другие термины: синдром инсулинорезистентности (Haffner S.M., 1993); плюриметаболический синдром (Descovich G. C. [et al.], 1993); дисметаболический синдром (Groop L., Orho-Melandar M., 2001); термин «смертельный квартет» предложен N. M. Kaplan (1989) для обозначения сочетания абдоминального ожирения (АО) (наиболее существенная, по мнению автора, составляющая синдрома), НТГ, АГ и ГТГ. Большинство авторов придает инсулинорезистентности ведущую роль в патогенезе указанных нарушений, и с этой точки зрения термин «синдром инсулинорезистентности», предложенный S. M. Haffner, кажется наиболее приемлемым. Однако другие исследователи считают более важной и главенствующей в развитии данной патологии роль АО, а не ИР (Kaplan N. M., 1989; Maison P. [et al.], 2001).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) (1999) рекомендовала к использованию термин «метаболический синдром». Международная федерация диабета (МФД) (2005) в состав МС включила следующие нарушения:

- абдоминальное ожирение;
- ИР и компенсаторную гиперинсулинемию;
- гипергликемию (вследствие снижения толерантности к глюкозе и/или высокой гликемии натощак — вплоть до развития СЛ);
- атерогенную дислипидемию (сочетание высоких концентраций ЛП, мелких и плотных частиц ЛПНП и низкой концентрации ХС);
- артериальную гипертензию;
- хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) и других провоспалительных цитокинов);
- нарушение системы гемостаза: гиперкоагуляция за счет увеличения концентрации фибриногена и снижения фибринолитической активности крови — гипофибринолиза.

Дальнейшие исследования существенно расширили перечень компонентов МС. В последние годы к симптомам, синдромам и заболеваниям, наблюдающимся при МС, стали относить также:

- стеатоз печени;
- обструктивное апноэ во сне;
- ранний атеросклероз;
- гиперурикемию и подагру;
- микроальбуминурию;
- гиперандрогению и синдром поликистозных яичников.

Согласно современным представлениям, доминирующим в клинической картине МС является сочетание ожирения, АГ, гиперхолестеринемии и СД (Мамедов М. Н., 2006).

Таким образом, представляется возможным определить **метаболический синдром** как комплекс нарушений нейрогуморальной регуляции углеводного, жирового, белкового и других видов метаболизма, обусловленный инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией и являющийся фактором риска развития ожирения, АС, СД 2-го типа, заболеваний ССС (ГБ, ИБС) с последующими осложнениями преимущественно ишемического генеза.

5.2. Этиология метаболического синдрома

В генезе МС различают (Беляков Н. А. [и др.], 2005) *причины* (внутренние факторы) и *факторы развития процесса нарушений метаболизма* (внешние факторы, факторы риска).

Этиологическое действие внутренних и внешних факторов в развитии метаболического синдрома характеризуется сложными взаимосвязями и взаимообусловленностью влияния различных их сочетаний (рис. 5.1). Результатом этого действия и одновременно первичным звеном патогенеза МС является ИР. В современной трактовке под ИР следует понимать первичное, селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) и приводящее к хронической гиперинсулинемии.

К причинам МС относятся:

- генетическая обусловленность или предрасположенность;
- гормональные расстройства;
- нарушения процессов регуляции аппетита в гипоталамусе;
- нарушения продукции жировой тканью адипоцитокинов;
- возраст более 40 лет.



Рис. 5.1. Причины и факторы формирования инсулинорезистентности

Факторами риска МС являются:

- гиподинамия;
- избыточное питание или нарушение адекватного потребностям организма рациона питания;
- хронический стресс.

Реализация действия причин и факторов риска МС осуществляется через различные механизмы формирования ИР.

5.3. Механизмы развития инсулинорезистентности

Резистентность к инсулину представляет собой нарушение его биологического действия, проявляющееся уменьшением инсулин-зависимого транспорта глюкозы в клетки и вызывающее ХГИ. ИР как первичная составляющая патогенеза МС сопровождается нарушением утилизации глюкозы в инсулиночувствительных тканях: скелетных мышцах, печени, жировой ткани, миокарде.

Действие *генетических причин*, ведущих к развитию ИР и, в последующем, МС, обусловлено наследственно закрепленной мутацией генов, контролирующих синтез белков углеводного обмена. Метаболизм углеводов обеспечивается обширным перечнем белков, что, в свою очередь, приводит к многообразию возможных генетических причин и генных мутаций.

