**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

Белки и их комплексы выполняют в организме такие важные функции как информационная, рецепторная, каталитическая, структурная и некоторые другие. Нарушения обмена аминокислот и белка приводят к существенным расстройствам функций органов, их систем и организма в целом.

**БАЛАНС АЗОТА**

**Азотистый баланс**- суточная разница между поступающим и выделяемым азотом.

**Виды**азотистого баланса.

•  Нулевой (количество поступающего и выводящегося азота совпадает).

•  Положительный (количество поступающего в организм азота больше, чем выводящегося). Наблюдается как в норме (например, при регенерации тканей или беременности), так и в условиях патологии (например, при гиперпродукции СТГ или полицитемии).

•  Отрицательный (количество поступающего в организм азота меньше, чем выводящегося). Наблюдается, например, при голодании, стрессе, тяжёлом течении СД, гиперкортицизме.

**ОСТАТОЧНЫЙ АЗОТ**

Интегративный параметр обмена белков и нуклеиновых кислот в организме - содержание небелкового (остаточного) азота крови (табл. 9-1). **Аммиак**обладает наиболее выраженными патогенными (цитотоксическими) свойствами из всех компонентов остаточного азота. Он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, оказывая повреждающее действие на ферменты, компоненты цитозоля и мембран. В норме аммиак инактивируется внутриклеточно, вовлекаясь в реакции аминирования кетокислот с образованием нетоксических веществ. **Мочевина**сама по себе не обладает токсическим действием. Большая часть мочевины образуется в печени (в орнитиновом цикле, или цик-

**Таблица 9-1. Содержание небелкового (остаточного) азота в крови (в ммоль/л)**

ле мочевины) и выводится почками и потовыми железами. При почечной недостаточности большое количество мочевины удаляется из организма через кишечник, где она подвергается катаболизму кишечной флорой с образованием внеклеточного аммиака. **Креатин и креатинин.**Уровни креатина и креатинина в крови и моче, как правило, существенно меняются при почечной недостаточности, гипотрофии мышц, миозитах и миастении, длительном голодании, СД.

**Мочевая кислота**является финальным метаболитом обмена пуринов и образуется, главным образом, в гепатоцитах и энтероцитах с участием ксантиноксидазы, а разрушается в кишечнике при участии бактерий с образованием глиоксалевой кислоты и аммиака.

**ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА**

К типовым нарушениям белкового обмена относят: несоответствие потребностям организма количества и аминокислотного состава поступающего белка, нарушение расщепления белка в ЖКТ, расстройства трансмембранного переноса аминокислот, дефекты метаболизма аминокислот, нарушения содержания белков в плазме крови, нарушения конечных этапов катаболизма белков, диспротеинозы.

**Несоответствие потребностям организма количества и аминокислотного состава поступающего белка**

Выделяют несколько видов несоответствия количества и состава белка потребностям организма: недостаток или избыток поступления белка в организм и нарушение аминокислотного состава потребляемого белка.

**НЕДОСТАТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ БЕЛКА**

Оптимальное количество белка, которое должно поступать в организм, колеблется в диапазоне 1,5-2,5 г на кг массы тела в сутки. Основная причина недостаточного поступления белка в организм - голодание. Выделяют несколько видов голодания.

•  Абсолютное (прекращение поступления в организм пищи и воды).

•  Полное (прекращение поступления в организм пищи, но не воды).

•  Неполное (недостаточное количество принимаемой пищи, в том числе белка).

•  Частичное (недостаток в пище отдельных её компонентов - белков, липидов, углеводов, химических элементов, витаминов).

**Проявления белкового голодания**

При белковом голодании могут развиваться такие заболевания, как квашиоркор и алиментарная дистрофия.

**Квашиоркор**- несбалансированная алиментарная белково-энергетическая недостаточность.

|  |
| --- |
|  |

Вызывается рационом с недостаточным содержанием белка и незаменимых аминокислот, а также избытком калорийных небелковых продуктов (крахмала, сахара).

**Алиментарная дистрофия**(алиментарный маразм) - сбалансированная белково-калорическая недостаточность.

Полное или частичное белковое голодание приводит к мобилизации белка костей, мышц, кожи, в значительно меньшей мере - белка внутренних органов.

**ИЗБЫТОЧНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ БЕЛКА**

•  Причины:

♦ Переедание.

♦ Несбалансированная диета (длительный приём пищи с высоким содержанием белка).

♦ Активация протеосинтеза (например, при гиперпродукции

СТГ).

•  Проявления:

♦ Положительный азотистый баланс.

♦ Повышенное содержание белка в крови.

♦ Диспептические расстройства (поносы, запоры).

