

П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 20.01.2015 г., принята к печати: 06.02.2015 г.

В материале лекции анализируются виды, причины, ключевые звенья патогенеза расстройств обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот, их клинические проявления.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, квашиоркор, фенилкетонурия, диспротеинемия, подагра, гипопурикемия.

(Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 95–107)

Пептиды и полипептиды (состоящие из аминокислотных остатков), а также их сложные биохимические комплексы выполняют в организме важные функции: информационную (например, в качестве гормонов), рецепторную (белки — необходимый компонент рецепторов), каталитическую (ферменты), структурную и др. Отсюда следует, что нарушения обмена аминокислот и белка приводят к существенным расстройствам функций органов, их систем и организма в целом.

У ребенка обмен белков, аминокислот и нуклеиновых кислот характеризуется высокой интенсивностью: время полужизни многих белковых молекул колеблется от нескольких часов до нескольких суток. За сутки обновляется около 1 г/кг белка организма. Цикл полной замены молекул белка в организме составляет около 130 сут. В связи с этим нарушение метаболизма белков, аминокислот и нуклеиновых кислот сопровождается расстройством как функций физиологических систем, так и обмена других веществ. Важно также, что белок в организме не депонируется, поэтому при его дефиците начинают мобилизовываться белки мышц, кожи, костей, а при тяжелых состояниях — паренхиматозных органов (белки мозга в последнюю очередь).

БАЛАНС АЗОТА

Интегральным показателем белкового обмена является азотистый баланс. Он представляет собой суточную разницу между количеством азота, поступившим в организм, и количеством азота, выделенным из него (в т.ч. с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т.д.).

Дифференцируют 3 варианта азотистого баланса:

- нулевой — при нем количество поступающего и выводимого из организма азота практически совпадает (характерен для здорового взрослого человека);
- положительный — количество азотистых соединений, поступивших в организм, выше, чем выведенных; наблюдается у детей, а также у взрослых как в норме (например, при регенерации тканей или беременности), так и при патологии (например, при гиперпродукции соматотропного гормона или полицитемии);
- отрицательный — количество азота, поступающего в организм, меньше, чем выводимого из него; наблюдается, к примеру, при голодании, стресс-реакциях, тяжелом течении сахарного диабета, гиперкортицизме.

Основные виды нарушений обмена белков и аминокислот

Выделяют несколько групп типовых форм расстройств обмена белков и аминокислот:

- несоответствие количества и аминокислотного состава белка, поступающего в организм, потребностям в нем;
- нарушение трансмембранного переноса аминокислот из кишечного тракта в кровь;
- отклонения от нормы содержания белка в плазме крови;
- расстройства гидролиза белка в желудочно-кишечном тракте;

P.F. Litvitsky, L.D. Mal'tseva

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Protein, Amino Acids and Nucleic Acids Metabolism Disorders

This lecture reviews types, causes and key points of pathogenesis of protein, amino acids and nucleic acids metabolism disorders, as well as their clinical implications.

Key words: protein-energy deficiency, kwashiorkor, phenylketonuria, dysproteinemia, gout, hypouricemia.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (1): 95–107)

- патология конечных этапов катаболизма белков;
- нарушение метаболизма аминокислот (рис. 1).

НЕСООТВЕТСТВИЕ КОЛИЧЕСТВА И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА БЕЛКА, ПОСТУПАЮЩЕГО В ОРГАНИЗМ, ПОТРЕБНОСТЯМ В НЕМ

Оптимальное общее количество белка, которое должно поступить в организм, колеблется в диапазоне 1,5–2,5 г на кг массы тела в сут. Это количество должно восполнять как общий расход белка, так и потребность в незаменимых аминокислотах, которые не синтезируются в организме и доставляются только с пищей. Виды несоответствия количества и состава белка запросам организма приведены на рис. 2.

Недостаточное поступление белка в организм

Меньшее в сравнении с потребным поступление белка в организм ребенка, особенно раннего возраста, приводит к синдрому недостаточного питания. Основу этого синдрома составляет белково-энергетическая недостаточность (БЭН). БЭН у детей характеризуется системным нарушением гомеостаза (изменением основных метаболических процессов), водно-электролитным дисбалансом, нарушением нервной регуляции, эндокринопатиями, иммунопатологическими состояниями, дисфункцией системы пищеварения, других органов и систем. Проявляется БЭН задержкой физического и нервно-психического развития ребенка, сочетающейся со снижением эффективности механизмов системы иммунологического надзора организма и толерантности к пище. К наиболее клинически значимым формам БЭН относят квашиоркор и алиментарный маразм.

Причинами развития БЭН наиболее часто являются различные экзо- и эндогенные факторы. Они вызывают либо недостаточное поступление пищи в организм, либо нарушение ее усвоения (табл.). Среди экзогенных, как в раннем, так и старшем возрасте, велико значение

алиментарных факторов. У детей первого года жизни это может быть связано с распространенностью гипогалактии у матерей и пищевой аллергии у детей, приводящих к количественному недокорму. Важную роль в возникновении БЭН у детей играют и качественные нарушения питания: дефицит витаминов, недостаток или избыток какого-либо пищевого вещества (белка, жиров или углеводов).

Ключевым звеном патогенеза БЭН, помимо алиментарной недостаточности белка, является хронический стресс. У ребенка при БЭН возрастает интенсивность основного обмена, потребность в субстратах метаболизма и энергии. Меняются механизмы эндокринной регуляции, что обуславливает преобладание процессов катаболизма над синтетическими. Это обусловлено, главным образом, повышением эффектов катехоламинов, глюкагона и кортизола (мощных «катаболических» гормонов), что и приводит к усилению липолиза, деструкции белка с мобилизацией аминокислот (в первую очередь, из скелетной мускулатуры), а также к активации глюконеогенеза в печени. Нарастают эффекты антидиуретического и тиреоидных гормонов, развивается гиперальдостеронизм, что нарушает электролитный баланс в организме ребенка с БЭН. Одновременно нарастает продукция и анаболических гормонов, прежде всего соматотропного (СТГ). Однако его уровень повышается на фоне низкого содержания соматомединов и инсулиноподобного фактора роста, что нивелирует эффекты СТГ. Содержание другого анаболического гормона — инсулина — при БЭН обычно снижено. Кроме того, расстраиваются его эффекты на рецепторном и пострецепторном уровнях. Причиной нарастания инсулинорезистентности при БЭН являются также чрезмерное повышение эффектов контринсулярных гормонов, высокий уровень в сыворотке крови незэстерифицированных жирных кислот (в связи с активацией липолиза), электролитный дисбаланс (снижение в биологических жидкостях и тканях содержания хрома, калия и цинка). При БЭН, как правило, суще-

Рис. 1. Основные виды нарушений обмена белков и аминокислот

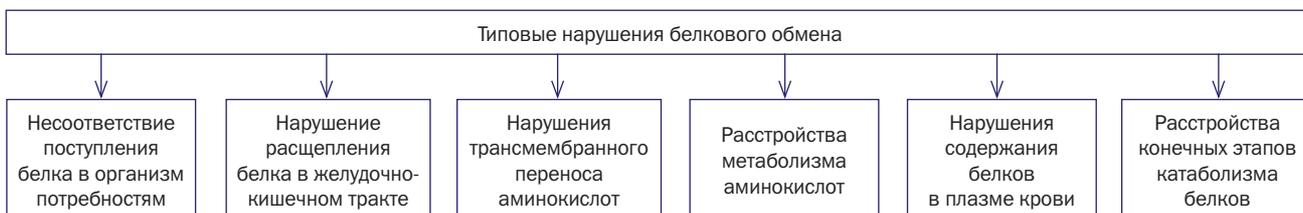
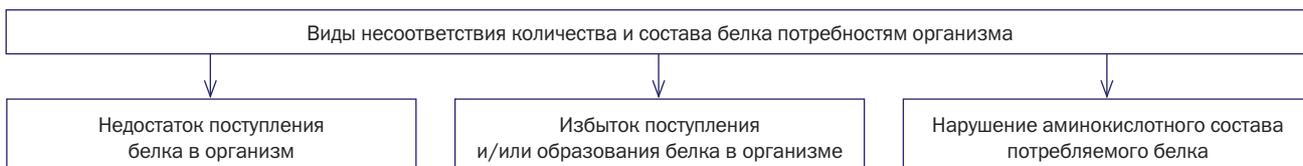