В результате мутации генов становятся возможными следующие изменения мембранных белковых структур, конечным итогом которых является формирование ИР (рис. 5.2):

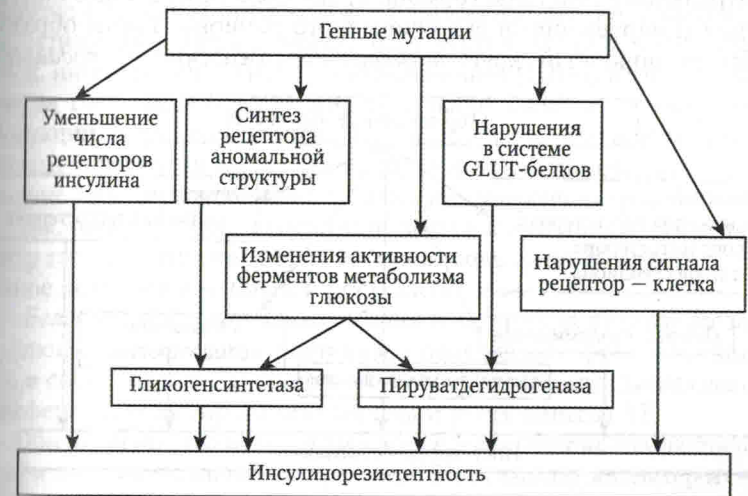


Рис. 5.2. Действие генетических причин, ведущих к развитию инсулинорезистентности

- уменьшение количества синтезируемых рецепторов инсулина;
- синтез рецептора аномальной структуры;
- нарушения в системе транспорта глюкозы в клетку (GLUT-белки);
- нарушения в системе передачи сигнала от рецептора в клетку;
- изменения активности ключевых ферментов внутриклеточного метаболизма глюкозы — гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы.

В качестве имеющих основное значение в развитии ИР выделяют мутации генов белков, передающих сигнал инсулина, белка-субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтетазы, гормоночувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и др.

Висцеральное ожирение, а также старение (возраст более 40 лет) играют важную роль в развитии ведущих к ИР гормональных нарушений, проявляющихся следующими нарушениями (рис. 5.3).

В развитии нарушений процессов регуляции аппетита в гипоталамусе наиболее изученной является роль лептина — белкового гормона, секретлируемого адипоцитами (рис. 5.4). Основное действие лептина — подавление аппетита и увеличение энергетических затрат. Оно осуществляется через снижение продукции нейропептида-У в гипоталамусе. Выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевой активности. Снижение активности лептина по отношению к регуляторному центру гипоталамуса тесно связано с висцеральным ожирением, которое сопровождается относительной резистентностью гипоталамуса к центральному действию гормона и, как следствие, избыточностью питания и нарушениями его привычного рациона. Таким образом, возникает порочный круг: *висцеральное ожирение — подавление*

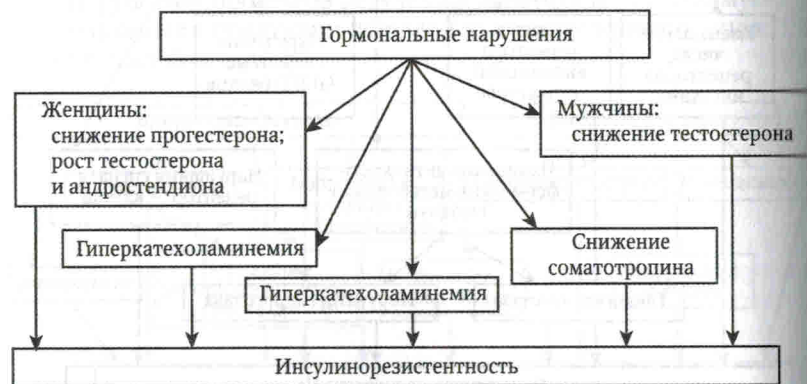


Рис. 5.3. Гормональные нарушения, влияющие на развитие инсулинорезистентности (при старении и висцеральном ожирении)



Рис. 5.4. Механизмы нарушения процессов регуляции аппетита в гипоталамусе

тормозящего действия лептина на центр аппетита в гипоталамусе — избыток и нарушение рациона питания — инсулинорезистентность — висцеральное ожирение.

Жировая ткань обладает способностью к секреции большого числа биологически активных веществ, многие из которых могут вызвать развитие ИР. К ним относятся адипоцитокины: лептин, адипсин, про-тенин-стимулятор ацилирования, адипонектин, ФНО- α , С-реактивный белок, интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др. Рост массы тела за счет висцеральной жировой ткани приводит к нарушениям продукции жировой тканью адипоцитокінов. Механизм действия лептина был описан выше. Что касается других адипоцитокінов, то их влияние весьма разнообразно и зачастую синергично (рис. 5.5).

