

Поскольку нарушения водного и солевого баланса встречаются при целом ряде патологических состояний, рассмотрение механизмов патогенеза этих расстройств представляет большой интерес для клиники.

Известно, что организм на 65% состоит из воды, в связи с чем практически любой патологический процесс в той или иной степени затрагивает и водный баланс организма. Поэтому в настоящей главе в основном будут рассматриваться нарушения водного обмена, а расстройства обмена электролитов — постольку, поскольку это связано с особенностями водного баланса. При этом сле-

дует заметить, что в отношении электролитов речь идет о *хлористом натрии*.

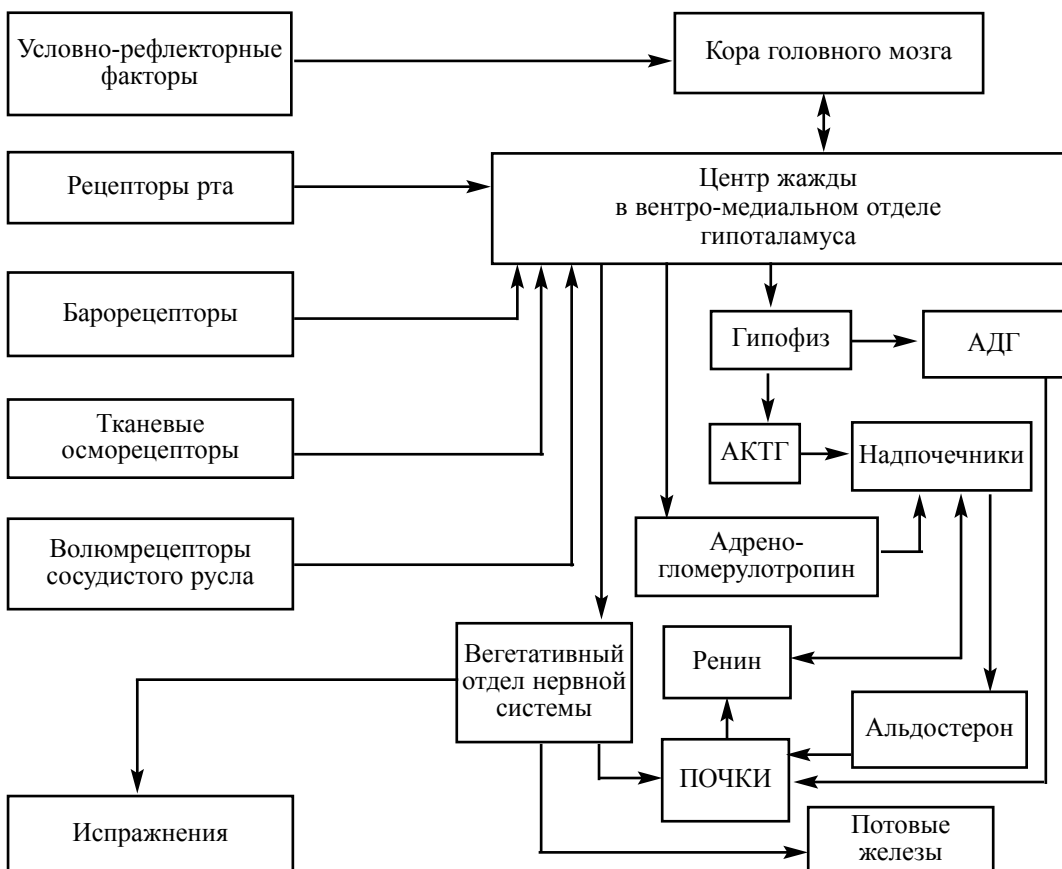
## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Систему регуляции водного (и связанного с ним солевого) обмена в нормальном организме в принципе можно представить следующим образом (схема 7).

В вентро-медиальном отделе гипоталамуса расположен **центр жажды**, то есть высший центр регуляции водно-солевого об-

Схема 7

Механизмы регуляции обмена воды в организме



мена. Он находится под контролем соответствующего участка коры головного мозга, оказывая в тоже время и обратные влияния на корковые образования путем изменения их восприимчивости к условно-рефлекторным сигналам.

**Афферентные импульсы к центру жажды поступают по следующим пяти путям:**

1. **Условно-рефлекторные влияния**, оказывающие воздействие на центр жажды через дистантные рецепторы и корковый механизм.

2. **С рецепторов слизистой оболочки рта**, которые раздражаются при подсыхании последней, в результате чего происходит возбуждение гипоталамических центров и возникает ощущение жажды. Однако это ощущение проходит, если смочить слизистую рта, хотя вода при этом в организм не поступает. Поэтому жажда, возникающая при подсыхании слизистой рта и раздражении ее рецепторов, носит название *ложной жажды*.

3. Сигналы, возбуждающие гипоталамические центры, идут **с барорецепторов слизистой желудка**, при снижении интенсивности раздражения которых также возникает ощущение жажды, проходящее при раздувании желудка. Таким образом, и в данном случае это ощущение является *ложным*. Однако механизмы ложной жажды играют чрезвычайно важную роль в поддержании водно-солевого баланса, так как они ориентируют организм на необходимость увеличить количество жидкости в нем.

4. Афферентные импульсы поступают в гипоталамус с **тканевых осморорецепторов**, реагирующих на повышение осмотического давления в тканях, что свидетельствует либо об избытке солей, либо о недостатке воды в межклеточных пространствах. Ощущение жажды при сигналах, полученных с тканевых осморорецепторов, не проходит до момента накопления необходимого количества воды в организме и восстановления осмотических характеристик. Поэтому жажда, возникающая в данном случае, является *истинной*.

5. Регуляция водно-солевого обмена осуществляется благодаря раздражению **волюморецепторов сосудистого русла**, реагирующих на изменение объема циркулирующей в сосудистой системе крови.

Таково афферентное звено регуляции водно-солевого обмена.

Эффектором, то есть органом, осуществляющим непосредственные изменения количества воды и электролитов в организме, являются **почки**. Кроме них, в этом процессе принимают участие **потовые железы**, а также незначительное количество воды выводится из организма с **испражнениями и выдыхаемым воздухом**. Но роль этих эффекторов по сравнению с почками настолько мала, что их значением в регуляции водного обмена можно пренебречь. Правда, усиленное потоотделение может существенно изменить водно-солевой баланс организма, но в физиологических условиях нормальное отделение пота существенного влияния на количество воды и солей в организме не оказывает.

Рассмотрим, как меняется деятельность почек при перестройке функционального состояния водорегулирующего центра гипоталамуса. Этот центр, *во-первых*, может влиять на почки через вегетативную нервную систему, прежде всего — через ее симпатический отдел. Известно, что перерезка чревных нервов, содержащих в основном симпатические волокна, приводит к возрастанию выделения воды из организма, а раздражение этих нервов, наоборот, снижает диурез. Аналогичное влияние оказывает и адреналин.

*Второй афферентный путь* связан с выделением супраоптического и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса антидиуретического гормона (АДГ), накапливающегося в задней доле гипофиза, откуда он поступает в кровь. АДГ активизирует выделение клетками почечных канальцев гиалуронидазы, которая деполимеризует мукополисахариды, входящие в состав клеточных мембран, вследствие чего проницаемость последних повышается, и вода в почках реабсорбируется сильнее. Таким образом, усиление выработки АДГ ведет к задержке воды в организме, а снижение — к усилению диуреза.

*Третий афферентный путь* лежит через переднюю долю гипофиза и надпочечники. В гипофизе вырабатывается адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует выработку надпочечниками ряда гормонов, в том числе — альдостерона. Как показали биохимические исследования, способность клеток почечных канальцев к реаб-

сорбции натрия связана с ферментом дегидрогеназой янтарной кислоты, который содержится в эпителии почечных канальцев. Альдостерон активизирует этот фермент, что ведет к усилению реабсорбции натрия, а, следовательно, и к накоплению в организме воды.

Секреция альдостерона в организме, кроме АКТГ, активируется еще двумя факторами. Во-первых, при возбуждении водорегулирующего гипоталамического центра диэнцефальной части головного мозга начинает выделять адреногломерулотропин, который даже в небольших количествах резко усиливает секрецию альдостерона надпочечниками. Во-вторых, при уменьшении объема циркулирующей крови снижается кровенаполнение почек, что приводит к падению давления в почечных артериях. В ответ на это клетки юкстагломерулярного аппарата почек начинают в повышенных количествах выделять ренин, обладающий рядом физиологических эффектов, в том числе, усилением секреции надпочечниками альдостерона.

Резюмируя все изложенное, можно сказать, что *система регуляции водно-солевого обмена включает в себя:*

— **афферентный отдел**, в который входят дистантные рецепторы, рецепторы слизистой полости рта, барорецепторы желудка, осморорецепторы тканей и волюморецепторы сосудистого русла;

— **центральный отдел**, включающий центр жажды гипоталамуса и корковые центры водорегуляции;

— **эфферентный отдел**: симпатические нервы, адреналин, антидиуретический и адреноректорикотропный гормоны, адреногломерулотропин, альдостерон, ренин;

— **эффektor**: почки (и в незначительной степени — потовые железы, органы дыхания, желудочно-кишечный тракт).

## ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ

Выделяют следующие **четыре типа изменений общего количества воды (и натрия) в организме.**

**1. Гипоосмотическая гипергидрия.** Это состояние связано с накоплением воды, наступающим в том случае, когда ее поступле-

ние в организм превышает водовыделительную способность почек, причем электролиты (главным образом — натрий) параллельно в организм не вводятся. В этом случае падает осмотическое давление во внеклеточной жидкости и происходит относительное повышение этого показателя внутри клетки. Вода идет против осмотического градиента в клетки, происходит их набухание, которое при достижении определенной степени становится несовместимым с жизнью. Развивается так называемое водное отравление.

Данная ситуация в клинической практике может встречаться в следующих случаях. Во-первых, после объемных хирургических операций, когда функция почек понижена и наступает олигурия, то есть уменьшение диуреза. Введение в этот период в организм больших количеств воды может повести к развитию водного отравления. Во-вторых, избыточное оводнение организма нередко наступает при часто повторяемых клизмах. И, наконец, одномоментное выпивание около пяти литров воды также ведет к развитию смертельной гипоосмолярной гипогидрии. (Последний вариант, естественно, возможен лишь в психиатрической практике).

**2. Гиперосмотическая гипергидрия.** Этот вид нарушений водно-солевого обмена возникает при одновременном введении в организм большого количества воды и электролитов, что наступает, например, при питье морской воды. В этом случае осмотическое давление в межклеточном пространстве резко возрастает, вода выходит из клеток, наступает их обезвоживание, что проявляется тяжелым чувством жажды, несмотря на то, что воды в организме достаточно. Дегидратированные клетки погибают. Поэтому питье морской воды не только не утоляет жажды, но может привести и к гибели организма.

**3. Гипоосмотическая гипогидрия.** Эта патология наблюдается в тех случаях, когда организм теряет большое количество воды и электролитов (неукротимая рвота беременных, профузные поносы, усиленное потоотделение, сахарный и несахарный диабет), но восполняет его за счет введения воды без соли. В этом случае осмотическое давление в клетках становится выше осмотического давления во внеклеточных пространствах, вода идет в клетки и наступает их отек. Поскольку при указанных выше патологичес-

ких состояниях потеря воды все же превышает ее поступление в организм, происходит сгущение крови, повышение ее вязкости, что может повести к тяжелым расстройствам кровообращения. Таким образом, при больших потерях воды жажду надо утолять подсоленной водой, чтобы вводить в организм также и электролиты.

4. **Гиперосмотическая гипогидрия** наступает тогда, когда потеря воды превышает ее введение в организм и эндогенное образование. В этом случае теряется небольшое количество электролитов. Если потерянная жидкость не компенсируется питьем, то осмотическое давление в межклеточных пространствах превышает осмотическое давление в клетках и вода начинает идти в области с более высоким осмотическим давлением, происходит обезвоживание клеток и их гибель. Аналогичная ситуация возникает и в том случае, если вода в организм вообще не поступает, как, например, при абсолютном «сухом» голодании.

Гиперосмотическая дегидратация у детей наступает гораздо быстрее, чем у взрослых, поскольку у детей выделение воды на единицу поверхности тела (через почки, легкие, кожу) гораздо выше, чем у взрослых (у грудных детей — вдвое).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОТЕКОВ

Одним из наиболее распространенных видов патологии водно-солевого обмена являются отеки.

*Отеком называется скопление в полостях тела и в межклеточных пространствах воды и электролитов.*

В зависимости от того, в каких участках тела происходит задержка жидкости и солей, различают следующие формы отеков. При скоплении жидкости и электролитов в подкожной клетчатке этот вид отека называется **анасарка**, в грудной полости — **гидроторакс**, в околосердечной сумке — **гидроперикард**, в брюшной полости — **асцит**, в мозжечке — **гидроцеле**.

В развитии отеков принимают участие **шесть основных патогенетических факторов**.

1. **Гидродинамический**. На уровне капилляров обмен жидкости между сосудис-

тым руслом и тканями осуществляется следующим образом. В артериальной части капилляров давление жидкости внутри сосуда превышает ее давление в тканях, и поэтому здесь жидкость идет из сосудистого русла в ткань. В венозной части капилляров имеются обратные соотношения: в ткани давление жидкости выше и жидкость идет из ткани в сосуды. В норме в этих перемещениях устанавливается равновесие, которое в условиях патологии может нарушаться. Если повысится давление в артериальной части капилляров, то жидкость начнет интенсивнее переходить из сосудистого русла в ткань, а если такое повышение давления будет происходить в венозной части капиллярного русла, то это будет препятствовать переходу жидкости из ткани в сосуды. Повышение давления в артериальной части капилляров встречается крайне редко и может быть связано с общим увеличением объема циркулирующей крови. Повышение же давления в венозной части бывает в условиях патологии достаточно часто, например, при венозной гиперемии, при общем венозном застое, связанном с сердечной недостаточностью. В этих случаях жидкость задерживается в тканях и развивается отек, в основе которого лежит гидродинамический механизм.