Рис. 2. Виды несоответствия количества и аминокислотного состава белка потребностям организма



Основные проявления

- | | | |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Несбалансированная алиментарная недостаточность белка (квашиоркор) • Сбалансированная алиментарная недостаточность белка (алиментарная дистрофия) | <ul style="list-style-type: none"> • Положительный азотистый баланс • Диспепсия • Дисбактериоз • Кишечная аутоинфекция, аутоинтоксикация • Отвращение к белковой пище | <ul style="list-style-type: none"> • Отрицательный азотистый баланс • Замедление роста и развития организма • Недостаточность процессов регенерации тканей • Уменьшение массы тела • Снижение аппетита и усвоения белка |
|--|--|--|

Таблица. Основные причины и патологические состояния, развивающиеся при недостаточности белка в организме детей

Причины развития	Патологические состояния
Нарушения приема пищи	Утрата сознания Нарушение глотания Неукротимая рвота Обструкция пищеварительного канала Нервная анорексия
Нарушение пищеварения (мальдигестия)	Ферментативная недостаточность Панкреатит Гастрэктомия Резекция тонкой кишки Билиарная недостаточность
Нарушение всасывания питательных веществ в кишечнике (мальабсорбция)	Дефекты ферментативных и транспортных систем кишечника Энтерит Болезнь Крона Синдром короткой кишки Фистула кишечника
Нарушения обмена веществ	Врожденные нарушения метаболизма Эндокринные нарушения Состояния, сочетающиеся с длительным преобладанием катаболических процессов (такие как ожоги, сепсис, тяжелые инфекционные заболевания, травмы, хирургические операции)

ственно повышается гидратация организма: содержание воды в нем увеличивается на 20–25%. Общий уровень натрия значительно повышается, а общее содержание калия снижается. Развивается дефицит соединений магния, фосфора, железа, цинка, меди, большинства водорастворимых витаминов.

Наибольшим изменениям при БЭН подвержен белковый обмен. Общее содержание белка в организме ребенка с БЭН снижается на 20–30% в сравнении с нормой, в основном за счет его мышечного (до 50% более) и висцерального пула. Уровень альбумина в организме может падать более чем на 50%, однако внесосудистый альбумин мобилизуется и поступает в циркуляцию. В плазме крови уменьшается концентрация большинства транспортных белков: трансферрина, церулоплазмينا, ретинолсвязывающего белка. Снижается уровень фибриногена и большинства факторов свертывания крови (II, VII, X, V). Изменяется аминокислотный состав белка: удельный вес эссенциальных аминокислот снижается на 50%, уменьшается доля аминокислот с разветвленной боковой цепью, значительно снижается содержание валина. Вследствие подавления катаболизма лизина и гистидина их уровень остается практически неизменным, а уровни аланина и других глютогенных аминокислот значительно увеличиваются за счет распада мышечных белков и повышения активности трансаминаз мышц.

Важно, что изменения белкового обмена при БЭН развиваются относительно медленно. Организм адаптируется к сниженному поступлению белка с пищей: у ребенка с БЭН тормозится интенсивность обмена белка. Наряду с угнетением синтеза отмечается замедление распада альбуминов (в среднем на 50%). Период полужизни альбумина увеличивается. При БЭН возрастает эффективность реутилизации аминокислот в тканях — нередко до 90–95% (в норме этот показатель составляет не более 70–75%). Повышается ферментативная активность печени при одновременном угнетении синтеза и экскреции мочевины (до 35–65% от нормального уровня). Активируется протеолиз в мышцах, что позволяет поддерживать уровни сывороточного и печеночного пула белка. При этом в мышечной ткани угнетается синтетическая

активность. При БЭН меняется и жировой обмен: уменьшается масса жировой ткани, снижается сывороточный уровень триглицеридов, холестерина и фосфолипидов, т. к. жиры используются в процессе глюконеогенеза.

Закономерным для БЭН является нарушение функций органов пищеварения, сердечно-сосудистой и иммунной систем организма.

Наиболее частая причина недостаточного поступления белка в организм с развитием БЭН — 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 т. ч. белка);
- частичное (недостаток в пище отдельных ее компонентов — белков, липидов, углеводов, химических элементов, витаминов).

Дети более чувствительны к голоданию, чем взрослые. В странах, где имеется дефицит белка в продуктах питания для детей, их смертность в раннем возрасте увеличивается в 20–50 раз. Недостаточность белка, особенно длительная, в рационе питания детей первых 3 лет жизни может вызвать необратимые изменения, сохраняющиеся пожизненно. Показано, что интеллектуальный индекс школьников, испытавших в раннем возрасте белковую недостаточность, ниже, чем у их сверстников.

Наиболее тяжелыми проявлениями белкового голодания считают квашиоркор и алиментарную дистрофию.

Квашиоркор. Заболевание, возникающее в результате несбалансированной алиментарной белково-энергетической недостаточности. Чаще всего квашиоркор развивается в условиях рациона с избытком калорийных небелковых продуктов (крахмала, сахара) при одновременном значительном недостатке белка и незаменимых аминокислот. Для этого заболевания характерны сниженная масса тела (в связи с дефицитом белка и других компонентов пищи), выраженная гипопроотеинемия (преимущественно за счет гипоальбуминемии), гипопопротеинемия (в результате дефицита белка и липи-

дов в пище и нарушений их образования в организме), отрицательный азотистый баланс (на 20–30% ниже нормального), тотальные отеки и асцит (в результате гипоонкии крови за счет альбуминов), иммунодефициты (часто комбинированные — Т- и В-зависимые), гиперальдостеронизм (в основном в связи с гиповолемией), гипернатриемия, гипокалиемия (в результате гиперальдостеронизма), гипофосфатемия, гипомagneмия, апатия, гиподинамия, задержка физического и умственного развития. Прогноз при квашиоркоре неблагоприятный (в связи со значительной атрофией тонкого кишечника и ахилией), а смертность высока (в основном от инфекций в связи с выраженным иммунодефицитом).

Алиментарная дистрофия (син. алиментарный маразм) представляет собой относительно сбалансированную белково-калорическую недостаточность. Полное или частичное белковое голодание приводит к мобилизации белка костей, мышц, кожи, в значительной мере — из внутренних органов. Для алиментарной дистрофии у детей характерен следующий комплекс признаков: снижение массы тела, гипопопротеинемия, гипопропротеинемия, отрицательный азотистый баланс (на 15–25% ниже нормы), гипогликемия (в связи с дефицитом в пище углеводов), кетонемия и кетоацидоз (в результате интенсивного катаболизма липидов), гиперкортицизм (в основном за счет глюкокортикоидов), повышенные уровни глюкагона и соматостатина, гиперкалиемия (при тяжелом течении алиментарной дистрофии), иммунодефицит (в основном Т-клеточный), задержка физического и умственного развития. Прогноз алиментарной дистрофии при своевременном и правильном лечении, как правило, благоприятен.

Избыточное поступление и/или образование белка в организме

При повышенной белковой нагрузке у детей усвоение белка снижается. В организме накапливаются азотистые продукты (аминокислоты, аммиак), возникает ацидоз. Это ведет к дистрофическим изменениям в мозговой ткани и паренхиматозных органах. Особенно неблагоприятен избыток белка на фоне недостатка в организме углеводов.

Причинами такого состояния чаще всего являются перекармливание, несбалансированная диета (длительный прием пищи с высоким содержанием белка), чрезмерная активация протеосинтеза (например, при сахарном диабете или гиперпродукции СТГ). Проявляется избыточное поступление белка в организм положительным азотистым балансом, повышенным (нередко до верхней границы нормы) содержанием белка в крови, диспептическими расстройствами (поносами, запорами), дисбактериозом с развитием кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации, отвращением к пище, особенно богатой белком.

Усиление всасывания в кишечнике аминокислот, олигопептидов, полипептидов наблюдается при артериальной гиперемии его слизистой оболочки, на начальных стадиях энтеритов, при белковом перекармливании, полифагии, редком приеме пищи (при этом развивается рефлекторная артериальная гиперемия слизистой оболочки кишечника). Всасывание полипептидов и даже нативных белков у новорожденных возможно вследствие высокой проницаемости слизистой оболочки кишечника, низкой концентрации в нем протеолитических ферментов, наличия в молозиве ингибитора трипсина. Адсорбция крупных молекул белка при артериальной гиперемии кишечной

стенки может привести к сенсibilизации ребенка белками, алергизации его или развитию идиосинкразии к пищевым продуктам. При всасывании полипептидов возникает пептидная интоксикация, которая характеризуется слабостью, утомляемостью, головной болью. При повышенном транспорте из кишечника в кровь аминокислот может развиваться гипераминоацидемия. Такой механизм характерен для детей раннего возраста.