Так, *адипсин* при отсутствии поступления пищи стимулирует центр голода в гипоталамусе, вызывая повышенный аппетит, избыточное потребление пищи и рост массы тела.

Белок-стимулятор ацилирования посредством активации захвата глюкозы жировыми клетками стимулирует процесс липолиза, что, в свою очередь, приводит к стимуляции диацилглицеролацилтрансферазы, ингибированию липазы и росту синтеза ТГ.

Обнаружено, что недостаточность *адипонектина*, наблюдающаяся при ожирении, является причиной ИР, снижает антиатерогенные свойства цитокина и ассоциирована со снижением чувствительности к инсулину у женщин с гиперандрогемией.

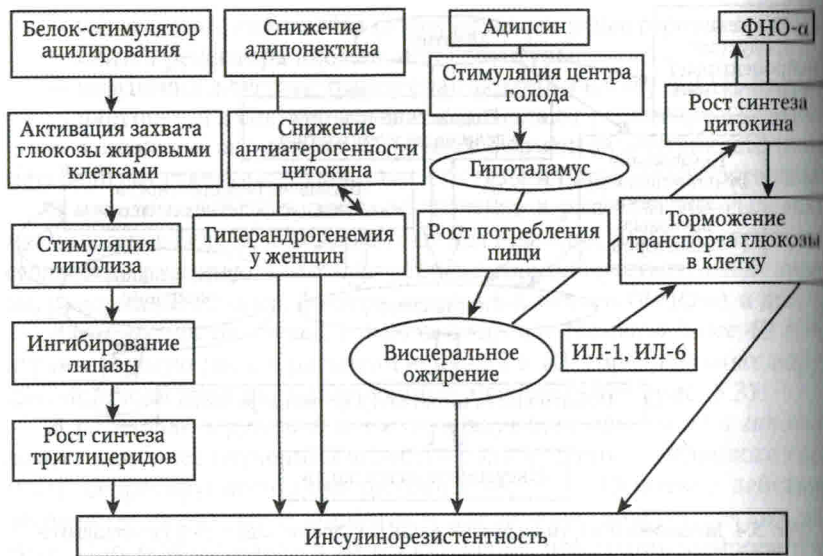


Рис. 5.5. Механизмы развития инсулинорезистентности при избытке продукции адипоцитоклинов

С нарастанием массы тела резко растет продукция ФНО- α , что снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора, фосфорилирование его субстрата и приводит к торможению экспрессии GLUT-белков внутриклеточного транспорта глюкозы. Установлен синергизм подобного действия ФНО- α с ИЛ-1 и ИЛ-6. Совместно с ИЛ-6 и С-реактивным белком ФНО- α вызывает активацию коагуляции.

Влияние старения (возраста более 40 лет) как внутренней причины ИР тесно взаимосвязано и опосредуется через действие других причин и факторов МС (рис. 5.6): генетических дефектов, гиподинамии, избыточной массы тела, гормональных нарушений, хронического стресса. Механизмы, ведущие к формированию ИР, при старении сводятся в основном к следующим последовательным изменениям:

- старение наряду со снижением физической активности, ведет к уменьшению выработки соматотропного гормона (СТГ);
- рост уровня кортизола, вызванный повышением социальной и личностной напряженности, неизменно сопровождающей процесс старения, также является фактором снижения продукции СТГ;
- дисбаланс этих двух гормонов (снижение СТГ и рост кортизола) является причиной развития висцерального ожирения, которое, кроме того, стимулируется избыточным питанием;



Рис. 5.6. Механизмы влияния старения (возраста более 40 лет) на развитие инсулинорезистентности

– висцеральное ожирение и связанное с хроническим стрессом повышение симпатической активности приводят к росту уровня свободных жирных кислот, снижающих клеточную чувствительность к инсулину.

Гиподинамия как фактор риска, неблагоприятно влияющий на чувствительность тканей к инсулину, сопровождается снижением экспрессии белков транспорта глюкозы (GLUT-белков) в миоцитах. Последнее обстоятельство представляет один из механизмов формирования ИР (рис. 5.7). У более чем 25 % субъектов, ведущих малоподвижный образ жизни, обнаруживается ИР (Reaven G. M., 1988).

Избыточное питание и сопутствующее ему нарушение адекватного потребностям организма рациона питания (в частности, чрезмерное потребление животных жиров) ведут к структурным изменениям фосфолипидов клеточных мембран и угнетению экспрессии генов, контролирующих передачу в клетку инсулинового сигнала. Данные расстройства сопровождаются гипертриглицеридемией, приводящей к избыточному отложению липидов в мышечной ткани, что нарушает активность ферментов углеводного метаболизма.