2. **Мембранный**. Этот фактор связан с повышением проницаемости сосудисто-тканевых мембран, поскольку в данном случае облегчается циркуляция жидкости между кровеносным руслом и тканями. Повышение проницаемости мембран может наступать под влиянием биологически активных веществ (например, гистамина), при накоплении в тканях недоокисленных продуктов обмена веществ, при действии токсических факторов (ионов хлора, азотнокислого серебра и др.). Частой причиной развития отеков, в основе которых лежит мембранный фактор, являются микробы, выделяющие фермент гиалуронидазу, который, воздействуя на гиалуроновую кислоту, ведет к деполимеризации мукополисахаридов клеточных мембран и вызывает повышение их проницаемости.

3. **Осмотический**. Накопление в межклеточных пространствах и полостях тела электролитов ведет к повышению в этих областях осмотического давления, что вызывает приток воды.

4. **Онкотический.** При некоторых патологических состояниях онкотическое давление в тканях может становиться большим, нежели в сосудистом русле. В таком случае жидкость будет стремиться из сосудистой системы в ткани, и разовьется отек. Это происходит либо в случае повышения концентрации крупномолекулярных продуктов в тканях, либо в случае снижения содержания белка в плазме крови.

5. **Лимфатический.** Этот фактор играет роль в развитии отека в тех случаях, когда в органе наступает застой лимфы. При повышении давления в лимфатической системе вода из нее идет в ткани, что и приводит к отеку.

6. В числе факторов, способствующих развитию отека, выделяют также **снижение тканевого механического давления**, когда уменьшается механическое сопротивление току жидкости из сосудов в ткани, как, например, при обеднении тканей коллагеном, повышении их рыхлости при усилении активности гиалуронидазы, что наблюдается, в частности, при воспалительных и токсических отеках.

Таковы основные патогенетические механизмы развития отеков. Однако «в чистом виде» монопатогенетические отеки встречаются очень редко, обычно рассмотренные выше факторы комбинируются.

Отеки классифицируются не только **по патогенетическим механизмам**, но и **по причинам возникновения**. Ниже рассматривается патогенез отдельных видов отеков, связанных с теми или иными общими заболеваниями или патологическими процессами, локализующимися в отдельных органах.

1. **Воспалительный отек** возникает следующим путем. В результате альтерации тканей и повреждения стенок вен при воспалении возникает венозная гиперемия, вследствие чего давление внутри венозного сосуда начинает преобладать над давлением жидкости в ткани. Вследствие накопления в воспаленных тканях биологически активных веществ происходит повышение проницаемости сосудистой стенки. Гиперемия и высокая концентрация крупномолекулярных соединений приводят к повышению осмотического и онкотического давления, поэтому жидкая часть крови устремляется в ткани. Возникший отек сдавливает лимфатические

сосуды и нарушает отток лимфы от очага воспаления. Таким образом, в патогенезе воспалительного отека играют роль гидродинамический, мембранный, осмотический, онкотический и лимфатический факторы.

2. **Аллергический отек.** Аллергия — патологический процесс, характеризующийся извращенной реактивностью организма по отношению к антигенным факторам. При аллергии в результате комплекса патохимических реакций выделяются большие количества гистамина, вызывающего резкое расширение сосудов и повышение проницаемости их стенок, вследствие чего жидкая часть крови начинает интенсивно выходить в ткани. Все сказанное позволяет сделать вывод о том, что в основе аллергического отека лежит мембранный фактор.

3. **Токсический отек** возникает при отравлениях организма. Чаще всего он развивается в легких при вдыхании хлора или паров соляной кислоты. Ион хлора резко повышает проницаемость альвеолярных мембран, вследствие чего жидкость накапливается в просвете альвеол. Как и при аллергическом отеке, при токсическом главным механизмом развития является мембранный фактор.

4. **Голодный (кахектический) отек.** В его основе лежит снижение онкотического давления крови по сравнению с онкотическим давлением в тканях. Такой отек может развиваться при голодании, когда в организме начинается распад и утилизация собственных белков, в первую очередь — белков плазмы крови. В результате этого онкотическое давление в крови падает и вода начинает идти в сторону более высокого уровня онкотического давления — в ткани. Аналогичная ситуация возникает при гипопропротеинемических состояниях другой этиологии, в частности, при раковой кахексии (истощении).

5. **Лимфогенный отек** развивается при застое лимфы, который может наступать при сдавлении лимфатических коллекторов извне (рубцом, опухолью, воспалительным отеком) или при закупорке лимфатических сосудов изнутри (как, например, при филляриозе). В результате повышения гидростатического давления в лимфатических сосудах жидкая часть лимфы начинает интенсивно переходить из лимфатических капилляров в ткани.

6. **Неврогенный отек.** Этот вид отека встречается довольно редко при некоторых

заболеваниях нервной системы В его основе лежит значительное преобладание тонуса вазодилататоров над тонусом вазоконстрикторов, что приводит к повышению проницаемости сосудистых стенок. В артериальной части капилляров жидкость начинает переходить в ткани более интенсивно, и развивается отек, в основе которого лежит мембранный фактор.

**7. Идиопатический отек.** Как показывает само его название, он возникает по неизвестной причине. Этот вид отека встречается значительно чаще у женщин, чем у мужчин, причем у женщин детородного возраста, склонных к ожирению и вегетативным нарушениям. Он проявляется в основном на голенях, иногда на пальцах рук и веках, нарастает к концу дня и возникает преимущественно в жаркое время года. При идиопатическом отеке выражен ортостатический характер задержки жидкости (скапливание в более низко расположенных участках тела или его отдельных частей). Считают, что в основе данного вида отека лежат гормональные нарушения.

**8. Сердечный отек.** Этот вид отека возникает при сердечной недостаточности, то есть при состоянии, характеризующимся снижением резервных возможностей сердечной мышцы, при котором нагрузка, падающая на сердце, превышает его способность совершать работу (другими словами, — в том случае, когда сердце выбрасывает в артерии меньше крови, чем к нему притекает по венам).

Основные моменты патогенеза сердечного отека представлены на схеме 8.

Ослабление силы сердечных сокращений ведет к уменьшению минутного объема крови (сердечного выброса), что включает **четыре механизма**.

Во-первых, *наступает снижение интенсивности кровотока в почках*, в результате чего клетки юкстагломерулярного аппарата начинают вырабатывать повышенное количество ренина. Последний через сложную систему метаболических реакций активизирует секрецию надпочечниками альдостерона, что, в свою очередь, приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. Следует подчеркнуть, что избыточная секреция альдостерона сама по себе не может вызвать длительную задержку натрия в орга-

низме, так как через несколько дней почки «ускользают» от его действия. Однако избыточная секреция альдостерона в данном случае играет роль «пускового» механизма задержки натрия, которая усиливается далее посредством включения других реакций.

Во-вторых, *уменьшение сердечного выброса ведет к возбуждению волюмрецепторов крупных кровеносных сосудов*, в результате чего происходит рефлекторное сужение почечных артерий, причем суживаются сосуды только коркового вещества почек, а сосуды мозгового вещества не спазмируются. В результате этого в почках происходит «сброс» крови в медуллярные нефроны, канальцы которых имеют гораздо большую длину, нежели в нефронах коркового вещества. Поэтому при таком перераспределении почечного кровотока возрастает реабсорбция, в том числе и реабсорбция натрия, а на фоне избыточной секреции альдостерона она усиливается длительно. Таким образом, сочетание указанных двух механизмов вызывает значительную и продолжительную задержку натрия в организме. Это приводит к возникновению *внеклеточной гиперосмии*, вследствие чего возбуждаются осморорецепторы тканей и рефлекторно усиливается секреция АДГ, который увеличивает реабсорбцию воды в почках, что и способствует ее задержке в организме и развитию отека.

В-третьих, *в результате уменьшения минутного объема крови возникает циркуляторная гипоксия*, то есть кислородное голодание тканей, связанное с нарушением обращения крови в сосудистой системе. В результате этого повышается проницаемость капиллярных стенок, и плазма крови начинает идти в ткани, что усиливает отек.

В четвертых, если сердце выбрасывает в артерии меньше крови, чем к нему ее притекает по венам, *повысится венозное давление*, то есть разовьется венозная гиперемия. Последняя вызовет нарушение оттока лимфы от тканей, приведет к усилению фильтрации воды из сосудов и, наконец, явится причиной застоя крови в печени. В «застойной» печени уменьшится синтез альбуминов, в результате чего возникнет гипоонкия плазмы. Вследствие этого онкотическое давление в тканях по сравнению с сосудистым руслом окажется повышенным, и вода из сосудов начнет усиленно фильтроваться в тка-

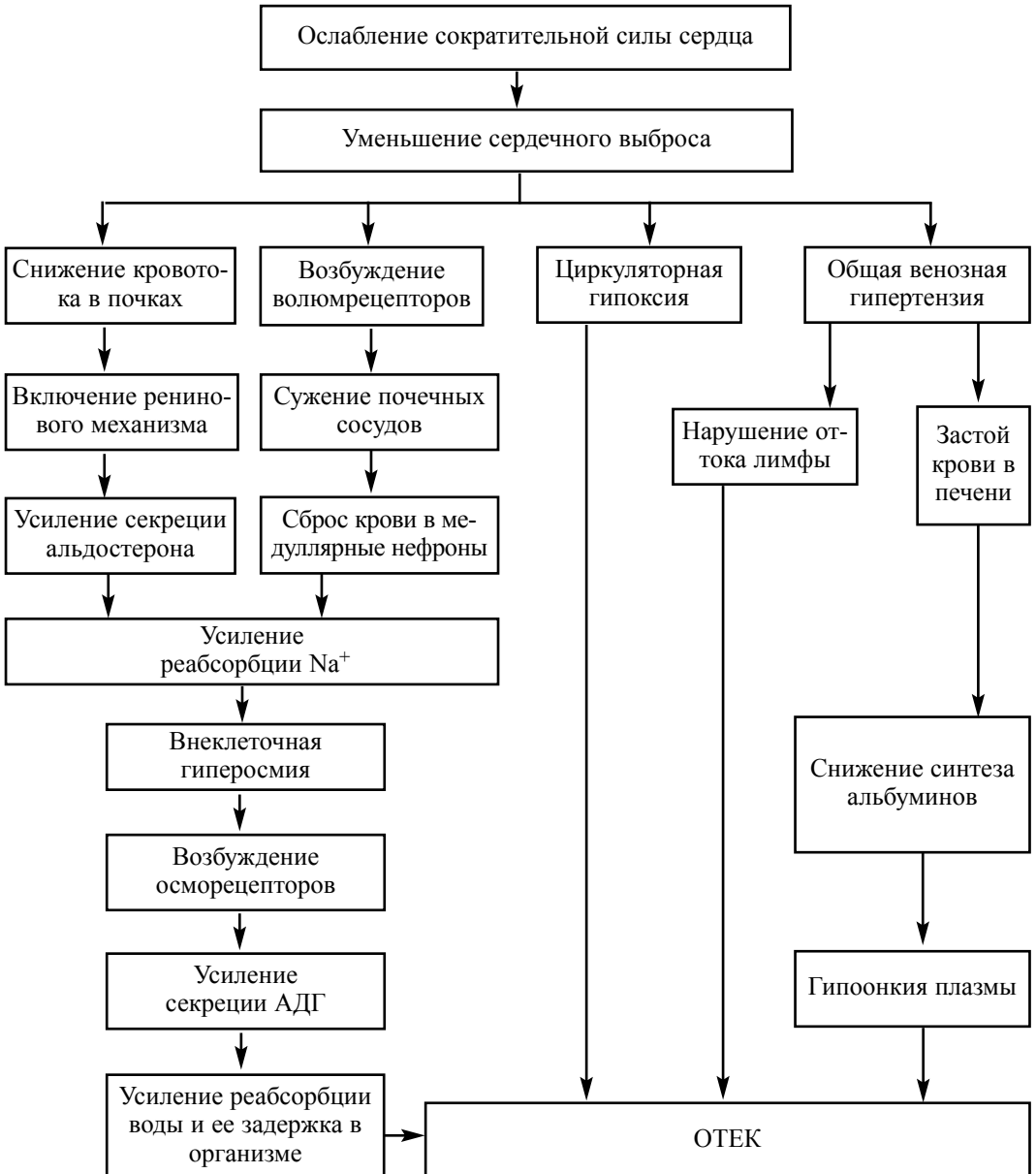
ни. Таким образом, этот механизм, приводящий к нарушению тканевого лимфооттока, усилению фильтрации воды в ткани из-за возросшего венозного давления и вызывающий снижение белковосинтезирующей

функции печени, вызовет дальнейшее усиление отека.

Резюмируя изложенное, можно сказать, что в развитии сердечного отека играют роль осмотический, мембранный, гидроди-

Схема 8

## Патогенез сердечного отека



намического, лимфатического и онкотического факторы.

**9. Отек легких.** Отек легочной ткани может возникать по двум причинам. Во-первых, *он нередко имеет токсический генез*, и в этом случае в его основе лежит мембранный фактор. Во-вторых, отек легких может быть связан с *резким ослаблением сократительной способности левого желудочка сердца*. При недостаточности он во время систолы выбрасывает в аорту не всю кровь, которая находится в его полости. Следовательно, в период систолы левого предсердия сопротивление работе последнего возрастает, так как ему приходится перекачивать полный объем крови в полость левого желудочка, где уже есть «дополнительная» кровь. Это ведет к возрастанию давления в левом предсердии, что в свою очередь вызывает повышение давления в малом круге кровообращения, и жидкость из капилляров этого отдела сосудистой системы начинает переходить в альвеолы. *Возникает отек легких, в основе которого лежит гидродинамический фактор*. Такая ситуация часто возникает при массивных инфарктах левого желудочка сердца, когда его сократительная способность резко ослабевает и наступает острая левожелудочковая недостаточность; при выраженном митральном стенозе и т.д.