Нарушения аминокислотного состава потребляемого белка

Белки пищи содержат 22 аминокислоты, из них 8 незаменимых: валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. Незаменимые аминокислоты не могут быть синтезированы в необходимом объеме в организме человека. Для этого требуется наличие их в пище.

Недостаток поступления отдельных незаменимых аминокислот характеризуется рядом общих проявлений: отрицательным азотистым балансом (вследствие усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка дефицитной аминокислоты), замедлением роста и развития ребенка, низкой интенсивностью пластических процессов в тканях и органах, уменьшением массы тела, снижением аппетита и усвоения белка пищи. Для дефицита конкретных незаменимых аминокислот характерны специфические проявления:

- дефицит фенилаланина характеризуется гипотиреозом и гипокатехоламинемией (как результат низкой продукции адреналина и норадреналина хромаффинной тканью надпочечников);
- недостаток триптофана проявляется пеллагрой, анемией, помутнением роговицы, катарактой и гипопопротеинемией;
- дефицит метионина сопровождается потенцированием атерогенеза, ожирением, гипокортицизмом и гипокатехоламинемией.

Избыточное поступление и/или образование в организме аминокислот приводит к общим сходным изменениям: нарушению вкуса, снижению аппетита, уменьшению массы тела, расстройствам обмена других аминокислот (например, избыток лейцина подавляет обмен валина), нарушению функций органов и тканей (например, избыток метионина и тирозина может привести к гиперкатехоламинемии и/или гиперкортицизму).

Для избытка конкретной аминокислоты характерны специфические проявления: так, повышенный уровень фенилаланина в крови приводит, как правило, к задержке психомоторного развития ребенка, слабумию и экземе; избыток метионина сопровождается анемией (гемолитической), сердечной (в результате кардиомиодистрофии) и печеночной недостаточностью (в связи с дистрофией гепатоцитов).

РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВАРЕНИЯ В ЖЕЛУДКЕ И КИШЕЧНИКЕ

К расстройствам пищеварения, приводящим к нарушению обмена белка, относят нарушения расщепления белка в желудке и переваривания его в тонком кишечнике.

Нарушения расщепления белка в желудке

Наиболее частыми причинами нарушения гидролиза белка в желудке являются гипоацидные состояния (например, при атрофии слизистой оболочки), сниженное

содержание и/или активность пепсина, резекция части желудка.

К типичным последствиям расстройств расщепления белка в желудке и кишечнике относят нарушения набухания молекул белка, торможение переваривания коллагенового компонента продуктов, недостаточное расщепление белков мышечных волокон, замедление эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку.

Нарушения переваривания белка в тонком кишечнике

Основными причинами нарушения гидролиза белка в тонком кишечнике считаются все факторы (в т.ч. наследственные), вызывающие расстройства пищеварения в нем, включая синдром мальабсорбции. Проявляются эти расстройства креатореей, целиакией (характеризующейся нарушением полостного и мембранного переваривания белков, а также торможением всасывания аминокислот); недостаточностью энтерокиназы, что приводит к существенному снижению протеолитической активности кишечного сока.

Примером заболевания, основу которого составляют нарушения расщепления и всасывания белка у детей, можно считать целиакию — непереносимость белка растительного происхождения (глутена или глиадина), содержащегося в злаковых (пшеница и др.). Клинически целиакия проявляется полифекалией. Кал обычно жидкий, чаще пенистого характера. В результате длительного и частого поноса развивается гипотрофия и необычный вид тела в форме «паука»: у истощенного ребенка выделяются большой живот (в связи с асцитом) и тонкие конечности. Подобное целиакии состояние может наблюдаться и при непереносимости белка коровьего молока. Оно часто возникает уже в первом полугодии жизни, что часто обусловлено гипотрофией слизистой оболочки тонкого кишечника.

НАРУШЕНИЯ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА АМИНОКИСЛОТ

Различные расстройства трансмембранного переноса аминокислот встречаются в общей популяции в 0,3–0,6%. Причинами их являются мембранопатии различного генеза:

- первичные — наследуются как моногенные дефекты;
- вторичные — приобретенные в онтогенезе.

Мембранопатии приводят к нарушениям транспорта аминокислот, как правило, на нескольких его этапах: из кишечника в кровь, из крови в гепатоциты, из первичной мочи в кровь, из крови в клетки органов и тканей. Примерами такой патологии могут быть синдром Фанкони, цистинурия, цистиноз нефропатический, отравления солями тяжелых металлов (например, меди, кадмия, свинца, ртути), эндотоксинемии (например, интоксикация избытком соединений меди).

Расстройства метаболизма аминокислот

Нарушения обмена аминокислот, как правило, изменяют метаболизм белков и приводят к существенным расстройствам обмена нуклеиновых кислот, липидов, витаминов, углеводов, электролитов и воды.

По происхождению выделяют первичные (наследственные и врожденные) заболевания: например, такие как фенилкетонурия, тирозинопатии (альбинизм, тирозинемии, тирозинозы), алкаптонурия, ацидемия изовалериановая, лейциноз, гомоцистеинурия, и вторичные

(приобретенные или симптоматические) расстройства метаболизма аминокислот. Нарушение аминокислотного обмена у детей чаще носит наследственный характер и проявляется рядом заболеваний. Врожденные расстройства метаболизма аминокислот у детей имеют тяжелые последствия. Они обусловлены токсическим действием аминокислот и/или их метаболитов. Частый спутник этих заболеваний — слабоумие — является следствием высокой чувствительности нервной ткани к дисбалансу аминокислот.

Выделяют несколько групп патологических состояний, вызванных нарушениями метаболизма аминокислот:

- наследственные гипераминоацидемии, сопровождающиеся аминоацидуриями, обусловленными дефектами энзимов в цепи превращений аминокислот или их метаболитов (например, болезнь «кленового сиропа», фенилкетонурия, алкаптонурия, альбинизм);
- наследственные нарушения транспорта аминокислот (почечные гипераминоацидурии), вызванные угнетением канальцевой транспортной системы (например, синдром Фанкони).

Болезнь «кленового сиропа» обусловлена недостаточностью дегидрогеназы α -кетокислот с боковыми цепями в печени, мышцах, миокарде, почках и жировой ткани. Тип наследования этого заболевания аутосомно-рецессивный. Накопление избытка α -кетокислот (лейцина и изолейцина) ведет к метаболическому кетоацидозу, гипераммониемии, что оказывает токсическое действие на центральную нервную систему. Заболевание протекает остро. После первого принятия белковой пищи (материнского молока или молочной смеси) у ребенка развивается вялость, гипотония или гипертонус мышц, тонические судороги, часто сочетающиеся с гипогликемией, рвотой, летаргией, комой, отказом от пищи на фоне выраженной гипогликемии и апноэ. Позднее может присоединиться прогрессирующая неврологическая симптоматика (мышечный гипертонус, аномальный рефлекс Моро и др.). Появляется специфический запах мочи — кленового сиропа (напоминает запах карамели). Прогноз при этом заболевании неблагоприятный: смерть наступает в первый месяц жизни ребенка на высоте метаболического криза. Существуют, однако, и более мягкие формы болезни, которые проявляются после 5 мес и при своевременном лечении имеют более благоприятный прогноз.

Фенилкетонурия. Тяжелое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся главным образом поражением нервной системы. Генный дефект локализуется в коротком плече хромосомы 4. В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Частота встречаемости — 1:100 000 новорожденных. В результате мутации гена формируется метаболический блок на этапе превращения фенилаланина в тирозин, вследствие чего основным путем преобразования аминокислоты становится дезаминирование и синтез токсических производных — фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот, которые выделяются в повышенных количествах с мочой. В крови и тканях нарастает содержание фенилаланина. Существенную роль в патогенезе болезни играет также недостаточный синтез

тирозина, который является предшественником катехоламинов и меланина. Следствием нарушенного обмена фенилаланина в мозге является тяжелое психическое недоразвитие. В патогенезе фенилкетонурии существенное значение имеют также нарушение обмена белков, липо- и гликопротеидов; расстройства трансмембранного переноса аминокислот, нарушение метаболизма гормонов и моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), печеночная недостаточность, диспротеинемия, генерализованная гипераминоацидемия, метаболический ацидоз, нарушение окислительной и белоксинтезирующей функции гепатоцитов.