♦ Дисбактериоз кишечника с аутоинтоксикацией.

♦ Отвращение к пище, особенно богатой белком.

**НАРУШЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПОТРЕБЛЯЕМОГО БЕЛКА**

В состав белков входят 22 аминокислоты, в том числе 8 незаменимых (валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин). Незаменимые аминокислоты не могут быть синтезированы в необходимом объёме в организме человека и должны поступать с пищей.

**Дефицит незаменимых аминокислот**

•  **Общие проявления**характерны для недостатка любой незаменимой аминокислоты:

♦ Отрицательный азотистый баланс.

♦ Замедление роста и нарушения развития у детей.

♦ Снижение регенераторной активности тканей и органов.

♦ Уменьшение массы тела.

♦ Снижение аппетита и усвоения белка пищи.

•  **Специфические проявления**характерны для дефицита конкретной незаменимой аминокислоты.

**Избыток отдельных аминокислот**

•  **Общие проявления.**Избыточное поступление и образование аминокислот в организме приводит к нарушению вкуса, снижению аппетита, уменьшению массы тела, расстройствам обмена других аминокислот, нарушениям функций органов и тканей.

|  |
| --- |
|  |

•  **Специфические проявления**характерны для избытка конкретной аминокислоты.

**Расстройства переваривания белка в желудке и кишечнике**

Расстройства пищеварения в желудке и в тонком кишечнике приводят к нарушению обмена белка.

**Нарушения расщепления белка в желудке**

•  **Причины:**гипоацидные состояния, снижение содержания или активности пепсина, резекция части желудка.

•  **Последствия и проявления:**недостаточное расщепление белков, замедление эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку.

**Нарушения переваривания белка в тонком кишечнике**

•  **Причины:**расстройство полостного и пристеночного расщепления белка в кишечнике, а также нарушение всасывания (синдромы мальабсорбции).

•  **Проявления:**

♦ Креаторея.

♦ Целиакия глютеновая - синдром, характеризующийся нарушением полостного и мембранного переваривания белков, а также торможением всасывания аминокислот.

♦ Диспептические расстройства.

**Нарушения трансмембранного переноса аминокислот**

Нарушения трансмембранного переноса аминокислот обусловлены мембранопатиями различного генеза, которые приводят к расстройствам транспорта аминокислот на нескольких этапах: из кишечника в кровь, из крови в гепатоциты, из первичной мочи в кровь, из крови в клетки органов и тканей.

**Примеры:**синдром Фанкони, цистинурия, цистиноз нефропатический, отравления солями тяжёлых металлов (например, меди, кадмия, свинца, ртути), эндотоксинемии (например, при избытке соединений меди).

**Расстройства метаболизма аминокислот**

Различают первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые, симптоматические) расстройства метаболизма аминокислот.

**Примеры**первичных расстройств: фенилкетонурия, тирозинопатии (альбинизм, тирозинемии, тирозинозы), алкаптонурия, ацидемия изовалериановая, лейциноз, гомоцистеинурия.

|  |
| --- |
|  |

**Нарушение содержания белков в плазме крови**

Уровень протеинемии является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах. В норме содержание белков в плазме крови составляет около 7% её массы. Белок крови представлен альбуминами (около 56%) и глобулинами (примерно 44%).

**Диспротеинемии**- типовые формы нарушения содержания белков в плазме крови.

Выделяют гиперпротеинемии, гипопротеинемии и парапротеинемии.

**Гиперпротеинемии**

Различают две разновидности увеличения общего содержания белков в плазме крови:

•  Гиперсинтетическую (истинную, протеосинтетическую). Наблюдается гиперпродукция либо нормального белка (например, Ig),

либо парапротеинов (например, при плазмоцитомах, миеломной болезни);

•  Гемоконцентрационную (ложную). Гипопротеинемия развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

**Гипопротеинемии**

Известны два варианта уменьшения общей концентрации белков в плазме крови:

•  Гипосинтетический (истинный). Этот вариант гипопротеинемии может быть двух видов.

♦ Первичной (наследственной или врождённой; например, гипопротеинемия при болезни Брутона).

♦ Вторичной (приобретённой, симптоматической; например, при печёночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, ожоговой болезни).

•  Гемодилюционный. Эта гипопротеинемия обусловлена гиперволемией (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

**Парапротеинемии**

Парапротеинемии наблюдают при:

♦ миеломной болезни: опухолевые плазмоциты продуцируют аномальные лёгкие или тяжёлые цепи молекул Ig;

♦ лимфомах (лимфоцитарных или плазмоцитарных). Лимфомы синтезируют аномальные IgM, обладающие повышенной агрегируемостью.

|  |
| --- |
|  |

**Расстройства финальных этапов катаболизма белка**

Расстройства конечных стадий катаболизма белка характеризуются нарушением образования и дальнейших изменений мочевины, аммиака, креатинина, индикана, а также их выведения из организма.