Нередко отек легких развивается в результате быстрого повышения внутриплеврального давления; при горной болезни из-за гипоксического поражения альвеолярных мембран, а также он может быть и нейрогенным, о чем свидетельствует его частое развитие у больных с поражением головного мозга, возможность его экспериментального воспроизведения путем воздействия на определенные участки нервной системы, купирование с помощью ваго-симпатической новокаиновой блокады. Однако рефлекторный механизм возникновения отека легких изучен еще недостаточно.

Отек легких — обычно быстротекущий патологический процесс. Наряду с возникающей при нем острой дыхательной недостаточностью развиваются глубокие нарушения кислотно-основного состояния организма: вначале вследствие частого дыхания происходит усиленное удаление из крови углекислоты и возникает *алкалоз*, а затем в связи с уменьшением дыхательной поверхности лег-

ких углекислота, напротив, в избытке накапливается в крови и развивается *ацидоз*.

**10. Почечные отеки.** При заболеваниях почек могут развиваться отеки, причем их механизмы различны при двух разных нозологических формах: нефрозах и нефритах.

**а. Нефротический отек.** Нефроз — это заболевание почек, связанное с *деструкцией почечной паренхимы* (например, при отравлении сулемой, гемотрансфузионных поражениях почек, анафилактическом шоке, нарушениях обмена веществ в организме и т.д.). При нефрозе организм теряет с мочой такие огромные количества белка, что моча может приобретать студнеобразную консистенцию. Таким образом, деструктивное поражение нефрона ведет к массивной протеинурии, что вызывает гипоонкию плазмы. Вследствие этого увеличивается фильтрация воды из кровеносных сосудов в ткани. Однако, кроме прямого действия на состояние гидратации тканей, усиление фильтрации воды в ткани ведет к гиповолемии, включающей через снижение уровня кровотока в почках ренин-альдостероновый механизм, вызывающий задержку натрия в организме, рефлекторное усиление секреции АДГ и повышение уровня реабсорбции воды. Из сказанного следует, что *в патогенезе нефротического отека принимают участие онкотический и осмотический механизмы*.

**б. Нефритический отек.** Нефрит — это воспалительное заболевание почек, чаще всего аутоаллергического (аутоиммунного) генеза (подробнее о патогенезе нефрита — в главе, посвященной патологии почек), при котором главным образом поражается *клубочковая часть нефрона*. Патогенез отека при нефрите представлен на схеме 9.

При аллергически-воспалительном поражении клубочков нефрона происходит *сдавление почечных сосудов воспалительным отеком*. Нарушение кровоснабжения почек вызывает снижение объема циркулирующей в них крови, что раздражает клетки юкстагломерулярного аппарата, которые увеличивают выделение ренина. Последний стимулирует надпочечники, начинающие усиленно секретировать альдостерон. Это ведет к задержке в организме натрия, раздражению осморцепторов тканей, в результате чего усиливается секреция АДГ. Увеличение количества последнего ведет к возрастанию

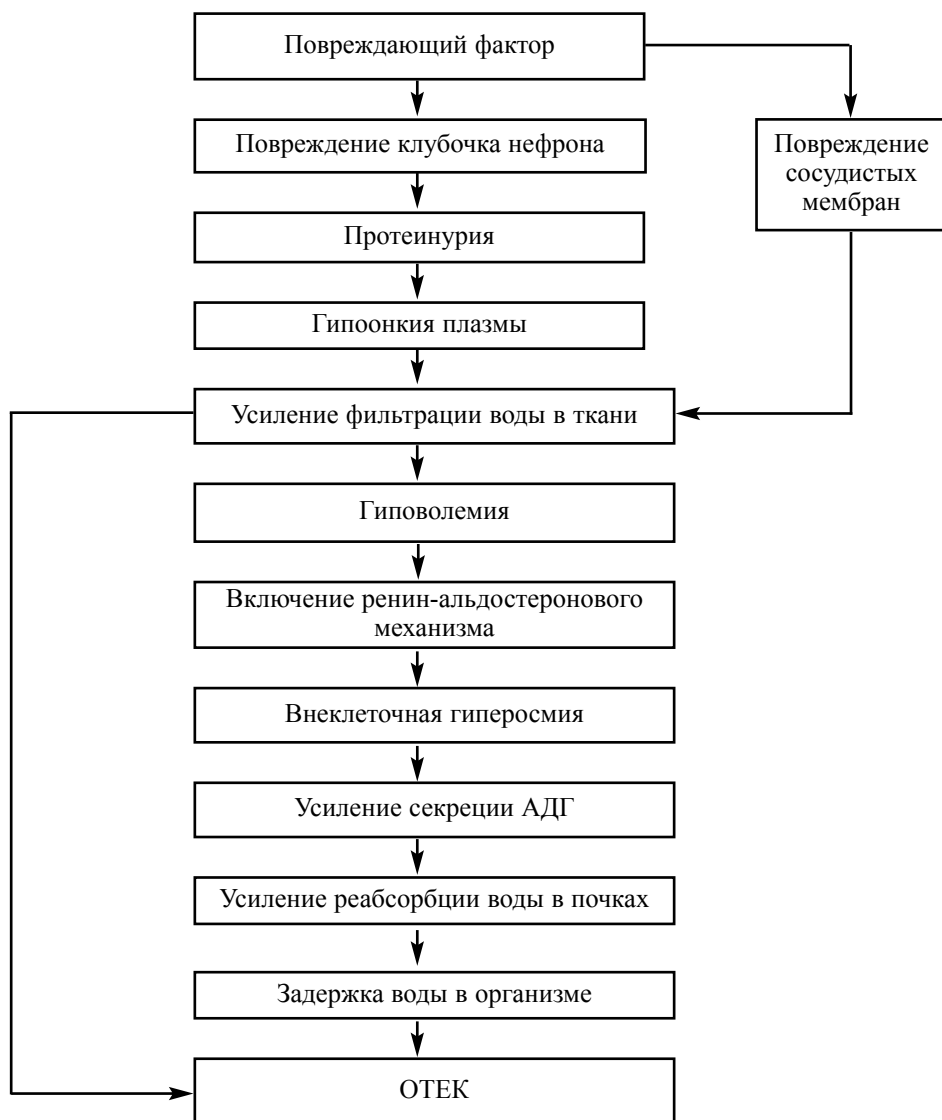


реабсорбции воды почечными канальцами, и вода начинает накапливаться в тканях. Однако к осмотическому фактору быстро присоединяются и другие. Патогенный агент воздействует на базальную мембрану почечных клубочков и изменяет ее структуру так, что белки мембраны становятся в антигенном отношении чужеродными для собственного организма. В связи с этим к ним начинают

вырабатываться антитела, которые в свою очередь воздействуют на сосудистые мембраны вообще, поскольку в последних есть антигены, общие с антигенами мембран почечных клубочков. Таким образом, в организме в целом повышается проницаемость сосудистых мембран и в нефритический отек включается мембранный фактор. При нефрите вследствие повышения проницае-

Схема 9

## Механизмы развития отека при нефрите



мости почечного фильтра с мочой начинает выводиться белок. Следовательно, плазма крови становится беднее белками, ее онкотическое давление по сравнению с онкотическим давлением тканей падает, и в патогенез отека включается онкотический фактор.

Таким образом, в патогенезе нефритического отека играют роль осмотический, мембранный и онкотический факторы.

**11. Отек-набухание головного мозга.** Эти два взаимосвязанных и взаимопереходящих друг в друга состояния могут возникать при травмах головного мозга, его опухолях, в результате ишемии мозговой ткани (например, при длительных гипертонических кризах), при воспалении мозговых оболочек, а также при операциях на нем (разновидность травмы). Набухание мозга характеризуется возрастанием степени гидратации внутриклеточных коллоидов, а отек — увеличением в мозговой ткани количества внеклеточной жидкости.

При отеке мозга возникает ряд общих симптомов: головная боль, головокружение,

рвота, обморочное состояние, а также очаговые явления в зависимости от того, какая часть мозга наиболее интенсивно сдавлена отеком жидкостью. Кардинальным проявлением отека головного мозга является повышение внутричерепного давления.

*Главным патогенетическим фактором набухания-отека головного мозга является мембранный, так как мембраны сосудистой сети этого органа чрезвычайно чувствительны к любым воздействиям, нарушающим их состояние, и реагируют на эти воздействия резким повышением проницаемости.*

Набухание-отек головного мозга является тяжелым, но обратимым процессом. Своевременная дегидратационная терапия может бесследно снять не только само состояние, но и его возможные осложнения.

Все сказанное об отеке-набухании головного мозга справедливо и для аналогичного состояния *спинного мозга*, но в этом случае будут проявляться *спинальные симптомы*: *парезы, параличи, парестезии* и т.д.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Как происходит регуляция **обмена воды** в организме?
2. Каково различие между **истинной** и **ложной** жаждой?
3. Что такое **гипо-** и **гипергидрии**? Каковы их виды и патогенетические механизмы?
4. Что такое **отек**?
5. Что такое **анасарка, гидроторакс, асцит, гидроцеле**?
6. Каковы общие **патогенетические факторы**, приводящие к развитию отеков?
7. Какие **виды отеков** в зависимости от причины развития или органа, в котором они локализованы, вы знаете?
8. Каковы механизмы развития **сердечного отека**?
9. Каковы основные принципы терапии **остро развивающегося отека при левожелудочковой сердечной недостаточности**?
10. Каковы механизмы развития **отеков при заболеваниях почек**?
11. Что такое **отек-набухание головного мозга**? Каковы механизмы развития этого состояния и его последствия для организма?



Рис. 9.  
Схема строения биологических мембран (по: *S.J. Singer and G.L. Nicolson. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. // Science. — 1972. — N 175. — P. 720–731.*

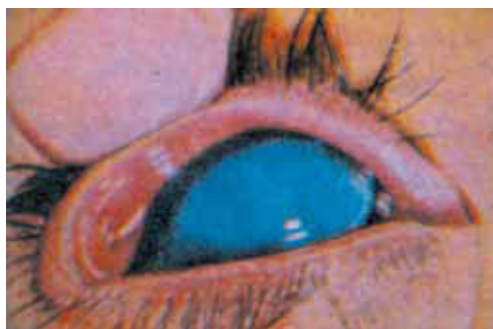


Рис. 33.  
Кератомалиция с поражением всей роговицы (по *D.B. Jelliffe*).

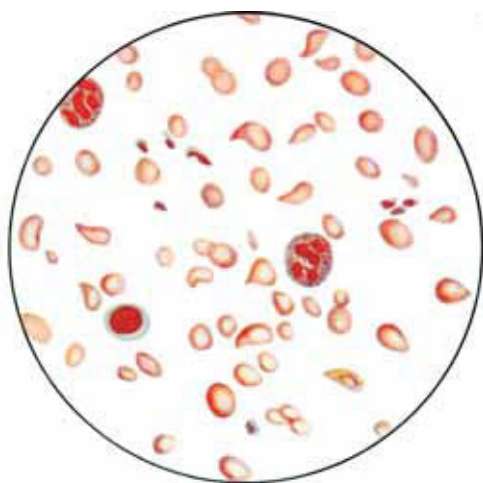


Рис. 47.  
Хроническая постгеморрагическая анемия. Гипохромия эритроцитов. Пойкилоциты. (По *И.А. Кассирскому и Г.А. Алексееву, 1970*).

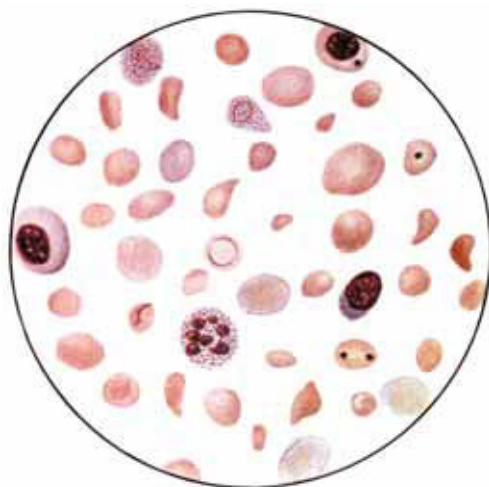


Рис. 48.  
Тельца Жолли и кольца Кэбота в мегалоцитах при анемии Аддисона-Бирмера. (По *И.А. Кассирскому и Г.А. Алексееву, 1970*).

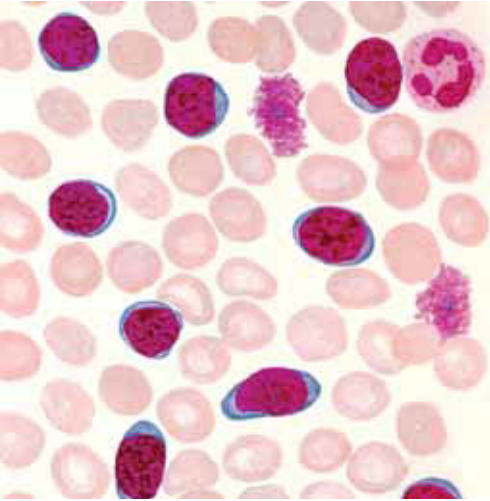


Рис. 60.  
**Клетки Клейна-Гумпрехта-Боткина** при хроническом лимфолейкозе. (По М.Г. Абрамову, 1985).



Рис. 49.  
«Гунтеровский» глоссит («лаковый» язык) при анемии Аддисона-Бирмера. (По И.А. Кассирскому и Г.А. Алексееву, 1970).