Дети с фенилкетонурией рождаются без каких-либо признаков болезни. Однако уже на 2-м мес жизни можно заметить отдельные признаки: посветление волос и радужки глаз, что особенно заметно у детей, родившихся с темными волосами. Многие дети очень быстро и чрезмерно прибавляют в весе, однако остаются рыхлыми и вялыми. У большинства из них рано зарастает большой родничок. Чаще всего явные признаки болезни обнаруживаются на 4–6-м мес жизни, когда дети перестают реагировать на обращение к ним, перестают узнавать мать, не фиксируют взгляд и не реагируют на яркие игрушки, не переворачиваются на живот, не сидят. При этом образуются и выводятся с мочой аномальные метаболиты, такие как фенилмолочная и фенилуксусная кислоты. Последнее соединение имеет «мышиний» запах, в связи с чем болезнь можно заподозрить по запаху. Именно так она и была впервые обнаружена. По мере прогрессирования болезни могут наблюдаться эпилептиформные эпизоды, гиперкинезы, атаксия, тремор рук, иногда парезы по центральному типу. Дети нередко белокурые, со светлой кожей и голубыми глазами, у них часто отмечаются экзема, дерматиты. Обнаруживается склонность к артериальной гипотензии. Диета с ограничением фенилаланина является основным способом лечения заболевания и должна назначаться сразу после рождения ребенка, что будет препятствовать поражению мозга.

Алкаптонурия [алкаптон (гомогентициновая кислота) + греч. *urou* — моча]. Врожденное заболевание, причиной которого является отсутствие клеточного фермента — оксидазы гомогентициновой кислоты (гомогенизат-1,2-диоксигеназы), играющего ключевую роль в расщеплении аминокислот тирозина и фенилаланина. При этом обмен тирозина достигает лишь стадии гомогентициновой кислоты, которая из-за врожденного недостатка фермента не подвергается дальнейшей трансформации и накапливается в коже, костях, хрящах, склере и других органах, а также выделяется с мочой. В результате окисления гомогентициновая кислота превращается в меланиноподобный пигмент. Аккумуляция кислоты и пигмента в хрящах и других соединительнотканых структурах определяет развитие симптомокомплекса,

известного как охроноз. Он проявляется темно-коричневым оттенком кожи и склеры глаз, а также прогрессирующим поражением суставов, особенно позвоночника. Алкаптонурию можно легко распознать в младенческом возрасте из-за характерного окрашивания пеленок. На ткани, смоченной мочой ребенка, остаются темные пятна, быстро чернеющие вследствие окисления содержащейся в ней гомогентициновой кислоты. В более поздние сроки пигмент накапливается в хрящах, почках, надпочечниках, щитовидной, поджелудочной, предстательной железе. Отложение пигмента наблюдается в сердечной мышце, клапанах сердца, эндотелии сосудов. В связи с поражением хрящей суставов после 20–30 лет жизни и позже развивается их деформация.

Альбинизм (лат. *albus* — белый; син.: лейкоизм, лейкопатия врожденная). Врожденное полное или частичное отсутствие пигментации кожи и слизистых оболочек. Возникает в результате недостаточности фермента тирозиназы в меланоцитах. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Для альбинизма характерны снижение образования меланина и, как следствие, молочно-белый цвет кожи, светобоязнь, снижение остроты зрения.

Синдром Фанкони. Заболевание, поражающее проксимальные извитые каналцы нефронов. Синдром может быть наследственным или приобретенным. Основным его симптомом является выделение мочи, содержащей большое количество различных аминокислот, глюкозы и фосфатов (бикарбонатурия, глюкозурия, фосфатурия, генерализованная аминоацидурия, протеинурия, полиурия), несмотря на то, что содержание в крови этих веществ может оставаться нормальным. У больных могут развиваться остеомалация, рахит, мышечная слабость, отставание в физическом и умственном развитии, иммунодефицитные состояния.

НАРУШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

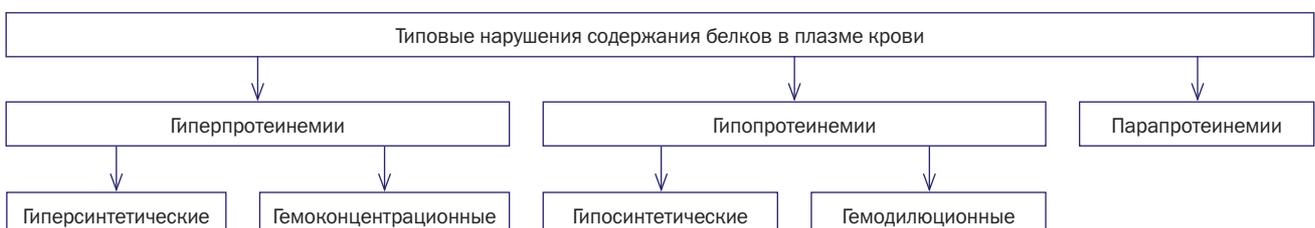
Уровень протеинемии является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах. В норме содержание белков в плазме крови составляет около 7% ее массы. Белок крови представлен альбуминами (около 56%) и глобулинами (примерно 44%).

Диспротеинемия

Типовая форма нарушения содержания белков в плазме крови. Среди диспротеинемий выделяют гипер-, гипо- и парапротеинемии (рис. 3).

Гиперпротеинемии. Различают две разновидности увеличения общего содержания белков в плазме крови: гиперсинтетическую и гемоконцентрационную. При гиперсинтетической (истинной, протеосинтетической) гиперпротеинемии наблюдается гиперпродукция либо

Рис. 3. Основные виды нарушения содержания белков в плазме крови



нормального белка (например, иммуноглобулина), либо парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитоме, миеломной болезни). Гемоконцентрационная (ложная) гиперпротеинемия развивается в результате сгущения крови без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемии. Выделяют два варианта уменьшения общей концентрации белков в плазме крови: гипосинтетический и гемодилуционный. Гипосинтетическая (истинная) гипопротеинемия по ее происхождению может быть двух видов: первичной (наследственной или врожденной: например, гипопротеинемия при болезни Брутона); вторичной (приобретенной, симптоматической: например, при печеночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, ожоговой болезни). Гемодилуционная гипопротеинемия обусловлена гиперволемией (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемии характеризуются синтезом в организме аномальных белков. Чаще всего это наблюдают при миеломной болезни (опухолевые плазмциты продуцируют аномальные легкие или тяжелые цепи молекул иммуноглобулинов) и лимфомах (лимфоцитарных или плазмочитарных), которые синтезируют аномальные IgM, обладающие повышенной агрегируемостью.

РАССТРОЙСТВА ФИНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КАТАБОЛИЗМА БЕЛКА

Патология конечных стадий катаболизма белка характеризуется нарушением образования и дальнейших изменений, включая выведение из организма, небелкового (син.: остаточного) азота. Остаточный азот включает в себя мочевины, аммиак, креатинин, индикан. Аммиак из всех компонентов остаточного азота обладает наиболее выраженными патогенными (цитотоксическими) свойствами: он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, оказывая альтерирующее действие на ферменты, компоненты цитозоля и мембраны. Мочевина сама по себе не обладает токсическим действием. Она образуется в печени (в орнитинном цикле, или цикле мочевины) и в существенно меньшем количестве в других органах и тканях. Выводится мочевина из организма почками и потовыми железами. В условиях патологии (например, при почечной недостаточности) большое количество мочевины удаляется из организма через кишечник. Там она подвергается катаболизму кишечной флорой с образованием высокотоксичного аммиака. Именно он и является одним из значимых (но не единственных) звеньев патогенеза почечной недостаточности и уремии. Концентрация креатина и креатинина в крови и моче, как правило, существенно меняется при почечной недостаточности, гипотрофии мышц, миозитах и миастении, длительном голодании, сахарном диабете. Индикан образуется в печени при обезвреживании индола (токсического продукта гниения белков в кишечнике). Содержание индикана в сыворотке крови нарастает при активации гнилостных процессов в кишечнике и при почечной недостаточности.