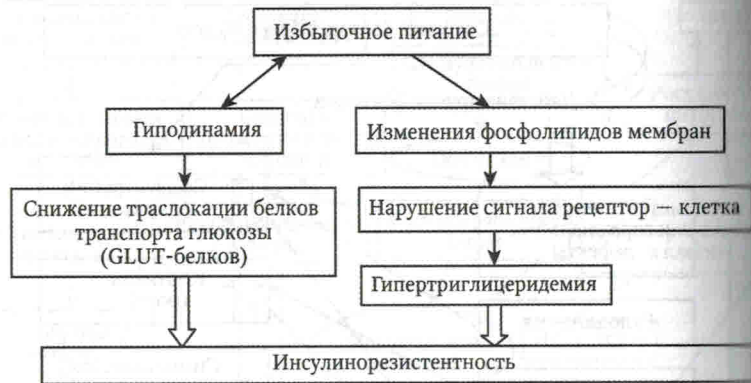


Рис. 5.7. Механизмы влияния избыточного питания и гиподинамии на развитие ИР

Особенно выражен этот механизм формирования ИР у пациентов с висцеральным ожирением.

Наследственная предрасположенность к ИР и ожирению, сочетающаяся с гиподинамией и избыточным питанием, порождают следующие порочные круги патогенеза МС (рис. 5.8).

Компенсаторная гиперинсулинемия, вызванная инсулинорезистентностью, приводит к снижению, а в дальнейшем блокирует чув-



Рис. 5.8. Механизмы влияния генетических причин на развитие инсулинорезистентности

ствительность рецепторов инсулина. Следствием этого является депонирование жировой тканью липидов и глюкозы, поступающих с пищей, что усиливает ИР, а вслед за этим и ГИ. Гиперинсулинемия оказывает угнетающее влияние на липолиз, что вызывает прогрессирование ожирения, а последнее усиливает ГИ.

Действие хронического стресса как внешнего фактора развития метаболического синдрома связано с активацией симпатического отдела автономной нервной системы и ростом концентрации кортизола в крови (см. рис. 5.6). Симпатикотония является одной из причин развития ИР. В основе этого действия находится способность катехоламинов усиливать липолиз с повышением концентрации свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к формированию ИР. Инсулинорезистентность, в свою очередь, оказывает непосредственное активирующее влияние на симпатический отдел автономной (вегетативной) нервной системы (АВНС). Таким образом, происходит формирование очередного порочного круга (рис. 5.9): *повышение активности симпатического отдела АВНС – рост концентрации СЖК – ИР – симпатикотония*. Кроме того, гиперкатехоламинемия, ингибируя экспрессию GLUT-белков, приводит к торможению инсулинобусловленного транспорта глюкозы.

Кроме того, хронический психоэмоциональный стресс действует на ИР через активацию коры надпочечников. Происходит это следующим образом (рис. 5.10): рост уровня активности симпатического отдела АНС приводит к активации коры надпочечников. Глюкокортикоиды через увеличение массы жировой ткани в организме (за счет усиления аккумуляции липидов и торможения их мобилизации) в значительной степени снижают чувствительность тканей к инсулину. Обнаружены полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора, который ассоциирован с увеличением секреции кортизола, а также полиморфизм генов допаминовых и лептиновых рецепто-



Рис. 5.9. Механизмы влияния хронического психоэмоционального стресса на липидный обмен и развитие инсулинорезистентности



Рис. 5.10. Механизмы влияния хронического психоэмоционального стресса на гормональную активность и развитие инсулинорезистентности

ров, связанных с повышенной активностью симпатического отдела нервной системы при МС. Обратная связь в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе становится неэффективной при полиморфизме гена глюкокортикоидного рецептора. Это нарушение сопровождается ИР и АО.

Рост уровня кортизола оказывает как непосредственное, так и опосредованное (через снижение уровня соматотропина) действие на формирование ВО, которое приводит к росту СЖК и развитию ИР.

В заключение характеристики механизмов ИР следует особо выделить как многочисленность действующих причин и факторов риска развития МС, так и сложность и разнообразие их взаимодействий, что требует особой тщательности и внимания при их изучении. С другой стороны, это обеспечивает чрезвычайную широту спектра возможностей для разработки профилактических мероприятий и терапевтического воздействия в отношении данного патологического процесса.

5.4. Патогенез метаболического синдрома

ИР, причины развития которой описаны выше, является центральным звеном патогенеза и объединяющей основой всех проявлений МС.