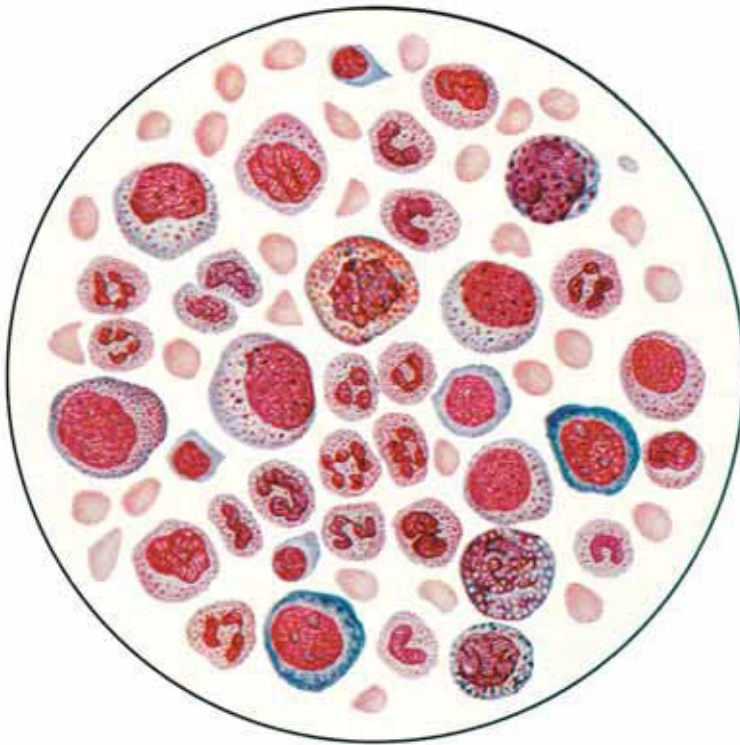


Рис. 62.  
Картина крови при хроническом миелозе. (По И.А. Кассирскому и Г.А. Алексееву, 1970).



Рис. 90.  
Язва желудка.



Рис. 86.  
Эмфизема легких. Разрушение межальвеолярных перегородок (А) и образование так называемых «булл» — расширенных участков легкого (Б). 1 — неизменная легочная ткань, 2 — булла.

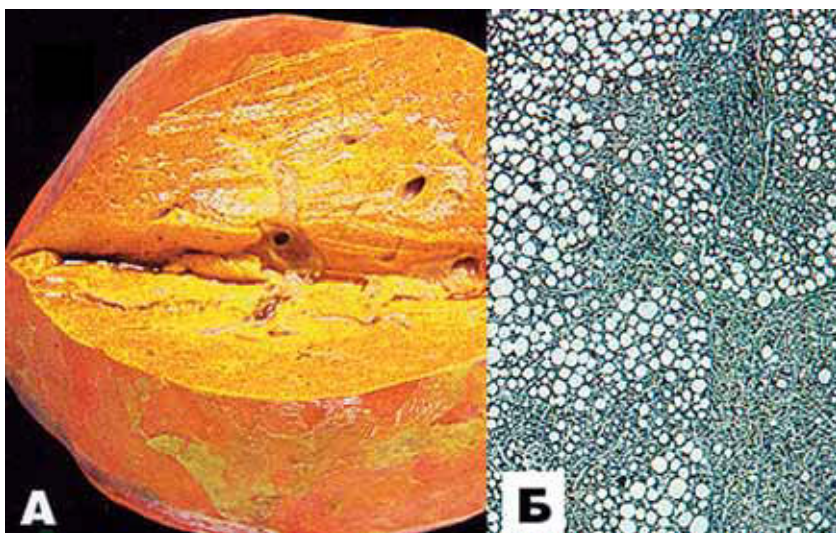


Рис. 96.  
Ожирение печени: макро (1) и микропрепарат (2).

Известно, что в состав нуклеиновых кислот в качестве обязательных компонентов входят пуриновые (аденин и гуанин) и пиримидиновые (урацил, цитозин, тимин) азотистые основания.

Пурины в организме млекопитающих являются полифункциональными соединениями. Они могут выступать в роли макроэргов, входить в состав нуклеиновых кислот, различных коферментов, участвующих в передаче нервных импульсов. Пуриновые нуклеотиды (АТФ и ГТФ), пуриновые нуклеозиды (аденозин, гуанозин) и продукты их метаболизма (ксантин и гипоксантин) освобождаются в ходе жизнедеятельности клеток в экстрацеллюлярное пространство, где они могут действовать как межклеточные сигнальные молекулы. Некоторые эффекты пуринов опосредуются через специальные пуринергические рецепторы  $P_1$  и  $P_2$ , расположенные на поверхности клеток, тогда как для реализации других эффектов требуется проникновение пуринов в клетки-мишени. Эндогенные пурины могут регулировать активность различных тканей посредством изменения чувствительности других (непуринергических) рецепторов к соответствующим воздействиям (модулирующий эффект). Например, аденозин через пуриновые рецепторы тормозит липолиз, увеличивает коронарный кровоток, снижает артериальное давление, препятствует агрегации тромбоцитов и замедляет частоту сердечных сокращений, а через инсулиновые рецепторы — увеличивает способность инсулина стимулировать мембранный транспорт глюкозы и ее включение в адипоциты. Аденозин в больших концентрациях может индуцировать апоптоз нервных клеток посредством активации расположенных на их поверхности рецепторов  $A_3$ .

## НЕКОТОРЫЕ ЗВЕНЬЯ ОБМЕНА ПУРИНОВ И МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Для того, чтобы понять механизмы нарушения пуринового обмена, рассмотрим схему 20, на которой представлены основные звенья метаболизма пуринов.

**Биосинтез пуринов «de novo»** представляет собой многостадийный процесс, скорость которого (а, следовательно, и скорость продукции уратов) определяется на начальной стадии активностью фермента амидофосфорибозилтрансферазы (АФРТ), катализирующего взаимодействие фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ) и глютамина. Активность АФРТ находится в прямой зависимости от концентрации ФРПФ (чем больше ФРПФ, тем выше активность фермента) и в обратной зависимости от концентрации конечных продуктов биосинтеза — ГМФ, ИМФ и АМФ.

Вторым важнейшим регуляторным механизмом поддержания концентрации пуриновых оснований является изменение активности фермента гипоксантин(гуанин)-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ). Этот фермент катализирует реакцию между гипоксантином (или гуанином) и фосфорибозилпирофосфатом (ФРПФ) с образованием соответствующих рибонуклеотидов — ИМФ или ГМФ. Увеличение активности ГФРТ замедляет биосинтез пуринов, так как, с одной стороны, уменьшается содержание субстрата (фосфорибозилпирофосфата, ФРПФ), а с другой, — увеличивается концентрация ингибиторных (в отношении АФРТ) рибонуклеотидов (ГМФ и ИМФ).

Дефицит гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы ведет к усилению биосинтеза уратов двумя путями: во-первых, из-за того, что при этом аккумулируется ФРПФ вследствие уменьшения его утилизации на путях пуринового метаболизма, и во-вторых, происходит снижение образования ИМФ и ГМФ, обладающих ингибирующим действием на амидофосфорибозилтрансферазу, растормаживание которой усиливает синтез пуриновых оснований. Таким образом, дефицит ГФРТ может являться одной из причин гиперпродукции уратов, следовательно, гиперурикемии.

В конечном итоге пуриновые основания подвергаются окислению. Например, гуанин окисляется до ксантина и затем до мочевой кислоты; аденозин превращается в инозин, затем в гипоксантин и далее в мочевую кислоту. Мочевая кислота всасывается в кишечнике и затем выделяется с мочой.

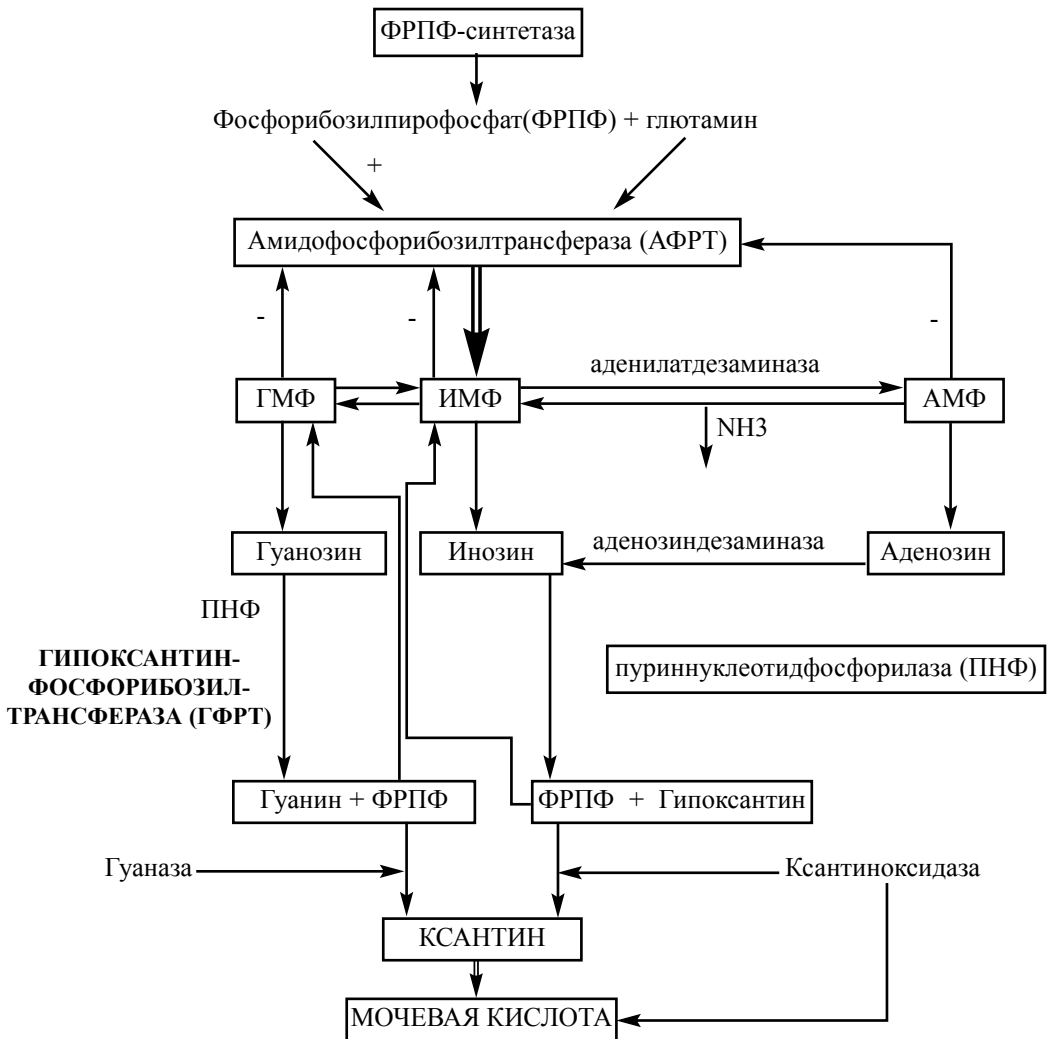
Таким образом, в организме человека большая часть пуринов, высвободившихся из поступивших с пищей нуклеиновых кислот, превращается в мочевую кислоту, являющуюся конечным продуктом катаболизма пуринов. Продукция уратов возможна только в тканях, содержащих ксантиноксидазу, то есть в основном в печени и тонком кишечнике. В норме до двух третей уратов экскретируются почками, а остающиеся в основном элиминируются через кишечник.

В отличие от животных, в организме человека нет фермента **уриказы**, под воздействием которого мочевая кислота превраща-

ется в хорошо растворимое соединение — **аллантоин**. Отсутствие этого фермента — фактор, предрасполагающий к отложению кристаллов мочевой кислоты в тканях.

Доминирующая форма, в которой мочевая кислота находится в организме, зависит от pH соответствующей биологической жидкости. Мочевая кислота является слабой кислотой, и в жидкостях с pH выше 5,75 она присутствует главным образом в виде мононатриевой соли. Мочевая кислота лучше растворяется в моче, чем в воде, что, вероятно, связано с присутствием в моче белков и мукополисахаридов. С увеличением pH

Схема 20



мочи растворимость мочевой кислоты повышается. В плазме, внеклеточной жидкости, синовиальной жидкости мочевая кислота на 98% представлена в виде урата натрия, который легко ультрафильтруется в первичную мочу. Насыщение плазмы уратами натрия достигается при их концентрации 415 мкмоль/л (6,8 мг%) при температуре 37°C. При более высокой концентрации происходит перенасыщение плазмы, что создает условия для выпадения урата натрия в виде кристаллов. В норме содержание последнего в сыворотке крови близко к насыщению и составляет 360–415 мкмоль/л (6,0–6,8 мг%); оно варьирует в зависимости от возраста, веса тела, уровня артериального давления, функции почек и потребления алкоголя.

## НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ

Нарушения пуринового обмена выражаются в виде гиперурикемии, гипоурикемии и некоторых наследственных нарушений пуринового обмена, ведущих к иммунодефицитам и миопатическому синдрому.

**Причины гиперурикемии.** Гиперурикемия может быть результатом повышенной продукции или сниженной экскреции мочевой кислоты или следствием комбинации этих двух нарушений.

Повышение продукции уратов может быть обусловлено следующими факторами:

1. *Алиментарный.* Пища является экogenous источником пуринов, поэтому потребление пищи, богатой нуклеиновыми кислотами, приводит к значительному увеличению уровня уратов в плазме крови. Из органов наиболее «богатыми» нуклеиновыми кислотами являются печень, почки, тимус, поджелудочная железа, мозг, язык, мышцы. Много нуклеиновых кислот содержится в таких продуктах питания как рыба, грибы, бобовые, арахис, шпинат, шоколад.

2. *Возможно увеличение скорости биосинтеза пуринов «de novo»,* связанное с генетически обусловленным повышением активности амидофосфорибозилпирофосфатсинтетазы, регулирующей начальную стадию синтеза пуринов.

3. Генетически обусловленное *снижение активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы,* что замедляет метаболитическую утилизацию гипоксантина и гуанина, и в конечном итоге способствует избыточному образованию пуринов.