Диспротеинозы

Форма патологии, характеризующаяся изменением физико-химических свойств белков и нарушением их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций. По преимущественной локализации

патологического процесса выделяют клеточные и внеклеточные диспротеинозы. Среди последних наибольшее клиническое значение имеют амилоидоз, гиалиноз, а также мукоидное и фибриноидное набухание.

Амилоидоз. Форма патологии, характеризующаяся накоплением избытка аномальных комплексов белков и полисахаридов (гликопротеинов) в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и в их стенках. Это приводит к существенным нарушениям функций органов и тканей, а нередко к гибели организма. К основным проявлениям амилоидоза относят альбуминурию (результат нарушения реабсорбции альбуминов в почках), гипопротеинемии (следствие печеночной недостаточности и альбуминурии), артериальную гипотензию (развивается в результате гиповолемии и надпочечниковой недостаточности), азотемию, уремию (следствие почечной недостаточности).

Гиалиноз. Патология, сопровождающаяся накоплением в соединительной ткани органов и тканей избытка неамилоидного белка. Наиболее частые причины гиалиноза — хронические воспалительные процессы в организме, состояния иммунной аутоагрессии, пропитывание соединительной ткани белками плазмы (например, при хронической артериальной гипертензии, сахарном диабете, артериосклерозе).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Расстройства метаболизма нуклеиновых кислот сопровождается нарушением синтеза и деструкции пиримидиновых и пуриновых оснований.

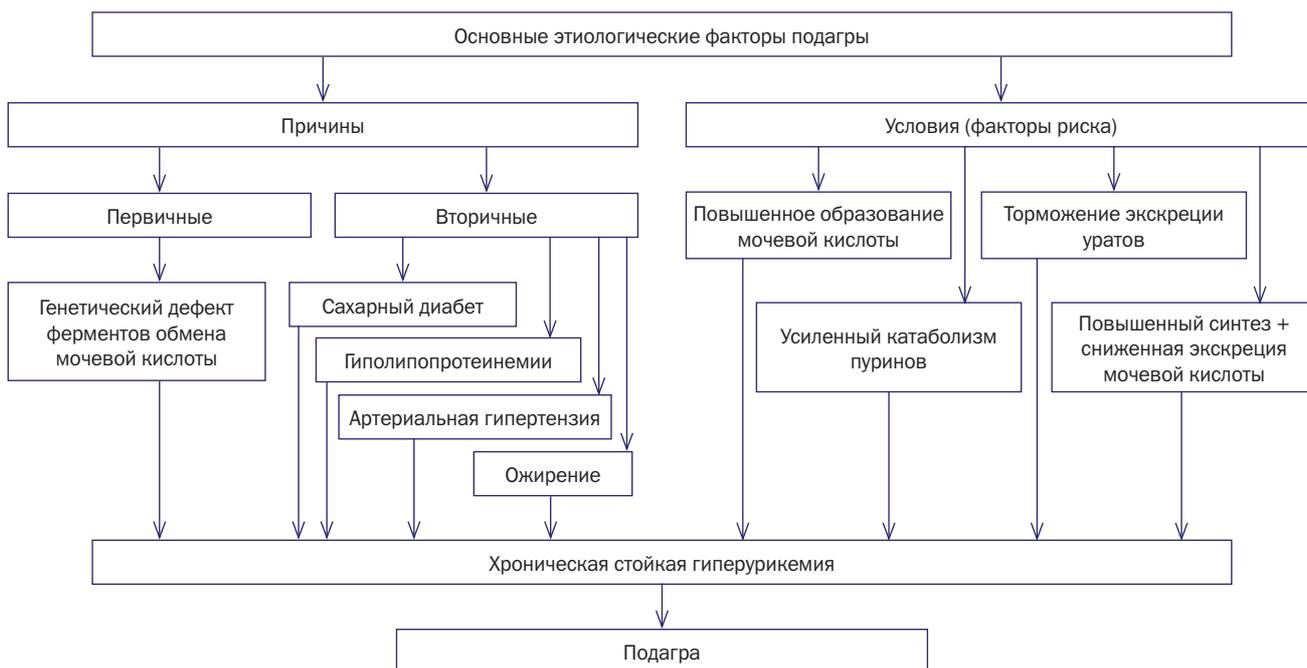
Пиримидиновые основания (урацил, тимин, цитозин, метил и оксиметилцитозин) играют ключевую роль в обмене и функционировании ДНК, РНК, нуклеотидтрифосфатов и нуклеотидпирофосфатов. Два последних класса соединений являются поставщиками энергии в ряде метаболических реакций (например, при синтезе липидов и трансмембранном переносе веществ). К расстройствам, сопровождающимся нарушением метаболизма пиримидиновых оснований, относят оротацидурию, гемолитическую анемию и аминоизобутиратурию. Причиной их является генетически детерминированная недостаточность ферментов обмена пиримидиновых оснований. Так, оротацидурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют 1-й тип оротацидурии, характеризующийся недостаточностью оротидин-5-фосфат пирофосфорилазы и декарбоксилазы оротидин-5-фосфата, и 2-й тип, в основе которого изолированная недостаточность декарбоксилазы оротидин-5-фосфата, а активность оротидин-5-фосфат пирофосфорилазы повышена. Механизм развития клинических признаков оротацидурии заключается в торможении трансформации оротовой кислоты в цитидиловую с накоплением в крови избытка оротовой кислоты. Это приводит к образованию в тканях и органах ее кристаллов, оротацидурии, тяжелой мегалобластической анемии.

Пуриновые основания (аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин) являются компонентами нуклеиновых кислот, составной частью макроэргических соединений: аденинди- и трифосфата, гуанинди- и трифосфата, а также поставщиками мочевой кислоты (финального метаболита пуринов).

Нарушения обмена пуриновых оснований

К основным проявлениям, вызванным нарушениями обмена пуриновых оснований, относятся подагра, гиперурикемия, гипопурикемия.

Рис. 4. Причины и факторы риска развития подагры



Подагра — типовая форма патологии пуринового обмена, характеризующаяся хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты, отложением избытка ее солей в тканях (в т. ч. околосуставных) и органах, уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом.

Причины и условия, способствующие возникновению и развитию подагры, представлены на рис. 4.

Основными факторами риска развития подагры считают:

- повышенное образование в организме мочевой кислоты (например, при недостаточности гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы, длительно повышенном содержании пуринов в пище и/или употреблении большого количества мяса, молока, икры, рыбы, кофе, какао, шоколада и др.);
- усиленный катаболизм пуриновых нуклеотидов с образованием избытка уратов (например, при применении цитостатиков у пациентов с новообразованиями, массивном апоптозе у пациентов с болезнями иммунной аутоагрессии, распаде аденозинтрифосфорной кислоты в результате интенсивной мышечной нагрузки);
- торможение выведения мочевой кислоты с мочой (например, при почечной недостаточности, выраженном ацидозе);
- избыточный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения ее из организма (например, при злоупотреблении алкоголем, развитии шоковых состояний, гликогенозе с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы).

Ключевые звенья патогенеза подагры (рис. 5):

- накопление избытка уратов в плазме крови и межклеточной жидкости, что активирует компоненты системы комплемента (с образованием хемоаттрактантов, например C_{5a} и C_{3a}), кинины и систему гемостаза;
- мобилизация из циркулирующей крови лейкоцитов, которые накапливаются в местах концентрации мочевой кислоты (в коже, почках, хрящах, околосуставных тканях);

- поглощение микро- и макрофагами кристаллов мочевой кислоты (особенно после адгезии на них иммуноглобулинов); это обуславливает активацию фагоцитов, высвобождение ими медиаторов воспаления (включая биогенные амины, простагландины, лейкотриены, ферменты), активных форм кислорода, свободных радикалов и перекисей веществ;
- высвобождение фагоцитами провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 6, 8, ФНО α , лейкотриены и др.), потенцирующих развитие хронического воспаления;
- повреждение клеток и неклеточных элементов избытком уратов, медиаторов воспаления, цитотоксическими лейкоцитами с образованием чужеродных антигенных структур, что активирует реакции иммунной аутоагрессии и аллергии.