**Диспротеинозы**

**Диспротеинозы**- патологические состояния, характеризующиеся изменением физико-химических свойств белков и расстройством их функций.

По преимущественной локализации патологического процесса различают клеточные и внеклеточные (амилоидоз, гиалиноз, мукоидное

и фибриноидное набухание) диспротеинозы. Подробно о диспротеинозах смотрите в разделе «Дистрофии» главы 4.

**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

Нарушения обмена нуклеиновых кислот характеризуются расстройствами синтеза и деструкции пиримидиновых и пуриновых оснований.

•  Пиримидиновые основания: урацил, тимин, цитозин, метил- и оксиметилцитозин.

•  Пуриновые основания: аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин. Они являются составной частью макроэргических соединений - аденинди- и трифосфата, гуанинди- и трифосфата. Финальный метаболит обмена пуринов - мочевая кислота.

**Расстройства метаболизма пиримидиновых оснований**

К расстройствам, сопровождающимся нарушением метаболизма пиримидиновых оснований, относятся оротацидурия, гемолитическая анемия и аминоизобутиратурия вследствие недостаточности 3-гидрок- сиизобутират дегидрогеназы.

**Нарушения обмена пуриновых оснований**

К основным проявлениям, вызванным нарушениями обмена пуриновых оснований, относят подагру, гиперурикемию, синдром ЛешаНайена и гипоурикемию.

**ГИПЕРУРИКЕМИЯ**

**Гиперурикемия**- состояние, проявляющееся повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови и, как следствие - в моче.

**ПОДАГРА**

**Подагра**- заболевание, характеризующееся хронической гиперурикемией, отложением уратов в органах и тканях, уратной нефропатией и уролитиазом.

|  |
| --- |
|  |

**Этиология**

•  Причины:

♦ Первичные. Представляют собой генетический дефект ферментов обмена мочевой кислоты.

♦ Вторичные. Наиболее часто это сахарный диабет, гиполипопротеинемии, артериальная гипертензия, ожирение.

•  Факторы риска:

♦ Повышенное поступление в организм пуриновых оснований (например, при употреблении большого количества мяса, молока, икры, рыбы, кофе, какао, шоколада).

♦ Увеличение катаболизма пуриновых нуклеотидов (например, при противоопухолевой терапии; массивном апоптозе у пациентов с аутоиммунными болезнями).

♦ Торможение выведения мочевой кислоты с мочой (например, при почечной недостаточности).

♦ Повышенный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения её из организма (например, при злоупотреблении алкоголем, шоковых состояниях, гликогенозе с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы).

**Патогенез подагры**

Наиболее важными звеньями патогенеза подагры являются:

♦ активация системы комплемента с образованием факторов хемотаксиса C5a и C3a под влиянием избытка уратов в плазме крови и межклеточной жидкости;

♦ накопление лейкоцитов в местах отложения кристаллов мочевой кислоты: в коже, почках, хрящах, в околосуставных тканях под влиянием хемотаксических веществ;

♦ фагоцитоз кристаллов мочевой кислоты, который сопровождается высвобождением БАВ, инициирующих асептическое воспаление;

♦ повреждение клеток и неклеточных элементов медиаторами воспаления и непосредственно уратами, сопровождающееся образованием антигенных структур, что активирует реакции иммунной аутоагрессии;

♦ развитие (в зоне отложения уратов) хронического пролиферативного воспаления, образования подагрических гранулём и подагрических «шишек» - *tophi urici,*обычно вокруг составов.

**Проявления подагры**

•  Постоянно повышенная концентрация мочевой кислоты в плазме крови и в моче.

|  |
| --- |
|  |

•  Воспаление суставов по типу моноартритов, что сопровождается сильной болью и лихорадкой.

•  Уролитиаз и рецидивирующие пиелонефриты, завершающиеся нефросклерозом и почечной недостаточностью.

**ГИПОУРИКЕМИЯ**

**Гипоурикемия**- состояние, характеризующееся снижением концентрации мочевой кислоты в крови ниже нормы.

•  **Возможная причина:**недостаточность ксантиноксидазы или сульфитоксидазы.

•  **Проявления**

♦ Образование кристаллов ксантина в ткани почек, вокруг суставов и в мышцах.

♦ Мышечные судороги и нистагм (обусловлены миозитами, поражением центральных и периферических нейронов).