4. Ускоренная *деградация пуриновых нуклеотидов* также может сопровождаться усилением образования пуринов и гиперурикемией. Это встречается чаще всего при массивной гибели клеток, например, при лейкозных бластных кризах, химиотерапии опухолей, гемолизе. Гиперурикемия сопровождается избыточной деградацией АТФ, наблюдающуюся при тяжелой физической нагрузке, эпилептическом припадке, инфаркте миокарда, дыхательной недостаточности. Первые три из перечисленных относятся к т.н. первичным гиперурикемиям, а четвертая — к вторичным гиперурикемиям.

Гиперурикемия, обусловленная снижением экскреции уратов, может наблюдаться при уменьшении клубочковой фильтрации, снижении канальцевой секреции или повышении канальцевой реабсорбции солей мочевой кислоты. Уменьшение ультрафильтрации уратов может вносить определенный вклад в патогенез гиперурикемии при свинцовой нефропатии и почечной недостаточности.

Снижение канальцевой секреции уратов выступает как причина вторичной гиперурикемии при ацидозах. Диабетический кетоацидоз, лактатацидоз, голодание, интоксикация алкоголем или салицилатами сопровождается накоплением в крови различных органических кислот ( $\beta$ -оксимасляной, ацетоуксусной, салициловой, молочной), которые конкурируют с уратами за канальцевую секрецию. У некоторых больных подагрой причиной гиперурикемии может быть повышение канальцевой реабсорбции мочевой кислоты. Гиперурикемия нередко отмечается при свинцовой нефропатии и почечной недостаточности. Уменьшение выведения уратов из организма наблюдается при гиперпаратиреозе.

Одновременное сочетание двух вышеупомянутых причинных факторов гиперурикемии (усиление продукции и снижение экскреции мочевой кислоты) встречается при некоторых наследственных ферментопатиях (снижение активности глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1-фосфаталядозы), а также при избыточном потреблении алкоголя. Алкогольная интоксикация ведет к возрастанию интенсивности распада АТФ в пе-



чени (увеличение продукции уратов) и гиперлактацидемии (угнетение секреции мочевой кислоты). Кроме того, в одном весьма распространенном алкогольном напитке — пиве — содержится довольно большое количество гуанозина — пуринового основания.

В клинике можно использовать достаточно простой тест, позволяющий определить, какое нарушение — гиперпродукция или гипозэкреция мочевой кислоты — лежит в основе развития подагры у данного больного. Для этого необходимо измерить концентрацию мочевой кислоты и креатинина в суточной порции мочи (креатинин определяют для оценки клубочковой фильтрации). При обычной диете, содержащей пуриновые основания, выделение более 800 мг уратов в сутки свидетельствует о повышенном образовании мочевой кислоты. Если же содержание уратов в суточной моче составляет менее 800 мг, то у больного нарушено их выведение с почками.

## ПОДАГРА

### Определение понятия, классификация, этиология и патогенез

Подагра (греч. *podos* — нога, *agra* — захват, что дословно означает «нога в капкане») представляет собой такое нарушение пуринового обмена, для которого характерна гиперурикемия, сочетающаяся с отложением уратов в тканях организма.

В английском языке для обозначения подагры употребляют термин «*gout*», который произошел от латинского слова «*gutta*», что значит «капля». В средние века считали, что уязвимые суставы повреждаются каплями дьявольской жидкости.

Гиперурикемия — это повышение содержания в плазме уратов свыше 420 мкмоль/л (7 мг%), свидетельствующее о тотальном увеличении содержания уратов в организме. При гиперурикемии плазма и внеклеточная жидкость находятся в состоянии супернасыщения уратами, что создает условия для образования уратных кристаллов и отложения их в ткани суставов, почек, сосудистой стенки (реже сердца, глаза). Все это обуславливает различные клинические проявления, объединяемые термином «подагра». К ним

относятся: а) острый моноуставной артрит; б) т.н. «тофусная» подагра» (тофусы — от греч. *tophus* — пористый камень, туф — есть не что иное как подагрические узлы), характеризующаяся отложением кристаллов уратов в суставах, костной, хрящевой и мягких тканях; в) отложение кристаллов уратов в почечной паренхиме и г) уролитиаз (образование почечных камней из уратов). Наиболее характерным для подагры является выпадение микрокристаллов мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях, в связи с чем подагру относят к микрокристаллическим артритам.

Считают, что без отложения уратов в тканях организма подагры, как заболевания, не существует, а есть лишь фактор риска ее развития — гиперурикемия, встречающаяся при амбулаторном обследовании у 5–12% взрослых индивидуумов. При этом лишь около 10% больных с гиперурикемией страдают подагрой. Мужчины болеют подагрой в 20 раз чаще, чем женщины. Подагра — самая частая причина развития воспалительного артрита у мужчин старше 40 лет. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости подагрой в экономически развитых странах. Показано, в частности, что риск развития подагры увеличивается в прямой зависимости от степени увеличения содержания уратов в плазме, а частота развития осложнений при подагре коррелирует с длительностью и выраженностью гиперурикемии. К другим факторам риска возникновения подагры относят сахарный диабет, ожирение, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, атеросклероз, а также повышенное потребление с пищей продуктов, содержащих избыточное количество пуринов (см. выше), жиров, углеводов, излишнее употребление алкоголя, чая и кофе. Существует точка зрения, согласно которой имеется прямая зависимость между высоким уровнем мочевой кислоты в крови и уровнем интеллекта человека. Кроме того, отмечена высокая предрасположенность к развитию подагры у мужчин, достигших больших, чем другие, успехов в жизни, обладающих качествами лидера и большей жизненной активностью. Известно выражение: «гиперурикемия есть подруга изобилия».

Для развития подагры имеет значение не только высокий уровень уратов в крови, но и

снижение их растворимости, наблюдающееся при низких значениях pH и температуры (последнее относится к области периферических суставов).

Различают **первичную подагру**, которая проявляется в двух формах — *метаболической* (наследственной, продукционной) и *почечной* (ретенционной). Первая из них возникает в связи с передающимися по наследству изменениями активности определенных ферментов, регулирующих отдельные звенья пуринового метаболизма, в результате чего наблюдается гиперпродукция мочевой кислоты в организме (см. выше). Вторая (встречающаяся значительно реже) — развивается вследствие уменьшения экскреции мочевой кислоты почками, что в конечном итоге также приводит к гиперурикемии. В клинике может иметь место также сочетание этих двух форм.

Встречающаяся значительно реже **вторичная подагра** рассматривается как один из синдромов другого заболевания, при котором возникают нарушения обмена мочевой кислоты. В случае первичной подагры каких-либо иных заболеваний, которые могли бы быть причиной ее возникновения, выявить не удастся. Вторичная подагра может также возникать при усилении распада пуриновых нуклеотидов (см. выше), а также приеме ряда лекарственных препаратов, ведущих к развитию гиперурикемии, а именно: некоторых диуретиков (например, фуросемида), салицилатов, цитостатиков, никотиновой кислоты, циклоспорина, тиазидов.

#### **Клинические симптомы и их механизмы**

Клинически выделяют следующие стадии подагры: а) асимптоматическую гиперурикемию (содержание мочевой кислоты в крови повышено, но клинические признаки отложения кристаллов в тканях отсутствуют); б) острый подагрический артрит; в) межприступный период; г) хроническая тофусная подагра, нередко сопровождающаяся осложнениями со стороны почек («подагрическая почка»).

Наиболее характерным клиническим проявлением подагры считается острый моноартрит, развивающийся за несколько часов, обычно ночью или в ранние утренние часы («с пением петухов»). Чаще поражает-

ся первый плюснефаланговый сустав. При этом артрит сопровождается острой болью («нога в капкане»). Быстро развивается покраснение (в последующем присоединяется цианоз) кожи вокруг сустава, появляется отечность, местное повышение температуры, сочетающееся в тяжелых случаях с лихорадочной реакцией. Воспаление может перейти на мягкие ткани, создавая клиническую картину целлюлита или флебита. Приступ длится в типичных случаях 6–7 дней, а затем стихает.

Провоцирующими факторами подагрического артрита являются прием алкоголя, употребление пищи, богатой пуриновыми основаниями, травма (в том числе операционная), тяжелая физическая нагрузка, потеря жидкости (баня, работа при повышенной температуре окружающей среды), прием мочегонных средств, лучевая терапия, острые инфекции, инфаркт миокарда, голодание.

Особое место плюснефаланговых суставов больших пальцев стоп среди всех сочленений, возможно, объясняется тем, что именно в них раньше и чаще всего возникают с возрастом дегенеративно-дистрофические изменения хряща, что предрасполагает к отложению уратов.

*В основе патогенеза подагрического артрита лежит взаимодействие между кристаллами уратов и полиморфноядерными лейкоцитами с последующей активацией гуморальных и клеточных медиаторов воспаления.*

Вначале появляются очаги скопления микрокристаллов уратов («микротуфусы») в синовиальной мембране и хряще как результат длительной гиперурикемии. В результате травмы, повышения температуры в суставе и увеличения концентрации мочевой кислоты в крови или синовиальной жидкости эти микротуфусы разрушаются, а уратные кристаллы выходят в суставную полость. Активированные уратными кристаллами компоненты комплемента (в частности, C5a) и иммуноглобулины-G выполняют роль опсониров, способствуя фагоцитозу кристаллов нейтрофилами. Фагосомы нейтрофилов, поглотивших кристаллы уратов, сливаются с лизосомами, образуя фаголизосому, с последующим разрушением белковой оболочки кристаллов. С другой стороны, из поврежденных кристаллами нейтрофилов высво-

бождаются лизосомальные ферменты, свободные радикалы кислорода, лейкотриены (в частности, лейкотриен В<sub>4</sub>) и простагландины. Многие из этих факторов при участии активированного комплемента индуцируют хемотаксис, что способствует развитию местной воспалительной реакции с выраженным скоплением полиморфноядерных лейкоцитов. С течением времени в очаге воспаления последние заменяются мононуклеарными фагоцитами (макрофагами). Воздействие уратных кристаллов на макрофаги также вызывает высвобождение из них соответствующих медиаторов воспаления: простагландинов (Е<sub>2</sub>), лизосомальных ферментов, фактора некроза опухолей и интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8), которые способствуют вовлечению в воспалительный процесс других суставов и мягких тканей.

Следует отметить важную роль клеток синовиальной мембраны в инициации подагрического воспаления. Эти клетки первыми (в норме в полости сустава полиморфноядерных лейкоцитов практически нет) фагоцитируют кристаллы уратов и тем самым активируются. Следствием активации клеток синовиальной мембраны является секреция ими различных цитокинов (в том числе интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др.). Именно эти цитокины вызывают эмиграцию нейтрофилов в полость суставов и стимулируют развитие как местных, так и общих воспалительных реакций (лихорадка, лейкоцитоз).

На динамику воспалительной реакции в суставах могут оказывать влияние активные белки. Если иммуноглобулины-Г активируют воспалительный процесс, то апопротеин-В и некоторые липопротеины ингибируют индуцированную уратными кристаллами активацию нейтрофилов. В условиях воспаления даже большие молекулы липопротеинов способны проникать через синовиальную мембрану в суставную полость, связывая там уратные кристаллы, способствуя тем самым прекращению подагрической атаки.

Таким образом, подагрические «тофусы» представляют собой скопления кристаллов урата натрия, окруженные, как правило, мононуклеарами. Подагрические узлы могут образовываться как в самом суставе, так и вне сустава, вызывая деформацию и деструкцию тканей. В суставе эти

процессы ведут к деструкции хряща и костной ткани.

После окончания первого приступа наступает так называемый межприступный период, протекающий асимптомно и прерывающийся последующей острой атакой.

И, наконец, возможно прогрессирование болезни, когда возникают повторные приступы, которые со временем становятся тяжелее и приобретают характер полиартрита. В области пораженных суставов или регионарных сухожилий, а также в области ушных раковин образуются видимые макроскопически безболезненные подкожные бугристые образования, представляющие собой подагрические узлы. Это означает переход в финальную стадию болезни, именуемую *хронической тофусной подагрой*. От первой «атаки» болезни до развития хронической подагры проходит в среднем 10–12 лет. Темпы прогрессирования заболевания зависят от выраженности гиперурикемии и степени поражения почек.

### Осложнения

Одним из основных осложнений подагры является поражение почек, которое может проявиться на любой стадии подагры. Чаще всего наблюдается *нефролитиаз*, который в 40% случаев может предшествовать началу подагрического артрита. При этом в состав почечных камней включаются не только соли мочевой кислоты, но и оксалаты и фосфаты кальция. Значительно реже, как осложнения подагры, в клинике встречается *уратная нефропатия*, связанная с депозицией кристаллов уратов в почечном интерстиции, а также *мочекислая нефропатия*, развивающаяся вследствие отложения кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках, лоханках почек, уретре.

Важную роль в патогенезе мочекислого литиаза играет *гиперурикемия*, но еще большее значение имеет *гиперурикозурия*. При выделении за сутки менее 700 мг мочевой кислоты уролитиаз отмечается у 21% больных, а при выделении 1100 мг в сутки и более — у 50% больных подагрой. Нельзя не отметить и определенного значения фактора растворимости мочевой кислоты, зависящего от рН мочи. При щелочных значениях рН мочевая кислота практически полностью

диссоциирует, при нейтральных значениях (рН=5 или 6) диссоциирует наполовину, а при кислых значениях рН — почти не диссоциирует. У больных с подагрическим уролитиазом, как правило, наблюдается кислая реакция мочи и снижение экскреции аммония. Эти факторы приобретают особое значение при снижении объема выделяемой мочи, возникающем вследствие внепочечной потери жидкости или при уменьшении потребления жидкости. К образованию кристаллов мочевой кислоты в моче могут вести ситуации, сопровождающиеся постоянным выделением кислой мочи (например, диарея и лихорадка). Камнеобразованию также способствует стаз мочи (врожденные аномалии мочевыводящих путей, гипертрофия предстательной железы и др.) и ее инфицирование.