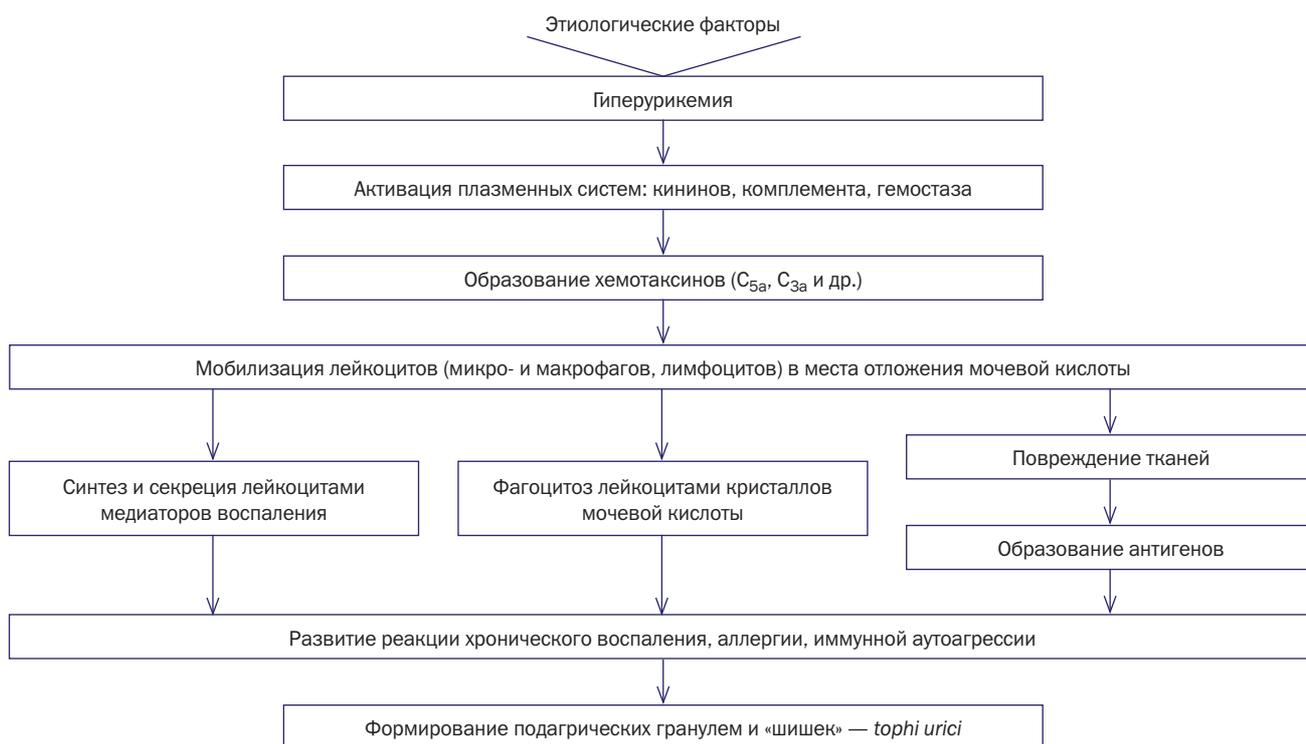
В зоне отложения уратов скапливается большое число лейкоцитов (полиморфноядерных нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов), эпителиоидных и гигантских макрофагоподобных клеток, фибробластов. Постепенно образуются подагрические гранулемы и подагрические «шишки» (*tophi urici*). Они локализуются в основном вокруг ступней; голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов; в почках, коже, хрящах ушных раковин.

К основным проявлениям подагры относят:

- постоянно повышенную концентрацию мочевой кислоты в плазме крови и моче;
- моно- и полиартриты;
- лихорадку;
- сильную боль в зоне накопления уратов (она может иметь характер длительных эпизодов — до 2–3 сут);
- повторное формирование тофусов (узлов);
- почечную недостаточность;
- нефро- и уролитиаз;
- рецидивирующие пиелонефриты;
- изменения в почках, завершающиеся нефросклерозом, почечной недостаточностью, уремией.

Гиперурикемия (*hyperuricemia*; гипер- + урикемия; син.: синдром Леша–Нихена) — наследственная фор-

Рис. 5. Ключевые звенья патогенеза подагры



ма патологии обмена веществ, обусловленная дефицитом фермента гипоксантинфосфорибозилтрансферазы. Наследуется синдром по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется характерными признаками: умственной отсталостью, хореоатетозом; приступами агрессивного поведения, нередко с самоповреждением; повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и моче. У детей развивается первичная подагра. Основой этой разновидности является семейно-генетическая аномалия пуринового обмена, детерминированная несколькими генами (т.н. конституциональный диспуризм). Это наблюдается при врожденных нарушениях активности энзимов на ключевых этапах метаболизма пуринов. Так, при

снижении активности гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы накапливается избыток пуринов, что является фактором риска развития синдрома Леша–Нихена.

Гипоурикемия. Синдром, характеризующийся снижением концентрации мочевой кислоты в крови ниже нормы. Чаще этот синдром развивается в результате нарушения реабсорбции в проксимальном отделе почечных канальцев урата натрия, реже — вследствие усиления его секреции. Это обуславливает урикозурию и нередко формирование уро- и нефролитиаза. Наследственная форма патологии передается аутосомно-рецессивно и является следствием мутации генов, кодирующих синтез мембранных белков, участвующих в транспорте урата натрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 1: 270–281.
2. Малышев И.Ю. Стресс-белки в биологии и медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 176 с.
3. Рослый И.М. Алкоголизм: крах белкового обмена. М.: МИА. 2013. 128 с.
4. Copstead L., Banasic J. Pathophysiology. Saunders. 4th Edn. 2010. P. 691–694, 975–976.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ**ЗАДАЧА 1**

Пациентка В., 17 лет, поступила в ревматологическое отделение с жалобами на эпизоды сильной боли в правом голеностопном суставе, большом и среднем пальце правой стопы, тошноту, головокружение, слабость, увеличение суточного диуреза. Подобные приступы у В. возникали периодически в течение последних 3 лет. Первый эпизод сопровождался болью в правом большом пальце стопы. В дальнейшем болевые приступы повторялись с вовлечением других пальцев стопы и голеностопного сустава, пальцев рук и локтевого сустава. Пациентке назначали нестероидные противовоспалительные и антигиперурикемические средства, которые улучшали ее состояние. У В. выявлены также признаки артериальной гипертензии, гломерулонефрита, почечной недостаточности.

При осмотре: в области правого голеностопного сустава и первого плюснефалангового сустава правой стопы — гиперемия и отечность кожи. Имеются безболезненные узелковые образования размером 0,5–1,0 см на локтях, голеностопных суставах, пальцах стоп и кистей. В области пальцев стоп и локтевого сустава — изъязвление кожи над уплотнением с выделением пастообразной белой массы. В синовиальной жидкости пораженных суставов и содержимого уплотнений обнаружены кристаллы моноурата натрия. Клинический анализ крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $11,2 \times 10^9/л$, СОЭ 40 мм/ч. Биохимическое исследование крови: мочевая кислота 590 мкмоль/л, глюкоза плазмы крови 4,3 ммоль/л, креатинин 150 мкмоль/л, мочевина 28,1 ммоль/л.

ВОПРОСЫ

1. Назовите формы патологии, имеющиеся у В. Нарушение какого вида обмена веществ может быть их причиной у В.?
2. Каковы причины и патогенез основной формы патологии, механизмы развития местных проявлений заболевания?
3. Как называются безболезненные узелковые образования, обнаруженные на локтях, голеностопных суставах, пальцах стоп и кистей? Каковы механизмы их образования?
4. Каковы причины и механизмы изменений в крови, других симптомов у В.?

ЗАДАЧА 2

Пациент Г., 11 мес, поступил в детскую больницу с признаками задержки психомоторного развития, низкой прибавкой массы тела, срыгиванием пищей, рвотой, периодически возникающими аффективно-респираторными расстройствами, мышечными судорогами, лихорадкой. У пятнадцатилетнего дяди Г. по материнской линии — задержка моторного развития, снижение интеллекта, признаки аутоагрессии (кусает себя), периодические мышечные судороги, в связи с чем ему был поставлен диагноз: «Детский церебральный паралич».