Клинические проявления ИР могут быть связаны с двумя эффектами: первый обусловлен недостаточностью действия инсулина и представлен нарушением толерантности к глюкозе и СД; второй эффект представлен повышением содержания гормона в крови, его проявлениями являются АГ, синдром поликистозных яичников и гиперандрогения у женщин. ИР никогда не носит абсолютного характера, эффект действия гормона оказывается в различной степени сниженным, а в отношении отдельных органов-мишеней инсулина действие его сохраняется (симпатический отдел АВНС, реабсорбция в почечных канальцах).

Следующим, связующим звеном патогенеза МС является системная гиперинсулинемия (ГИ). С одной стороны, ГИ представляет собой физиологическое компенсаторное явление, направленное на поддержание нормального транспорта глюкозы в клетки и преодоление ИР, а с другой — играет важнейшую роль в развитии метаболических, гемодинамических и органных нарушений, характерных для МС.

Возможность возникновения, а также формы клинических проявлений ГИ тесно связаны с наличием генетической обусловленности или предрасположенности. Так, у лиц, являющихся носителями гена, ограничивающего способность в-клеток поджелудочной железы к усилению секреции инсулина, ИР приводит к развитию СД 2-го типа. У субъектов — носителей гена, управляющего Na^+ - K^+ -клеточным насосом, ГИ сопровождается развитием внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} и увеличением чувствительности клеток к действию ангиотензина и норадреналина. Конечным результатом действия приведенных расстройств метаболизма является развитие АГ. Сочетание ГИ с преобладанием первичных наследственно обусловленных изменений липидного состава крови может стимулировать экспрессию соответствующего гена и инициировать возникновение фенотипа, характеризующегося повышением уровня ЛПНП и снижением уровня ЛПВП, что приводит к развитию атеросклероза и связанных с ним заболеваний систем организма и, в первую очередь — системы кровообращения.

Патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме

Одним из важных аспектов патогенеза МС является его атерогенный потенциал и риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленных АС. Основные звенья патогенеза ССО при ИР представлены на рис. 5.11.

12.1. Биологическая классификация
химических элементов

Проблема участия макро- и микроэлементов в патогенезе многих заболеваний является весьма актуальной. Особенно часто встречаются у населения РФ дефициты ряда эссенциальных микроэлементов (селен, цинк, железо, йод).

Наиболее распространенным в настоящее время является деление химических элементов (с биологической точки зрения) на органогены (N, O, H, C), макро- (Ca, Mg, Na, K, Cl, S, P), микро- и ультрамикроэлементы (Cu, Fe, Se, Mn, Cr, I, Co, Zn и др.). Хотя это деление является чисто условным, в его основу положен достоверный факт, свидетельствующий о том, что отдельные химические элементы в организме содержатся в различных количествах. Кроме того исторически сложилось так, что с макроэлементами в большей мере связываются представления о «структурных» функциях, с микроэлементами — биохимическая и физиологическая активность, несоизмеримая с их малым содержанием в человеческом теле, а с ультрамикроэлементами — токсичность и недостаточная изученность их роли в организме.

Классификация химических элементов по их биологической роли позволяет разделить все элементы на группы эссенциальных, условно эссенциальных и токсических.

Элемент может быть отнесен к группе эссенциальных, если он удовлетворяет следующим требованиям:

1. Постоянно присутствует в организме в количествах, сходных у разных индивидуумов.

2. Ткани по содержанию данного элемента всегда располагаются в определенном порядке.

3. Синтетический рацион, не содержащий этого элемента, вызывает у животных характерные симптомы недостаточности и определенные биохимические изменения в тканях.

4. Эти симптомы и изменения могут быть предотвращены или устранены путем добавления данного элемента в пищу.

Группа эссенциальных элементов включает в себя все макроэлементы, часть микро- и ультрамикроэлементов. В нее входят каль-

ций, фосфор, сера, магний, железо, медь, кобальт, калий, хлор, натрий, цинк, марганец, молибден, йод, селен. Это подтверждает мысль о том, что порядок концентрации того или иного микроэлемента в организме еще не определяет его биологического значения. Вторую значительную группу элементов составляют условно-эссенциальные микроэлементы (фтор, бор, кремний, титан, ванадий, хром, никель, мышьяк, бром, стронций, литий). К токсичным микроэлементам обычно относят олово, свинец, кадмий, ртуть, алюминий, таллий, висмут, бериллий.