Наиболее характерным признаком уратной нефропатии является поражение канальцев почек, однако, при этом не исключается и поражение клубочков, в патогенезе которого определенное значение придает иммунным нарушениям. Помимо прямого нефротоксического эффекта в механизме повреждающего действия избытка мочевой кислоты играет определенную роль активация комплемента и усиление альтерирующего действия лейкоцитов и тромбоцитов на сосудистую стенку, взаимодействие кристаллов урата натрия с полиморфноядерными лейкоцитами, приводящее к развитию воспалительного процесса.

Комбинация всех этих процессов ведет к развитию при подагре т.н. *подагрической почки* с протеинурией, цилиндрурией, микрогематурией, изостенурией, артериальной гипертензией и периодическими почечными коликами. В самой почке при этом находят тофусы, уратные камни, интерстициальный нефрит, гломерулосклероз, артериосклероз с развитием нефроцирроза. Нередко в итоге развивается уремия.

Поражение почек — наиболее частое, но не единственное висцеральное проявление подагры. Возможно обнаружение подагрических узелков в носовом хряще, веках, гортани. Известны случаи подагрического поражения коронарных артерий, миокарда, эпикарда, клапанов сердца. Описаны случаи тяжелого поражения нервной системы с отложением кристаллов мочевой кислоты в спинном мозге.

## Принципы патогенетической терапии подагры

Лечение подагры должно быть комплексным и включать в себя:

1) ограничения в диете: снижение общей калорийности пищи, резкое ограничение приема продуктов, содержащих повышенное количество пуринов, отказ от употребления пива и крепких алкогольных напитков. Диету при подагре следует соблюдать, несмотря на то, что, как отмечают многие клиницисты, не у всех больных она дает четкий положительный эффект.

2) нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, диклофенак и др.);

3) кортикостероидные препараты;

4) препараты, уменьшающие синтез мочевой кислоты в организме (урикостатики), в частности, ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол);

5) препараты, стимулирующие выведение мочевой кислоты с мочой — урикозурические средства, к которым относятся сульфинпиразон, бензбромарон.

Последние две группы препаратов следует назначать после полного купирования приступа подагры. Для лечения острого подагрического артрита обычно применяют *колхицин* (ингибитор хемотаксиса нейтрофилов), а также стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. При этом рекомендуется избегать салицилатов, так как они могут ухудшить выведение мочевой кислоты из организма.

Как было отмечено выше, существуют разные варианты происхождения гиперурикемии, сопровождающиеся иными, чем подагра, клиническими синдромами.

**Синдром Леша-Найхана.** У некоторых пациентов обнаруживается *полное отсутствие фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ)*, катализирующей присоединение фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ) к гипоксантину или гуанину с последующим образованием инозин-или гуанозинмонофосфата. В условиях дефицита этого фермента происходит увеличение внутриклеточной концентрации фосфорибозилпирофосфата (т.к. последний меньше расходуется в реакциях регенерации пуриновых нуклеотидов), что ведет к избыточному образованию пуринов и гиперпродукции уратов.

Синдром Леша-Найхана наследуется как сцепленная с X-хромосомой рецессивная болезнь, которая характеризуется задержкой умственного развития, судорогами, патологической поведенческой активностью, хореоатетозом, стремлением к членовредительству. Развивающаяся вследствие гиперпродукции уратов выраженная гиперурикемия может вызывать увеличение выделения с мочой кристаллов мочевой кислоты, нефролитиаз и подагрический артрит.

Предполагается, что в патогенезе расстройств функций центральной нервной системы у этих больных играет важную роль нарушение дифференцировки дофаминергических нейронов.

При *частичной недостаточности гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Келли-Сигмиллера)* отмечаются все вышеуказанные симптомы, за исключением патологических отклонений со стороны центральной нервной системы.

**Болезнь Гирке (болезнь накопления гликогена 1 типа).** При этой наследственной патологии, в основе патогенеза которой лежит недостаточность глюкозо-6-фосфатазы, также происходит увеличение накопления уратов в результате повышенного расщепления АТФ в процессе распада гликогена, обусловленного гипогликемией. Для данного заболевания характерен лактатацидоз, который затрудняет секрецию уратов в канальцах почек вследствие увеличения концентрации конкурирующих анионов молочной кислоты.

## Другие нарушения метаболизма пуринов

**Недостаточность миоаденилатдезаминазы.** Аденилатдезаминаза (изоформа АМФ-дезаминазы скелетных мышц), катализирующая превращение АМФ в ИМФ с высвобождением аммония, является важным компонентом пуринового обмена, во многом определяющим энергообеспечение скелетных мышц. Снижение активности миоаденилатдезаминазы приводит к миопатическому синдрому, проявляющемуся в виде быстрой утомляемости, миалгиях, возникновении судорог после физической нагрузки. Описаны как первичная (наследственная, передающая

ся по аутосомному рецессивному типу), так и вторичная (приобретенная) формы недостаточности миоаденилатдезаминазы. Диагностика заболевания основывается на определении в плазме обследуемых содержания лактата и аммония после физической работы мышц предплечья в условиях ишемии. У пациентов с дефицитом ферментативной активности наблюдается продукция лактата при отсутствии продукции аммония.

Описаны два иммунодефицитных заболевания, связанные с недостаточностью ферментов пуринового обмена (рис. 32).

**Снижение активности аденозиндезаминазы** ведет к тяжелому иммунодефициту, при котором вследствие резкого угнетения дифференцировки клеток лимфоидного ростка снижается количество и нарушается функция как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов.

**С недостаточностью пуриноклеозидфосфорилазы** связана более легкая форма иммунодефицита, при которой функциональная активность В-лимфоцитов остается нормальной, а функциональная активность Т-лимфоцитов значительно нарушается.

В основе патогенеза иммунных нарушений при обоих заболеваниях, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, лежит накопление в иммунокомпетентных клетках дезоксирибонуклеотидтрифосфатов (дезоксирибо-ГТФ и дезоксирибо-АТФ), которые аллостерически ингибируют рибонуклеотидредуктазу, что, в свою очередь, приводит к снижению содержания в Т-лимфоцитах пула предшественников синтеза ДНК.

**Гипоурикемия** (падение концентрации уратов в крови ниже 120 мкмоль/л или ниже 2 мг%) может быть следствием снижения продукции уратов, увеличения экскреции мочевой кислоты либо результатом комбинации этих механизмов. Большинство встречающихся в клинике гипоурикемий являются результатом увеличенной экскреции мочевой кислоты, что может встречаться при некоторых заболеваниях (например, циррозе печени, сахарном диабете, синдроме Фанкони) или использовании некоторых препаратов (например, рентгеноконтрастные вещества).

Снижение продукции уратов (как причина гипоурикемии) встречается реже. Подобное происходит при недостаточности ксантиноксидазы, вызванной либо генетическим

дефектом, либо тяжелым поражением печени, что приводит к снижению образования мочевой кислоты и увеличению экскреции ее предшественников — гипоксантина и

ксантина. При тяжелой недостаточности ксантиноксидазы у пациентов часто развивается ксантинурия с образованием ксантиновых камней в почках.

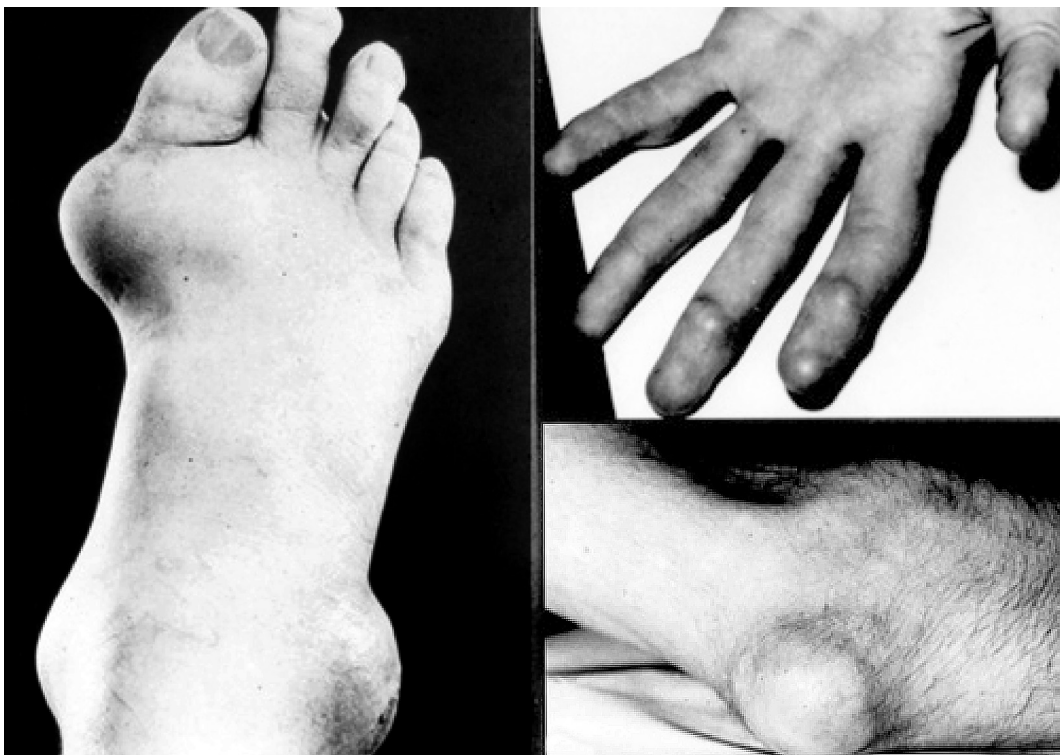


Рис. 32.  
См. пояснения в тексте.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Назовите основные **причины гиперурикемии**.
2. С чем может быть связано **повышение продукции уратов** в организме?
3. Что такое **подагра**?
4. Чем отличается **первичная** подагра от **вторичной** ?
5. Что лежит в основе патогенеза подагрического **артрита**?
6. Что представляют собой подагрические **«тофусы»** ?
7. Каковы механизмы развития т.н. **«подагрической почки»**?
8. Каковы принципы патогенетической **терапии** подагры

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АВИТАМИНОЗОВ

**Витамины** — это низкомолекулярные органические соединения, являющиеся незаменимыми, жизненно необходимыми компонентами рационального питания. Роль витаминов в процессах жизнедеятельности огромна, поскольку они являются кофакторами ряда важнейших метаболических реакций.

В результате длительного отсутствия в пищевом рационе тех или иных витаминов, а также вследствие нарушения их всасывания и усвоения организмом, возникают патологические состояния, называемые **авитаминозами**.

Авитаминозы могут быть *первичными (экзогенными)* и *вторичными (эндогенными)*. В первом случае авитаминоз развивается в результате либо полного отсутствия тех или иных витаминов в пище, либо вследствие резкого снижения их содержания в потребляемых пищевых продуктах. Вторичные авитаминозы — результат нарушения всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте или же патология их усвоения и использования клетками и тканями.

Патологические изменения (чаще функционального характера), возникающие в результате частичной недостаточности витаминов, называются *гиповитаминозами*.

Ниже рассматривается патогенез наиболее распространенных форм авитаминозов (гиповитаминозов).

### Авитаминоз А

**Витамин А** (ретинол, ретинал, ретиноевая кислота) относится к группе жирорастворимых витаминов и участвует в регуляции многих обменных процессов, в осуществлении фоторецепции, в росте и развитии костной ткани, дифференцировке эпителия.

Этот витамин в виде эфира пальмитиновой кислоты содержится только в продуктах животного происхождения<sup>1</sup>. Провитами-

ны А — каротины  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  — растительные пигменты, которые в животном организме превращаются в витамин А, встречаются во многих растительных продуктах: овощах, плодах, ягодах. Следует иметь в виду, что биологическая активность каротинов в несколько раз меньше, чем витамина А.

Витамин А в норме в желудке не разлагается, а гидролизуется и полностью всасывается в тонком кишечнике. Для нормального гидролиза и всасывания витамина А обязательно присутствие жиров и желчных кислот. Каротины, в отличие от витамина А, усваиваются организмом человека ограниченно — не более 9–17% от введенного количества. Для всасывания каротинов тоже необходимо наличие жиров и желчных кислот.

Авитаминоз А наиболее разрушительно сказывается на детском организме, приводя к задержке роста и интеллектуального развития, увеличению склонности к инфекционным заболеваниям. У людей любых возрастов он вызывает *ксерофтальмию* и *кератомалацию* (повреждение роговицы глаза), которые могут привести к гибели глаза. Повреждение глаз у человека — наиболее специфический симптом этого вида витаминной недостаточности. Раннее проявление авитаминоза А — *гемералопия* (*куриная слепота*) — нарушение сумеречного зрения (снижение темновой адаптации и уменьшение способности ориентироваться в сумерках и в слабо освещенном помещении). Дальнейшее развитие авитаминоза А проявляется в виде кератинизации эпителия конъюнктивы и роговицы и нарушении нормальной секреции слезных желез. Все это вместе взятое приводит к возникновению *ксероза* (высыхание конъюнктивы), а затем, после присоединения вторичной инфекции и развития воспаления, и к кератомалации, то есть к прободению роговицы (рис. 33, см. вкладку) и гибели глаза. У детей в возрасте от окончания грудного вскармливания до пяти лет жизни повреждение глаз в результате авитаминоза А развивается особенно быстро — в течение 2–3-х суток.

Характерным проявлением авитаминоза А у взрослых является повреждение кожно-

<sup>1</sup> Особенно много витамина А содержится в печени палтуса (30 мг%), трески (20 мг%), говяжьей печени (7–15 мг%), сливочном масле (0.6 мг%), яйцах (0.35 мг%).

го эпителия в виде фринодермы («жабья кожа») или *фолликулярного гиперкератоза* (рис. 34). Для этого заболевания характерны усиление ороговения эпителия, сухость и шероховатость кожи, дисфункция потовых и сальных желез. В дальнейшем на месте волосяных фолликулов возникает папулезная сыпь.