При осмотре: состояние тяжелое; масса тела 6,2 кг, длина тела 63 см. Имеется неврологическая симптоматика: фиксация взгляда, переходящий птоз правого глаза, крупноразмашистые гиперкинезы в верхних и нижних конечностях, мышечный тонус снижен, голову не удерживает, не переворачивается, не сидит, не говорит. Признаки гепатомегалии. Клинический анализ крови:

нейтрофилез (59%), СОЭ 20 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевая кислота 1100 мкмоль/л, гиперхолестеринемия, повышена концентрация мочевины, гипопротейнемия, гипогаммаглобулинемия. Снижены уровни 17-ОН прогестерона, тестостерона, АКТГ. Анализ мочи: лейкоциты — 10 в поле зрения, свежие и выщелоченные эритроциты — 4 в поле зрения, большое количество кристаллов мочевой кислоты. При УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы почек, наличие в них «мягких» конкрементов. Признаки хронической почечной недостаточности. Эндокринологом поставлен диагноз: «Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма».

ВОПРОСЫ

1. Какие формы патологии имеются у Г.? Какая из них является основной?
2. Каковы этиология и патогенез основной формы патологии?
3. Как можно диагностировать эту форму патологии?
4. Каковы принципы лечения Г.?

ЗАДАЧА 3

Пациент К., 16 лет, обратился к врачу с жалобами на частые рецидивирующие инфекции. У К. выявлены бронхоэктатическая болезнь, гастродуоденит, рецидивирующий неспецифический артрит, синдром мальабсорбции. Во время гнойных инфекций К. неоднократно проводили трансфузии препаратов крови и плазмы, а также антибиотикотерапию.

По результатам лабораторных исследований у К. обнаружили значительное снижение в периферической крови числа зрелых В лимфоцитов и концентрации антител классов А, М, G. Продукция Т-клеточного ИЛ 2 сохранена. В возрасте 6 лет К. был поставлен диагноз: «Болезнь Бругона». Дядя по линии матери страдал рецидивирующими гнойными заболеваниями легких, органов уха, горла и носа, от чего умер в возрасте 19 лет. У младшей сестры К. гнойных заболеваний не отмечалось.

При обследовании: масса тела К. снижена, бледность кожных покровов. Общий белок крови 49 г/л. Бактерицидность нейтрофилов нарушена умеренно.

ВОПРОСЫ

1. Назовите формы патологии, имеющиеся у К. Нарушения какого вида обмена веществ у него доминируют?
2. Каков механизм гипогаммаглобулинемии у К.?
3. Назовите ключевые звенья механизма развития гипопротейнемии, диспротеинемии, снижения массы тела К.?
4. Какие еще бывают разновидности гипопротейнемии по их происхождению?

ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (4) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. Формой патологии, вызванной нарушением пуринового обмена, является: (1)

- 1) подагра;
- 2) пеллагра;
- 3) квашиоркор;
- 4) алкаптонурия;
- 5) оротацидурия.

2. Формой патологии, развивающейся при дефиците триптофана, является: (1)

- 1) пеллагра;
- 2) подагра;
- 3) квашиоркор;
- 4) алкаптонурия;
- 5) фенилкетонурия.

3. В основе развития алкаптонурии лежит недостаточность фермента: (1)

- 1) гомогентизат-1,2-диоксигеназы;
- 2) фенилаланингидроксилазы;
- 3) гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы;
- 4) уридиндифосфат-глюкоронил-трансферазы;
- 5) гексокиназы.

4. Причина фенилкетонурии — недостаточность фермента: (1)

- 1) гомогентизат-1,2-диоксигеназы;
- 2) фенилаланингидроксилазы;
- 3) гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы;
- 4) уридиндифосфат-глюкоронил-трансферазы;
- 5) гексокиназы.

5. Ведущий механизм развития гнилостной диспепсии: (1)

- 1) нарушение переваривания и всасывания белков;
- 2) нарушение переваривания и всасывания жиров;
- 3) нарушение переваривания углеводов;
- 4) нарушение конечного обмена белков;
- 5) нарушение промежуточного обмена белков.

6. Подагра — это: (1)

- 1) хроническое заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов;
- 2) наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена фенилаланина;
- 3) заболевание, обусловленное нарушением синтеза уридина;
- 4) накопление в соединительной ткани избытка гомогентизиновой кислоты;
- 5) острая недостаточность обмена пиримидиновых оснований.

7. Ключевым патогенетическим звеном первичной (наследственной) подагры (синдрома Леша–Нихена) является: (1)

- 1) вторичная гиперурикемия;
- 2) первичная гиперурикемия;
- 3) продукционная гиперазотемия;
- 4) ретенционная гиперазотемия;
- 5) уремия.

8. Охроноз — это: (1)

- 1) общее название очагов патологического уплотнения подкожной клетчатки;
- 2) накопление в соединительной ткани гомогентизиновой кислоты, характеризующееся прокрашиванием ткани в дымчато-серый или светло-бурый цвет;
- 3) вздутие живота вследствие скопления газов в кишечнике;
- 4) плотный очаг фиброза подкожной клетчатки;
- 5) окрашивание мочи в черный цвет вследствие наличия в ней продуктов обмена фенилаланина.

9. К основным признакам квашиоркора относят: (5)

- 1) отеки;

- 2) гипопигментацию кожи;
- 3) атрофию мышц;
- 4) отставание в физическом развитии;
- 5) отставание в нервно-психическом развитии;
- 6) периодическую гипертермию;
- 7) булимию.

10. Основными признаками алиментарного маразма являются: (3)

- 1) гипопигментация кожи;
- 2) гиперпигментация кожи;
- 3) анорексия;
- 4) атрофия мышц и подкожно-жировой клетчатки;
- 5) отставание в нервно-психическом развитии;
- 6) дефицит соматических белков преобладает над дефицитом плазменных белков.

11. Клинико-лабораторными показателями нарушений белкового обмена считают: (5)

- 1) отклонение от нормы уровня остаточного азота крови;
- 2) отклонение от нормы содержания аминокислот в крови;
- 3) диспротеинемию;
- 4) появление в крови патологических белков;
- 5) отклонение от нормы содержания в крови биогенных аминов;
- 6) гиперлипидемию.

12. Причинами снижения интенсивности синтеза белка в организме могут быть: (7)

- 1) белковое голодание;
- 2) процессы, вызывающие печеночную недостаточность;
- 3) избыток глюкокортикоидных гормонов;
- 4) избыток тиреоидных гормонов;
- 5) дефицит соматотропина;
- 6) дефицит андрогенов;
- 7) наследственные энзимопатии протеосинтеза;
- 8) повышение всасывания белков в кишечнике.

13. Патогенез подагры включает следующие основные звенья: (2)

- 1) увеличение образования мочевой кислоты вследствие генетически обусловленных ферментопатий;
- 2) уменьшение экскреции мочевой кислоты почками;
- 3) повышение содержания аммиака как следствие печеночной недостаточности;
- 4) повышение продукции молочной кислоты в результате активации гликогенолиза.

14. К недостаточности синтеза белка в организме приводят: (5)

- 1) отсутствие или нарушение количественного соотношения незаменимых аминокислот, поступающих в организм с пищей;
- 2) повреждение генетического аппарата клетки;
- 3) нарушение регуляции процесса синтеза белка;
- 4) гибель мозга при неэффективности реанимационных мероприятий;
- 5) недостаток инсулина, андрогенов, соматотропина;
- 6) избыток инсулина, андрогенов, соматотропина.

15. Патогенез оротацидурии включает следующие расстройства: (5)

- 1) генетически детерминированную недостаточность ферментов обмена пиримидиновых оснований;

- 2) генетически детерминированную недостаточность ферментов обмена пуриновых оснований;
- 3) снижение трансформации оротовой кислоты в цитидиловую;
- 4) нарушение превращения цитидиловой кислоты в оротовую;
- 5) накопление в крови избытка оротовой кислоты;
- 6) образование в тканях и органах кристаллов оротовой кислоты;
- 7) повышение содержания оротовой кислоты в моче.