Сложность проблемы состоит в том, что сами эссенциальные микроэлементы (МЭ) при определенных условиях могут вызывать токсичные реакции, а отдельные токсические МЭ при определенной дозировке и экспозиции могут обнаруживать свойства эссенциальных МЭ, т. е. оказываться полезными и даже жизненно важными.

Разумеется, роль многих химических элементов в организме в настоящее время еще до конца не выяснена. Однако с достаточной уверенностью можно предположить, что список необходимых для жизни эссенциальных элементов будет расширяться, пополняясь за счет токсичных и тех элементов, чья биологическая роль пока еще недостаточно ясна.

В нашей стране, по предложению академика РАМН А. П. Авцына, для обозначения всех патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов, введено понятие микроэлементозов, классификация которых приведена в табл. 12.1. Под микроэлементозами человека понимают состояния дефицита, избытка или дисбаланса химических элементов, которые естественным образом отражаются на его здоровье.

Таблица 12.1

Рабочая классификация микроэлементозов (МТОЗ) человека
(по: Авцын А. П. [и др.], 1991)

МТОЗы	Основные формы заболеваний	Краткая характеристика
Природные эндогенные	Врожденные	При врожденных микроэлементозах в основе заболевания может лежать микроэлементоз матери
	Наследственные	При наследственных микроэлементозах недостаточность, избыток или дисбаланс МЭ вызываются патологией хромосом или генов

Таблица 12.1 (окончание)

МТОЗы	Основные формы заболеваний	Краткая характеристика
Природные экзогенные	Вызванные дефицитом МЭ Вызванные избытком МЭ Вызванные дисбалансом МЭ	Природные, то есть не связанные с деятельностью человека и приуроченные к определенным географическим локациям эндемические заболевания людей, нередко сопровождающиеся теми или иными патологическими признаками у животных и растений
Техногенные	Промышленные (профессиональные) Соседские Трансгрессивные	Связанные с производственной деятельностью человека болезни и синдромы, вызванные избытком определенных МЭ и их соединений непосредственно в зоне самого производства По соседству с производством В значительном отдалении от производства за счет воздушного или водного переноса МЭ
Ятрогенные	Вызванные дефицитом МЭ Вызванные избытком МЭ Вызванные дисбалансом МЭ	Быстро увеличивающееся число заболеваний и синдромов, связанных с интенсивным лечением разных болезней препаратами, содержащими МЭ, а также с поддерживающей терапией (например, с полным парентеральным питанием) и с некоторыми лечебными процедурами (например, диализом, не обеспечивающим организм необходимым уровнем жизненно важных МЭ)

Учение о микроэлементозах дает представление о причинах возникновения заболеваний, связанных с дефицитом, избытком или дисбалансом химических элементов в организме.

При рассмотрении проблем, связанных с этиопатогенезом элементозов, видно, что, во-первых, изолированных гипо- или гиперэлементозов, так же как и моноэлементозов, не бывает (может быть за исключением случаев острого отравления), все элементозы — результат дисбаланса элементов в организме. Во-вторых, все элементозы могут быть разделены всего лишь на 2 группы по происхождению — экзогенные и дисрегуляционные (термин Г. Н. Крыжанов

ского), то есть эндогенные. В-третьих, следует всегда отдавать себе отчет, что элементозы — это, как правило, не какие-то вновь открытые заболевания, а обозначение изменений в элементном составе и связанных с ними изменений функций живых организмов, в том числе на фоне хронических процессов. То есть элементозы в этих случаях являются следствием дисрегуляционной патологии различных органов и систем.

Хронический экзогенный дефицит или избыток химических элементов может длительное время регуляторно компенсироваться в пределах нормальных функций организма (стадия метаболической компенсации по V. Mertz), например вследствие увеличения или снижения степени резорбции в ЖКТ, целенаправленной коррекции поступления химических элементов с пищей (диетотерапия) или путем приема витаминно-минеральных комплексов и других препаратов, содержащих макро- и микроэлементы. Экзогенный дефицит / избыток химических элементов может быть следствием дефицита / избытка поступления собственно химических элементов и/или различных биологидов, макронутриентов (белки, жиры, углеводы), воды, пищевых волокон, фитатов и др.

При срыве механизмов метаболической компенсации, то есть возникновении дисрегуляции, экзогенный дисэлементоз превращается в дисрегуляционный, что знаменует собой начало перехода из состояния предболезни в болезнь как стойкую, зачастую необратимую дисрегуляцию на системном уровне. Экзогенный дефицит до наступления этого периода проявлялся только на молекулярном и клеточном уровнях, а после — на тканевом, органном и организменном.