Лечение авитаминоза А в случае его экзогенной формы лишено каких-либо сложностей: необходимо обеспечить поступление в организм витамина А в дозировке, несколько превышающей суточную потребность. При эндогенной недостаточности витамина параллельно с лечением заболевания, вызвавшего нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов в кишечнике, необходимо обеспечить парэнтеральное введение витамина А.

Механизмы расстройств, возникающих в организме при недостатке витамина А, связаны в основном с тем, что этот витамин является мощным антиоксидантом, ингибирующим процессы перекисного окисления липидов. При его дефиците продукты этой реакции повреждают клетки.

### Авитаминоз D

Под названием **витамин D** объединена группа циклических стероидоподобных химических соединений (эргокальциферол — витамин D<sub>2</sub>; холекальциферол — витамин D<sub>3</sub>; дигидроэргокальциферол — витамин D<sub>4</sub>), обладающих антирахитическим действием.

Распространение витамина D в природе ограничено. В больших количествах он находится только в жире печени некоторых морских рыб и морских животных (акула, дельфин, кит, кашалот). Провитамин D<sub>3</sub> (7-дегидрохолестерин) образуется из холестерина и накапливается в кожных покровах человека. Под влиянием солнечного облучения он превращается в витамин D.<sup>2</sup>

Основное проявление недостаточности витамина D — нарушение процессов *кальцификации*, что прежде всего сказывается на минерализации костной ткани и вызывает развитие *остеомалации* и *остеопороза*, являющихся основными проявлениями *рахита*.

Повышая активность фермента *пируватдекарбоксилазы*, витамин D ускоряет превращение пировиноградной кислоты в лимонную, что, в свою очередь, создает оптимальные условия для всасывания кальция в кишечнике (благодаря возникновению слабощелочной реакции среды в клетках эпителия кишечной стенки). Следовательно, недостаток витамина D приводит также и к нарушению всасывания кальция в кишечнике. Кроме того, в этом случае кальций задерживается в митохондриях клеток кишечного эпителия, уменьшается реабсорбция кальция и фосфатов в почечных ка-

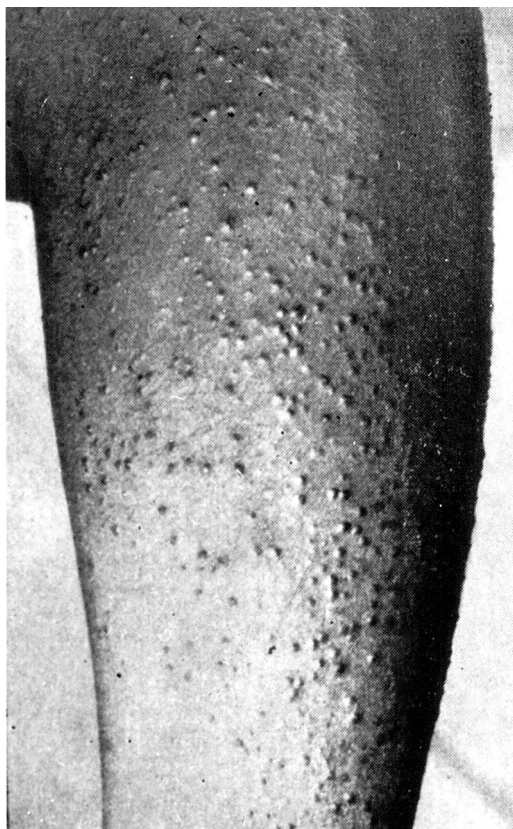


Рис. 34.  
Фолликулярный гиперкератоз (по D.B. Jelliffe).

<sup>2</sup> Именно роль ультрафиолетовой радиации (солнечного света) в профилактике рахита, являющегося следствием D-витаминной недостаточности, явилась основой крылатого выражения: «Куда не приходит солнце, туда приходит врач».





Рис. 35.  
Рахитическое поражение ребер — так называемые «четки» (по D.B. Jelliffe).

нальцах и, как следствие всех этих явлений, значительно понижается концентрация кальция и фосфора в плазме крови. У детей недостаток витамина D значительно быстрее, чем у взрослых, вызывает нарушение фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани. Указанные явления и определяют патогенез *рахита*. У взрослых D-авитаминоз и D-гиповитаминоз<sup>3</sup> приводит к остеомаляции (например, у беременных и кормящих женщин) и к остеопорозу (у пожилых людей).

Основную опасность D-авитаминоз несет детскому, растущему организму. При рахите не только снижается минерализация новообразующейся костной ткани, но и наблюдается вымывание кальция и фосфора из уже существующей. Последнее обстоятельство связано с *гиперпродукцией гормона паращитовидных желез*, усиление секреции которого инициируется низким уровнем кальция в крови. Размягчение костей при рахите приводит к их деформации («саблевидные» но-

ги, различные формы искривления позвоночника). На костно-хрящевых сочленениях ребер образуются костные утолщения — рахитические четки (рис. 35). Замедляется минерализация плоских костей черепа, что проявляется в их размягчении (краниотабес) и в позднем закрытии родничков. Недостаток кальция и фосфора нарушает не только нормальное развитие костной ткани. Рахит вызывает патологические изменения в нервной и мышечной системах. У детей, перенесших рахит, может замедляться интеллектуальное развитие, нарушается регуляция мышечного тонуса, развивается гипотония мышц.

Профилактика и лечение рахита успешно осуществляется препаратами витамина D.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Строго говоря, авитаминоз D у человека, как правило, не развивается, так как часть витамина D (фракция D<sub>3</sub>) синтезируется в коже под влиянием солнечного облучения. Поэтому речь может идти о той или иной степени выраженности гиповитаминоза D. Однако мы употребляем термин *авитаминоз D*, поскольку он является широко применяемым в случаях тяжелых форм D-витаминовой недостаточности.

<sup>4</sup> При назначении препаратов витамина D надо быть очень осторожным, так как их передозировка может привести к гипervитаминозу D, при котором резко нарушается минеральный обмен организма и, как следствие этого, отмечаются глубокие расстройства нервно-мышечной возбудимости. При употреблении в пищу большого количества продуктов, содержащих значительные количества витаминов A и D, может развиваться тяжелая, нередко смертельная, интоксикация организма этими витаминами (описаны приведшие к смерти случаи тяжелых заболеваний у рыбаков и моряков, употребивших в пищу большое количество печени акулы, которая содержит высокую концентрацию витамина D).

Чаще применяются пероральные формы витамина (спиртовые и масляные растворы). Однако в случае необходимости возможно и парэнтеральное введение витамина D.

### Авитаминоз В<sub>1</sub>

**Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)** достаточно широко распространен в природе. Им богаты продукты как растительного, так и животного происхождения. Однако два обстоятельства могут препятствовать нормальному потреблению витамина В<sub>1</sub> и в результате привести к возникновению а- и гиповитаминоза. Во-первых, витамин В<sub>1</sub> термолабилен. Кулинарная обработка пищи, консервирование продуктов способны разрушить до 70–90% витамина. Во-вторых, тиамин содержится в оболочке и зародыше зерновых. Обработка зерна, например, удаление отрубей<sup>5</sup> или шлифовка риса приводит к почти полному исчезновению витамина В<sub>1</sub> из пищевых продуктов.

Витамин В<sub>1</sub> играет в процессах жизнедеятельности организма значительную роль. Особенно велико его участие в углеводном обмене. Так, тиамин в виде тиаминпирофосфата (кокарбоксилаза) является одним из кофакторов процесса превращения пировиноградной кислоты в АцКоА. Недостаточность витамина В<sub>1</sub> приводит к накоплению в организме молочной и пировиноградной кислот. Тиаминпирофосфат в качестве коэнзима участвует также в прямом окислении глюкозы.

Патогенез а- и гиповитаминоза В<sub>1</sub> определяется ответственной ролью тиамин в углеводном и энергетическом обмене. Именно поэтому патологические изменения при данном авитаминозе прежде всего затрагивают функции наиболее энергозависимых систем организма: нервной и сердечно-сосудистой.

В ряде стран Юго-Восточной Азии, где основным продуктом питания населения является очищенный (шлифованный) рис, практически полностью лишенный витамина В<sub>1</sub>, распространено заболевание, носящее название *бери-бери*, для которого характерны расстройства функции периферической

нервной системы (полиневриты, параличи), а также атрофия мышц конечностей. Патологические изменения возникают и в деятельности сердечно-сосудистой системы: развивается дилатация и недостаточность правого желудочка сердца, тахикардия, возможны отеки.

Различия в симптоматике позволяют выделить три основные формы бери-бери: *паралитическую* с преобладанием неврологических симптомов (парезов, параличей); *отечную*, при которой ведущую роль играют циркуляторные расстройства и отеки; *острую сердечную*, характеризующуюся быстро нарастающей и, как правило, приводящей к смерти острой правожелудочковой недостаточностью.

Особенно тяжело протекает авитаминоз В<sub>1</sub> у детей в первые месяцы жизни. В этом случае основное патологическое проявление авитаминоза — острая сердечная недостаточность. Авитаминоз В<sub>1</sub> у детей раннего возраста — это следствие авитаминоза матери, в молоке которой резко снижено содержание тиамин, или он полностью отсутствует.

### Авитаминоз В<sub>2</sub>

**Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин)** в организме человека и животных входит в состав ферментов — *флавопротеидов*, которые относятся к группе оксидоредуктаз и принимают участие в тканевом дыхании и окислительном фосфорилировании.

Флавопротеиды — относительно не стойкие соединения. Скорость их распада значительно увеличивается на фоне усиленной утилизации тканевых белков при различных видах алиментарной недостаточности.

Авитаминоз В<sub>2</sub> проявляется прежде всего поражением губ и кожи нижней части лица в виде *хейлоза* с трещинами и мацерацией губ, себоройных поражений кожи, *ангулярного стоматита*. Развивается глоссит, атрофия сосочков языка. Волосистую часть головы может поражать дерматит. Кроме того, при этом виде авитаминоза достаточно часто наблюдается васкуляризация роговицы, конъюнктивит, кератит, светобоязнь.

Имеются достоверные данные о том, что авитаминоз В<sub>2</sub> предрасполагает к развитию

<sup>5</sup> Именно в связи с этим черный хлеб является источником тиамин, а белый — нет.

язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Недостаток рибофлавина в организме сказывается также на обмене витамина С и некоторых других водорастворимых витаминов. В связи с этим лечение авитаминоза В<sub>2</sub> должно заключаться не только в восполнении недостатка именно этого витамина, но и во введении других витаминов.

### Авитаминоз РР

**Никотиновая кислота, точнее — ее амид (витамин РР)** входит в простетическую группу некоторых ферментов, участвующих в тканевом дыхании и окислительном фосфорилировании. Он содержится в продуктах как растительного, так и животного происхождения. Синтез его достаточно давно освоен, однако заболевание, возникающее при авитаминозе РР — *пеллагра*<sup>6</sup>, все еще встречается там, где население не получает полноценного питания.

Причиной пеллагры, наряду с длительным недостатком в организме витамина РР, является сопутствующий дефицит и ряда других витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, пиридоксина, фолиевой кислоты). Большое значение в этиологии пеллагры имеет также недостаток в пище незаменимой аминокислоты — триптофана.

Предрасполагающим к развитию пеллагры фактором являются **алкоголизм**. Алкоголь, вызывая повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, нарушает всасывание витамина РР. Кроме того, качественно неполноценное питание алкоголика также способствует развитию пеллагры (естественно, при исходном дефиците витамина РР). Аналогичную роль играют и хронические заболевания органов пищеварительной системы. Повышенная потребность организма в витамине РР (беременность, лактация, тяжелая физическая работа) также могут предрасполагать к развитию пеллагры.

Пеллагра эндемична для стран и территорий, где население питается преимущест-

венно зерновыми культурами (особенно кукурузой) и к тому же использует зерно, очищенное от оболочек и зародышей.<sup>7</sup>

Несмотря на то, что внешне, как следует из ее названия<sup>8</sup>, пеллагра проявляется в виде дерматоза — *пеллагрической эритемы* (рис. 36), иногда приобретающей характерную форму «пеллагрической бабочки», наиболее серьезные нарушения при этом заболевании происходят в центральной нервной системе. Дистрофические изменения, обнаруживаемые при пеллагре в коре больших полушарий, мозжечке, подкорковых структурах, симпатических нервных узлах, связаны с тем, что при дефиците никотиновой кислоты нарушается тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование в нервных клетках. Неврологическая симптоматика при пеллагре достаточно обширна. Больные жалуются на сильные головные боли, шум в ушах, у них возникают расстройства тактильной и болевой чувствительности, адинамия, шаткая походка, изменение речи, парезы, мышечные атрофии. Достаточно часто пеллагра сопровождается расстройствами психики вплоть до возникновения аментивно-галлюцинаторного и депрессивного синдромов.

Нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы: гипотония, развитие дегенеративных изменений в миокарде.

Значительные нарушения деятельности обнаруживаются и со стороны пищеварительной системы. Язык отечен, края и кончик его ярко красного цвета. В начале заболевания сосочки языка гипертрофированы, затем атрофируются. У больных развиваются поносы, метеоризм. Возможно возникновение недостаточности печени.

В основе лечения пеллагры лежит поливитаминная терапия (прежде всего — никотиновой кислотой), введение триптофана и нормализация питания.

<sup>7</sup> У большинства зерновых культур витамин РР находится именно в оболочках и зародышах зерен. Так, в 1 г рисовых отрубей содержится 96.6 мкг витамина, шлифованного риса — 6.9 мкг; а шлифованного — 0.9 мкг.

<sup>8</sup> Название заболеванию дал F. Frapolli (1771) — от итал. *pelle agra* — шершавая кожа.

<sup>6</sup> Само название *витамин РР* связано с названием болезни — *пеллагра*. Аббревиатура *РР* образована от *pellagra preventing* — предохраняющий от пеллагры.