16. Положительный (А), отрицательный (Б) азотистый баланс формируется при:

- а) росте организма;
 - б) беременности;
 - в) голодании;
 - г) термических ожогах;
 - д) избыточной секреции или введении анаболических гормонов;
 - е) избыточной секреции или введении катаболических гормонов;
 - ж) инфекционных заболеваниях (1)
- 1) А — а, б, д; Б — в, г, е, ж
 - 2) А — в, г, е, ж; Б — а, б, д
 - 3) А — в, г, е; Б — а, б, д, ж
 - 4) А — в, е, ж; Б — а, б, д

17. Наследственный дефект метаболизма фенилаланина (А), тирозина (Б) лежит в основе развития:

- а) тирозинемии;
 - б) фенилкетонурии;
 - в) альбинизма (1)
- 1) А — в; Б — а, б
 - 2) А — а; Б — б, в
 - 3) А — б; Б — а, в

18. Нарушения белкового состава крови: гипопро-теинемия (А), гиперпротеинемия (Б) возникают при:

- а) голодании;
 - б) сгущении крови;
 - в) усилении синтеза антител;
 - г) печеночной недостаточности;
 - д) нарушении всасывания белков в кишечнике;
 - е) протеинурии (1)
- 1) А — а, г, е; Б — б, в, д
 - 2) А — а, г, д, е; Б — б, в
 - 3) А — г, д, е; Б — а, б, в
 - 4) А — а, г, д; Б — б, в, е

19. Нормальный (А), сниженный (Б) клиренс мочевой кислоты характерен для:

- а) метаболической гиперурикемии;
 - б) почечной гиперурикемии (1)
- 1) А — а Б — б
 - 2) А — б Б — а

20. Первичная (А), вторичная (Б) гиперурикемия лежит в основе:

- а) наследственной болезни обмена веществ, обусловленной дефицитом фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы;
 - б) увеличения содержания мочевой кислоты в крови более 0,5 ммоль/л, обусловленного повышенным распадом нуклеиновых кислот (1)
- 1) А — а; Б — б
 - 2) А — б; Б — а

21. Гнилостной (А), жировой (Б), бродильной (В) диспепсии соответствуют следующие характеристики:

- а) нарушение переваривания белков и их гнилостное разложение;
 - б) расстройство переваривания углеводов и усиление процесса брожения;
 - в) употребление в пищу большого количества жира у лиц с заболеваниями печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы (1)
- 1) А — в; Б — а; В — б
 - 2) А — б; Б — в; В — а
 - 3) А — а; Б — в; В — б

22. Абсолютное голодание (А), полное голодание (Б), неполное голодание (В), частичное голодание (Г) возникает при:

- а) полном прекращении приема пищи и воды;
 - б) прекращении приема пищи при поступлении воды;
 - в) недостаточной калорийности пищи, не возмещающей энергетических затрат организма;
 - г) калорийности пищи, покрывающей энергетические затраты организма, но несбалансированной по питательным веществам (1)
- 1) А — г; Б — б; В — в Г — а
 - 2) А — в; Б — б; В — а; Г — г
 - 3) А — б; Б — а; В — в; Г — г
 - 4) А — а; Б — б; В — в; Г — г

23. Гиперазотемия продукционная (А), ретенционная (Б), гипохлоремическая (В) формируется при:

- а) повышенном распаде белков;
 - б) нарушении азотовыделительной функции почек;
 - в) снижении стабильности белковых молекул вследствие потери желудочного сока (1)
- 1) А — б; Б — а; В — в
 - 2) А — а; Б — б; В — в
 - 3) А — в; Б — а; В — в

24. Аммиачная интоксикация связана с недостаточностью механизмов: (3)

- 1) восстановительного аминирования;
- 2) образования амидов (глутамина);
- 3) синтеза мочевины;
- 4) синтеза билирубина;
- 5) синтеза цитидиловой кислоты.

25. Формой патологии, связанной с нарушением пиримидинового обмена, является: (1)

- 1) подагра;
- 2) пеллагра;
- 3) квашиоркор;
- 4) алкаптонурия;
- 5) оротацидурия.

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

К ЗАДАЧЕ 1

1. У В. подагра, обострение хронического подагрического полиартрита, хронический гломерулонефрит, почечная недостаточность, артериальная гипертензия. Наличие гиперурикемии, моноурата натрия в синовиальной жидкости пораженных суставов и в содержимом тофусов свидетельствует о нарушении пуринового обмена, что служит причиной форм патологии, развившихся у В.

2. Причиной подагры у В. является повышение содержания в плазме крови и других биологических жидкостях организма уратов. В связи с этим происходит кристаллизация солей мочевой кислоты и отложение их в суставах. Это сопровождается активацией системы комплемента, кининов, миграции в очаг повреждения лейкоцитов из циркулирующей крови. Лейкоциты поглощают кристаллы мочевой кислоты и высвобождают провоспалительные цитокины (ИЛ 1, 6, 8, ФНО α и др.), потенцируя хроническое воспаление. Местное скопление в зоне отложения уратов большого количества лейкоцитов и фибробластов приводит к образованию подагрических гранул.
- Узелковые безболезненные образования, обнаруженные на локтях, голеностопных суставах, пальцах стоп и кистей обозначают как тофусы. Они образуются вследствие отложения кристаллов мочевой кислоты в тканях.
3. Причина лейкоцитоза и повышения СОЭ — воспаление в местах отложения кристаллов мочевой кислоты; гиперурикемия — результат почечной недостаточности, развивающейся при подагре; гиперазотемия — следствие нарушения азотовыделительной функции почек; тошнота, головокружение, слабость, увеличение суточного диуреза обусловлены ХПН; боли в области суставов и их деформация обусловлены их воспалением.

К ЗАДАЧЕ 2

1. У Г. первичная (наследственная) форма подагры: синдром Леша–Нихена; нарушение обмена пуриновых оснований; гипопротейнемия (алиментарная и печеночного генеза в связи с гипоглобулинемией и нарушением белоксинтетической функции печени); задержка физического и умственного развития.
2. Первичная подагра (синдром Леша–Нихена) наследуется по рецессивному сцепленному с полом типу (все больные мужского пола). Причиной болезни является мутация гена синтеза гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы. Этот фермент обеспечивает превращение гипоксантина и гуанина в соответствующие нуклеотиды с помощью фосфорибозилтрансфераз. Наследственная недостаточность этого фермента приводит к прекращению торможения синтеза пуринов, конечным продуктом которого является мочевая кислота.
3. Диагностируется подагра на основе данных о гиперурикемии, высоком содержании мочевой кислоты в моче, а также о снижении активности ксантиноксидазы в лизатах отмытых эритроцитов и культуре фибробластов.
4. С целью лечения Г. необходимо реализовать этиотропный (назначение диеты с ограничением животного белка, бобовых и ошелачивающего питья), патогенетический (проведение «антигиперурикемической» терапии аллопуринолом — ингибитором ксантинок-

сидазы; восстановление гормонального баланса), симптоматический (назначение противосудорожных, обезболивающих препаратов) принципы.

К ЗАДАЧЕ 3

1. У К. первичный иммунодефицит (гипогаммоглобулинемия — болезнь Брутона); хронические рецидивирующие инфекционные заболевания; рецидивирующий неспецифический артрит; гастродуоденит; синдром мальабсорбции; нарушение белкового обмена (гипопротеинемия).
2. Гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона) — первичный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой. Причина — мутации в гене, кодирующем синтез тирозинкиназы, которая участвует в процессе дифференцировки пре-В клеток в В клетки.
3. Гипо- и диспротеинемия являются следствием снижения продукции иммуноглобулинов и нарушения всасывания белка в кишечнике (как результат синдрома мальабсорбции). Сниженная масса тела обусловлена нарушением всасывания белка в кишечнике и частыми воспалительными процессами, стимулирующими катаболизм белка.
4. По происхождению гипопротейнемия может быть также алиментарной (например, при голодании), печеночной (при печеночной недостаточности), почечной (в результате нарушения реабсорбции белка при почечной недостаточности), лимфоплазморрагической (например, вследствие плазморрагии при ожоговой болезни, ранениях или дефектах стенок лимфатических сосудов).

13 — 1, 2	1 — 1
12 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	2 — 1
25 — 5	15 — 1, 3, 5, 6, 7
11 — 1, 2, 3, 4, 5	16 — 1
24 — 1, 2, 3	17 — 3
23 — 2	4 — 2
10 — 4, 5, 6	5 — 1
9 — 1, 2, 3, 4, 5	18 — 2
22 — 4	6 — 1
21 — 3	7 — 2
8 — 2	19 — 1
20 — 1	21 — 3
19 — 1	22 — 4
18 — 2	9 — 1, 2, 3, 4, 5
17 — 3	10 — 4, 5, 6
16 — 1	11 — 1, 2, 3, 4, 5
15 — 1, 3, 5, 6, 7	12 — 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
14 — 1, 2, 3, 4, 5	13 — 1, 2

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ К ЛЕКЦИИ