Таким образом, дисбаланс макро- и микроэлементов можно рассматривать как пусковой механизм дисрегуляционной патологии, а его коррекцию — как саногенетический механизм.

12.2. Патофизиологическое значение макроэлементов

Кальций

Физиологическая роль кальция. Название происходит от лат. *calx* — «известь». Кальций в больших количествах содержится во многих пищевых продуктах и ежедневно поступает в организм с пищей. Значительное количество кальция содержится в молочных продуктах (сливки, молоко, сыр, творог). В меньших концентрациях кальций присутствует в огородной зелени (петрушка, шпинат), овощах (бобы, фасоль), орехах, рыбе. Суточная потребность организма в кальции (800–1500 мг) обычно покрывается за счет поступления пищи. Биосуемость кальция составляет 25–40 %.

Всасывание кальция происходит в тонком кишечнике, главным образом в двенадцатиперстной кишке. Здесь желчные кислоты образуют с солями кальция комплексные соединения, которые затем проходят через стенку ворсинок.

Кальций является важной составляющей частью организма, общее содержание около 1,4 % (1000 г на 70 кг массы тела). В организме кальций распределен неравномерно: около 99 % его количества приходится на костную ткань и лишь 1 % содержится в других органах и тканях. Кальций обеспечивает опорную функцию костей. В то же время, костная ткань выполняет функцию «депо» кальция в организме. Выводится кальций из организма через кишечник и почки.

Кальций составляет основу костной ткани, обеспечивает прочность ногтей и зубов. Катионы Ca^{2+} , входящие в состав плазмы крови и тканевых жидкостей, участвуют в поддержании гомеостаза (ионное равновесие, осмотическое давление в жидкостях организма), в регуляции сердечных сокращений и свертываемости крови.

Кальций очень активен: доминирующее положение этого элемента в конкуренции с другими металлами и соединениями за активные участки белков определяется химическими особенностями иона кальция — наличием двух валентностей и сравнительно большим атомным радиусом. Поэтому кальций может успешно конкурировать с радионуклидами и тяжелыми металлами на всех этапах метаболизма.

Метаболизм кальция находится под влиянием околощитовидных желез, кальцитонина (гормон щитовидной железы) и кальциферолов (витамин D).

Кальций обладает высокой биологической активностью, выполняет в организме многообразные функции, среди которых:

- регуляция внутриклеточных процессов;
- регуляция проницаемости клеточных мембран;
- регуляция процессов нервной проводимости и мышечных сокращений;
- поддержание стабильной сердечной деятельности;
- формирование костной ткани, минерализация зубов;
- участие в процессах свертывания крови.

Для человека кальций нетоксичен.

Содержание кальция в организме определяют исследованием уровня этого элемента в плазме крови, моче, а также активности кальцитонина и паратгормона.

Повышенное содержание кальция в волосах обычно указывает не на избыток кальция, а на его усиленный «кругооборот» в организме, и, возможно, характеризует его повышенное выведение,

детельствуя либо о риске развития дефицита кальция в организме, либо об избыточном поступлении кальция извне (с «жесткой» водой или лекарственными препаратами), либо о вытеснении кальция из депо токсичными веществами (такими, например, как свинец).

Пониженное содержание кальция в организме. Существует множество причин, как «внешних», так и «внутренних», пониженного содержания кальция в организме.

Основные причины дефицита:

- низкое содержание кальция в пищевых продуктах и воде;
 - неадекватное питание, голодание;
 - нарушения абсорбции кальция в кишечнике (дисбактериоз, кандидоз, пищевые аллергии и т. д.);
 - избыточное поступление в организм фосфора, свинца, цинка, магния, кобальта, железа, калия, натрия;
 - недостаток кальциферолов (витамина D);
 - заболевания щитовидной железы;
 - дисфункция околощитовидных желез;
 - повышенная потребность в кальции в период роста, при беременности и лактации, в постменопаузу;
 - усиленный расход кальция в результате стрессорных воздействий; чрезмерного употребления кофеинсодержащих продуктов, курения;
 - усиленное выведение кальция из организма в результате длительного применения мочегонных и слабительных средств;
 - заболевания почек;
 - панкреатит;
 - длительная иммобилизация больных;
 - избыток в организме фосфора, магния, калия, натрия, железа, свинца, кобальта;
 - другие нарушения метаболизма кальция в организме.
- Последствия дефицита кальция могут проявляться как на уровне всего организма, так и его отдельных систем:
- общая слабость, повышенная утомляемость;
 - боли, судороги в мышцах;
 - боли в костях, нарушения походки;
 - нарушения процессов роста;
 - гипокальциемия, гипокальциноз;
 - декальцинация скелета, деформирующий остеоартроз, остеопороз, деформация позвонков, переломы костей;
 - мочекаменная болезнь;
 - болезнь Кашина — Бека (уровская болезнь);
 - нарушения иммунитета;
 - аллергозы;
 - снижение свертываемости крови, кровоточивость.