## Авитаминоз С

**Витамин С (аскорбиновая кислота)** — один из наиболее известных и широко употребляемых *водорастворимых* витаминов. В известной степени это обстоятельство, очевидно, определяется тем, что с а- и гиповитаминозом С человечество познакомилось очень давно — еще в средние века. В XIII в. французский врач *Жуанвиль*, наблюдавший проявления авитаминоза С (*цинга, скорбут*) у участников одного из крестовых походов, подробно описал признаки этого заболевания. В эпоху великих географических открытий с цингой в полной мере познакомились экипажи кораблей, многими месяцами странствовавшие в океане и лишенные возможности потреблять полноценную пищу (в первую очередь — растительную), и, конечно, врачи. Однако только во второй половине девятнадцатого столетия *В.В. Паашутин* пришел к выводу о том, что цинга возникает в результате отсутствия в пище высокоактивного органического вещества, обладающего кислотными свой-

ствами и не синтезируемого в организме человека.<sup>9</sup>

Витамин С чрезвычайно широко распространен в природе, поскольку его содержат практически все растения. Однако это не означает, что авитаминоз С — это удел лишь людей, либо живущих в условиях крайнего Севера, либо «странствующих и путешествующих». Как это на первый взгляд ни парадоксально, *признаки С-витаминной недостаточности достаточно часто можно встретить у людей, постоянно проживающих в тропическом поясе*. В основе этого лежат следующие причины: *во-первых*, растительные продукты тропиков, как правило, значительно беднее витамином С, чем растения умеренного пояса; *во-вторых*, длительная гипертермия приводит к обильному потоотделению, а вместе с потом из организма выводятся многие водорастворимые витамины, в первую очередь — витамин С; *в-тре-*

<sup>9</sup> *В.В. Паашутин*. Курс общей и экспериментальной патологии (патологической физиологии). СПб., 1902.



а



б

Рис. 36.

Пеллагрический дерматоз (по *D.B. Jelliffe*):

а — поражение предплечий и кистей; б — поражения лица и шеи (так называемое «ожерелье Кассалья»).

тых, выведение аскорбиновой кислоты из организма усиливается при ряде желудочно-кишечных заболеваний, многие из которых эндемичны для стран тропического климата. Именно поэтому суточная доза витамина С для человека, проживающего в условиях тропиков, должна в 1.5–2 раза превышать дозу, рекомендуемую для населения стран с умеренным климатом.

Следует также иметь в виду, что витамин С, подобно большинству водорастворимых витаминов, термолабилен, активно окисляется и разрушается при контакте с кислородом и, обладая высокой растворимостью в воде, чрезвычайно быстро вымывается из пищевых продуктов при их оводнении.<sup>10</sup>

В организме человека аскорбиновая кислота — неперенный участник большинства метаболических процессов. В окислительно-восстановительных реакциях витамин С обеспечивает транспорт электронов и окисление пиридиновых коферментов, способствует оптимальному ходу тканевого дыхания, а также препятствует разрушению гемоглобина. Аскорбиновая кислота — необходимый компонент для нормального образования и существования коллагена — основного вещества соединительной ткани. Недостаток или отсутствие витамина С приводит к серьезному повреждению соединительной ткани, что, в частности, проявляется увеличением проницаемости стенок кровеносных сосудов (явления геморрагического диатеза) и замедлением регенерации органов и тканей при их повреждении.

Аскорбиновая кислота обеспечивает всасывание железа в кишечнике (способствуя восстановлению  $Fe^{+++}$  в  $Fe^{++}$ ), тем самым благотворно влияя на процессы кроветворения.

Из прочих функций витамина С следует упомянуть о его участии в обмене углеводов (повышение активности некоторых ферментов, катализирующих реакции гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, процессов глюконеогенеза). Кроме того, этот витамин положительно влияет на иммуногенез.

Проявления С-витаминной недостаточ-

ности прямо связаны с участием аскорбиновой кислоты в указанных процессах. Наиболее ранний признак С-гипо — и авитаминоза<sup>11</sup> — различные проявления геморрагического диатеза: разрыхление и кровоточивость десен, кровоизлияния в волосяные фолликулы, в мышцы и под надкостницу, в периартикулярные ткани суставов. В дальнейшем может наблюдаться развитие гингивита, расшатывание или даже выпадение зубов, образование некрозов ткани зева, пищевода, челюстных костей.

Кожа людей, страдающих С-гипо- и авитаминозом, становится сухой и шершавой; фолликулярный гиперкератоз при цинге имеет геморрагический характер. На нижних конечностях и туловище возникают точечные кровоизлияния — *петехии*. В костях нижних конечностей вначале обнаруживаются зоны повышенной плотности (обызвествление), а затем — участки разрежения костной ткани.

В настоящее время тяжелые формы цинги, сопровождающиеся кровохарканьем, геморрагическими плевритом, асцитом, энтероколитом, встречаются довольно редко. Значительно чаще недостаточность витамина С наблюдается в виде гиповитаминоза, который характеризуется быстрой утомляемостью, снижением работоспособности, кровоточивостью и разрыхлением десен, явлениями фолликулярного гиперкератоза.

Особую форму С-гипо- и авитаминоза, носящую название *болезни Меллера-Барлова*, можно встретить у детей раннего возраста. Данное заболевание является следствием С-гиповитаминоза матери, в молоке которой значительно снижено содержание аскорбиновой кислоты (или она полностью отсутствует). Болезнь проявляется длительным субфебрилитетом, беспокойством ребенка, болезненностью конечностей при движениях, припуханием диафизов костей, петехиальной сыпью.

Лечение С-гипо- и авитаминоза заключается в назначении диеты, богатой витамином С, а также в пероральном или парэнтеральном введении аскорбиновой кислоты.

Таковы наиболее распространенные фор-

<sup>10</sup> Именно поэтому консервированные фрукты и овощи не могут быть источником достаточного количества витамина С, так как при консервировании основная его масса разрушается.

<sup>11</sup> Следует указать, что С-витаминная недостаточность проявляется не ранее, чем через 2–3 месяца после прекращения поступления витамина С в организм человека.

мы гипо — и авитаминозов. Некоторые формы витаминной недостаточности, лежащие в основе развития нозологических форм, специфичных для патологии той или иной системы организма (например,  $V_{12}$ , фолиевая недостаточность, которые обуславливают развитие тяжелых анемических состояний), будут рассмотрены в соответствующих разделах курса частной патологической физиологии.

## ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И ОБМЕНА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Главными причинами нарушений минерального обмена и обмена микроэлементов, возникающих у человека, являются:

— **низкое содержание или полное отсутствие в продуктах питания и воде определенных минеральных веществ и микроэлементов**, как, например, при эндемическом зобе и кретинизме, связанными с недостатком йода в воде (у жителей высокогорья, пьющих ледниковую воду, являющуюся практически дистиллированной), в результате чего нарушается выработка гормонов щитовидной железой;

— **повышенная потеря организмом минеральных веществ и микроэлементов** (в основном при сильном потении с восполнением потерянной воды, но без восполнения электролитов, как бывает при физической работе в условиях жаркого климата или в горячих цехах);

— **неспособность организма усваивать те или иные минеральные вещества и микроэлементы** (например, неусвоение кальция при гипофункции или оперативном удалении паращитовидных желез);

— **ненормально высокое содержание в продуктах питания или воде некоторых**

**элементов** (например, при *флюорозе* — заболевании зубной эмали при избытке в воде ионов фтора);

— **задержка в организме минеральных веществ и микроэлементов вследствие нарушения процессов их выведения** (например, нарушение обмена магния при уремии).

Для животных организмов источником всех минеральных веществ и микроэлементов являются пищевые продукты и вода. Рациональное питание в подавляющем большинстве случаев способно полностью обеспечить потребности организма в этих веществах. Однако в ряде случаев возникает необходимость определенной корректировки пищевых рационов с целью увеличения или, наоборот, снижения содержания в пище и воде некоторых минеральных веществ или микроэлементов. Примером подобной корректировки может служить необходимость обогащения пищи натрием (в виде обычной поваренной соли) в странах с тропическим и субтропическим климатом или при работе в горячих цехах, когда у человека повышенное потоотделение вызывает интенсивную потерю натрия. В этом случае нормы его потребления должны быть увеличены в 1.5–2 раза по сравнению со странами умеренного климата или при работе на производстве с нормальной температурой окружающей среды (20–25 г/сут против 10–12 г/сут). Аналогичная ситуация должна быть, например, и при недостатке йода в воде.

Краткие сведения о причинах и последствиях нарушений минерального обмена и обмена микроэлементов даны в табл. 17.

Таковы наиболее часто встречающиеся проявления нарушений обмена веществ, связанные с недостатком или избытком отдельных химических элементов в организме.

Таблица 17

Основные сведения о причинах и последствиях нарушений минерального обмена  
и обмена микроэлементов

Элемент	Форма нарушения обмена электролитов и ее этиология	Проявления заболевания
<b>Натрий</b>	<p><i>Гипонатриемия.</i> Понижение содержания натрия в продуктах питания; повышение потоотделения; хронические поносы или длительная рвота; избыточное поступление воды в организм или ее задержка в нем (относительная гипонатриемия, гипонатриемия от разведения).</p> <p><i>Гипернатриемия.</i> Избыточное потребление натрия с пищей; задержка натрия в организме при усилении его реабсорбции в почечных канальцах (в результате повышения секреции альдостерона, нарушения белково-го обмена, голодания).</p>	<p>Снижение осмотического давления крови и межклеточной жидкости; повышенное поступление воды в клетки; избыточный выход калия из клеток; падение артериального давления (вплоть до коллапса); нарушение деятельности сердца; адинамия.</p> <p>Повышение осмотического давления крови и внеклеточной жидкости; выход воды из клеток и их дегенерация; задержка воды в организме, развитие отеков; повышение АД (в результате потенцирующего действия натрия на эффект катехоламинов).</p>
<b>Калий</b>	<p><i>Гипокалиемия.</i> Пониженное содержание калия в продуктах питания; потеря калия в результате хронических поносов или длительной рвоты; избыточное выведение калия с мочой вследствие снижения его реабсорбции в канальцах почек под влиянием избытка альдостерона.</p> <p><i>Гиперкалиемия.</i> Снижение выведения калия почками; высвобождение внутриклеточного калия в результате усиления распада тканей.</p>	<p>Снижение возбудимости нервных и мышечных клеток; падение тонуса сосудов; адинамия; нарушение основных свойств сердечной мышцы.</p> <p>Возникновение калиевой интоксикации; резкое снижение функции сердечной мышцы; брадикардия, аритмия; коллапс; смерть от внезапной остановки сердца.</p>

Элемент	Форма нарушения обмена электролитов и ее этиология	Проявления заболевания
<b>Кальций</b>	<p><i>Гипокальциемия.</i> Пониженное содержание кальция в продуктах питания; повышенный переход кальция из плазмы в костную ткань при гиперпродукции тирокальцитонина; задержка кальция в костной ткани при гиперпродукции паратгормона; нарушение всасывания кальция в кишечнике при гипо- и авитаминозе D.</p> <p><i>Гиперкальциемия.</i> Вымывание кальция из костей и повышенный выход его в кровь при гиперфункции паращитовидных желез или при гипervитаминозе D.</p>	<p>Тетания, спонтанные мышечные судороги в результате патологического повышения нервно-мышечной возбудимости.</p> <p>Парезы, параличи в результате патологического снижения нервно-мышечной возбудимости.</p>
<b>Магний</b>	<p><i>Избыток магния.</i> Длительное избыточное поступление магния с пищей; вытеснение магнием кальция из органических и минеральных соединений; избыточное депонирование магния в мышцах и костях.</p>	<p>Снижение тактильной чувствительности, сонливость, парезы и параличи.</p>
<b>Железо</b>	<p><i>Недостаток железа.</i> Недостаточное содержание железа в пище; нарушение всасывания железа в кишечнике.</p> <p><i>Избыток железа.</i> Повышенное разрушение эритроцитов; профессиональные вредности (вдыхание паров, пыли железа).</p>	<p>Развитие гипохромных железодефицитных анемий, тканевая гипоксия.</p> <p>Отложение железа в виде гемосидерина в тканях; развитие сидероза в легких.</p>
<b>Кобальт</b>	<p><i>Дефицит кобальта.</i> Недостаточное содержание кобальта в пищевых продуктах. Нарушение всасывания кобальта в тонком кишечнике вследствие снижения выработки стенкой кишечника гастромукопротеина (внутреннего фактора Кастла), что ведет к утилизации кобальтсодержащего витамина B<sub>12</sub> кишечной микрофлорой.</p>	<p>Замедленное созревание нормобластов, замедление выхода зрелых эритроцитов в периферическую кровь, развитие анемии Аддисона-Бирмера.</p>



Элемент	Форма нарушения обмена электролитов и ее этиология	Проявления заболевания
<b>Фтор</b>	<i>Дефицит фтора.</i> Недостаточное содержание фтора в питьевой воде.	Нарушение процессов костеобразования, кариес зубов.
	<i>Избыток фтора.</i> Избыточное содержание фтора в питьевой воде.	Изменение зубной эмали (флюороз); остеопороз.
<b>Йод</b>	<i>Дефицит йода.</i> Недостаточное содержание йода в питьевой воде.	Развитие гипотиреоза; эндемический зоб; кретинизм.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие нарушения возникают при недостаточности **витамина А**?
2. С недостатком какого витамина в пище связан **рахит**?  
Каков **патогенез проявлений** рахита?
3. Каковы проявления недостаточности **витамина В<sub>1</sub>**?
4. Как проявляется недостаток в пище **рибофлавина**?
5. Что такое **пеллагра**?
6. Какое значение для организма имеет **витамин С**?
7. Что такое **цинга** и каковы ее проявления?
8. Может ли возникнуть недостаточность витамина С в организме **в странах жаркого пояса** при наличии достаточного количества растительных продуктов питания?
9. Каковы основные проявления нарушений **обмена натрия, калия, кальция, фосфора, йода, фтора**?