Повышенное содержание кальция в организме. Токсическое действие кальция проявляется только при длительном приеме и обычно у лиц с нарушенным обменом этого биоэлемента (например, при гиперпаратиреозе). Отравление может наступить при регулярном употреблении более 2,5 г кальция в сутки.

Основные причины избытка:

- избыточное поступление;
- нарушения метаболизма кальция, в том числе связанные с расстройствами регуляции (заболевания и травмы нервной системы, нарушения функции околощитовидных желез и щитовидной железы и т. д.);

- длительный прием в больших дозах кальцийсодержащих лекарственных препаратов и пищевых биологически активных добавок (БАД);

- гипervитаминоз D.

Основные проявления избытка кальция:

- подавление возбудимости скелетных мышц и нервных волокон;
- уменьшение тонуса гладких мышц;
- гиперкальциемия, повышение содержания кальция в плазме крови;

- повышение кислотности желудочного сока, гиперацидный гастрит, язва желудка;

- кальциноз — отложение кальция в органах и тканях (в коже и подкожной клетчатке; соединительной ткани по ходу фасций, сухожилий и апоневрозов; в мышцах; стенках кровеносных сосудов нервах);

- брадикардия, стенокардия;
- подагра, обызвествление туберкулезных очагов и т. д.;
- увеличение содержания солей кальция в моче;
- нефрокальциноз, почечнокаменная болезнь;
- увеличение свертываемости крови;
- увеличение риска развития дисфункции щитовидной и околощитовидных желез, аутоиммунного тиреоидита;
- вытеснение из организма фосфора, магния, цинка, железа.

Синергисты и антагонисты кальция. Избыток кальция в организме приводит к дефициту цинка и фосфора. Избыточное поступление в организм фосфора, свинца, цинка, магния, кобальта, железа, калия и натрия может привести к дефициту кальция.

Кальций является физиологическим антагонистом магния и находится в конкурентных отношениях с фосфором в регуляции образования минерального матрикса кости. Препятствует накоплению свинца в костной ткани.

Кальций, находящийся в основном в составе костной ткани, по своим свойствам близок к стронцию и барию, поэтому их ионы могут замещать его в костях.

Наряду с витаминами А, С, D, F, уровень кальция в организме способны повышать следующие элементы: Fe, Mg, Mn, P, Si, а также белок, желудочный сок (HCl), ферменты поджелудочной железы и *Lactobacillus acidophilus*.

Свинец, кадмий, алюминий, магний, железо, ненасыщенные жирные кислоты; избыточное употребление сахара, белка; нарушение функции щитовидной железы и дефицит витамина D приводят к снижению уровня кальция в организме.

Устранение дефицита кальция может быть достигнуто как изменениями в рационе питания, так и приемом кальцийсодержащих БАД и лекарственных препаратов (рацион, богатый кальцием, фосфором, марганцем, белком и витаминами D, F). Дополнительное введение эстрогенов пожилым женщинам также способствует нормализации баланса кальция и минерализации костной ткани.

Установлено, что для восполнения недостатка кальция в организме наиболее эффективными являются ряд его солей: карбонат, цитрат, глицерофосфат, сульфат, аспартат, а также окись кальция и комбинированные препараты или БАД солей кальция с витамином D, эстрогенами, марганцем, бором.

Как правило, избыток кальция связан с метаболическими, гормональными нарушениями, передозировкой препаратов кальция, а не с избыточным его потреблением с пищей или водой. В случае избыточного накопления кальция в организме необходимо отменить препараты, содержащие кальций, витамин D и, кроме симптоматических средств, применять антагонисты кальция: магний, фосфор, цинк, железо, фитиновую кислоту. Эти антагонисты могут замедлить усвоение кальция и частично вытеснить его из организма. В крайних случаях могут быть использованы комплексообразователи, например этилендиаминтетраацетат (ЭДТА).

Фосфор

Физиологическая роль фосфора. Название «фосфор» происходит от греч. *phosphorus* — «несущий свет».

Фосфор в больших количествах присутствует во многих пищевых продуктах (молоко, мясо, рыба, хлеб, овощи, яйца). Большая часть потребляемого с пищей фосфора всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника. Всасывание, распределение и выведение фосфора в организме в значительной мере связано с кальциевым обменом.