

Обмен белков и аминокислот

Основные функции белков

- Структурная
- Каталитическая (ферментативная)
- Рецепторная
- Информационная
- Гуморальная
- Иммунологическая

Ключевые сообщения!

- **Белок в организме** не депонируется. При его дефиците мобилизуются белки мышц, кожи, костей, а при более тяжёлых состояниях — паренхиматозных органов (мозга — в последнюю очередь).
- **Обмен белка** отличается высокой интенсивностью. Время полужизни многих белковых молекул колеблется от нескольких часов до нескольких суток. За 24 ч обновляется около 1 г/кг белка организма. Цикл полной замены молекул белка в организме взрослого человека составляет 130 – 160 сут.

Азотистый баланс

- Интегральный показатель *общего уровня белкового обмена* — **азотистый баланс**: суточная разница между поступающим в организм азотом, и количеством азота, выделяемого из организма (в том числе с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т.д.).

Азотистый баланс

- **Нулевой азотистый баланс** (количество поступающего и выводящегося азота совпадает).
- **Положительный азотистый баланс** (количество азота, поступающего в организм, выше, чем выводящегося). Наблюдается как в норме (например, при регенерации тканей или беременности), так и при патологии (например, при гиперпродукции СТГ или полицитемии).
- **Отрицательный азотистый баланс** (количество азота, поступающего в организм, меньше, чем выводящегося). Наблюдается при голодании, стресс-реакциях, тяжёлом течении СД, гиперкортицизме.

Этапы нарушения белкового обмена

Нарушения
поступления
белков в
организм

Нарушения
обмена
белков в
ходе
метаболизма
в организме

Нарушения
выведения
белков из
организма

Типовые нарушения белкового обмена на этапе поступления

Алиментарные факторы:

- Недостаток поступления белка в организм
- Избыток поступления белка в организм
- Изменения качественного состава поступающего белка в организм

Расстройства пищеварения:

- Нарушения расщепления белка в желудке
- Нарушения переваривания в кишечнике

Голодание

Виды 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).

Тяжёлые расстройства жизнедеятельности организма в связи с недостатком белка развиваются при **абсолютном и полном голодании**.

Проявления белкового голодания

- **Квашиоркор** — несбалансированная алиментарная недостаточность белка. Для этого заболевания характерны множественные расстройства. Прогноз неблагоприятный
- **Алиментарная дистрофия, или алиментарный маразм**, — сбалансированная белково-калорическая недостаточность. Полное или частичное белковое голодание приводит к мобилизации белка костей, мышц, кожи, в значительно меньшей мере — из внутренних органов. Не характерны выраженные гипопроотеинемия, отёки, расстройства электролитного обмена. Прогноз благоприятный.

Изменения аминокислотного состава потребляемого белка

- Белки пищи содержат 22 **аминокислоты**, из них 8 незаменимых. К ним относятся *валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин*. Незаменимые аминокислоты не могут быть синтезированы в необходимом объёме в организме человека. Для этого требуется поступление с пищей альфа-кетокислот.

Проявления недостатка аминокислот

Общие проявления недостатка незаменимых аминокислот.

- Отрицательный азотистый баланс вследствие усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка дефицитной аминокислоты.
- Замедление роста и нарушения развития у детей.
- Снижение регенераторной активности тканей и органов.
- Уменьшение массы тела.
- Снижение аппетита и усвоения белка пищи.

Проявления недостатка аминокислот

Специфические проявления недостатка незаменимых аминокислот

- **Фенилаланин**

- Гипотиреоз.

- Гипокатехоламинемия как результат низкой продукции адреналина и норадреналина хромаффинной тканью надпочечников.

- **Триптофан**

- Пеллагра. - Анемия. - Помутнение роговицы, катаракта.

- Гипопротеинемия.

- **Метионин**

- Ускорение атерогенеза. - Ожирение. - Гипокортицизм.

- Гипокатехоламинемия.

Расстройства пищеварения

Нарушения расщепления белка в желудке

- *Причины*
 - Гипоацидные состояния (атрофия слизистой оболочки, прием ЛС).
 - Снижение содержания и/или активности пепсина.
 - Резекция части желудка.
- *Последствия и проявления*
 - Нарушения набухания белка.
 - Торможение переваривания коллагенового компонента продуктов.
 - Недостаточное расщепление белков мышечных волокон.
 - Замедление эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку.

Расстройства пищеварения

Нарушения переваривания белка в тонкой кишке

- Причины: факторы (в том числе наследственные), вызывающие расстройства пищеварения в кишечнике, включая синдромы мальабсорбции (синдромы нарушенного всасывания).
- Расстройства пищеварения в тонкой кишке имеются и при других заболеваниях: язвенном колите, хронических энтеритах, дивертикулах кишечника, панкреатитах, глистной инвазии, аллергических

Нарушения метаболизма белков и аминокислот

- Нарушения транспорта аминокислот через мембраны
 - из кишечника в кровь
 - из крови в гепатоциты
 - из первичной мочи в кровь
 - из крови в клетки органов и тканей
- Нарушения содержания белков в плазме
 - Гиперпротеинемии
 - Гипопротеинемии
 - Парапротеинемии
- Нарушения катаболизма белков, аминокислот и нуклеиновых кислот

- **Нарушения обмена аминокислот** существенно изменяют метаболизм белков и приводят к расстройствам обмена нуклеиновых кислот, липидов, витаминов, углеводов, электролитов и воды. Различают первичные (наследственные, врождённые) и вторичные (приобретённые, симптоматические) расстройства метаболизма аминокислот.

Нарушения содержания белков в плазме

- **Уровень протеинемии** является результатом соотношения процессов протеосинтеза и протеолиза в различных тканях и органах. В норме содержание белков в плазме крови составляет 7% её массы (альбумины около 56%, а четыре фракции глобулинов примерно 44%). В состав каждой фракции входят белки, выполняющие различные функции (транспортную, ферментативную, иммунную и др.).

Гиперпротеинемии

- **Гиперсинтетический** (истинный, протеосинтетический). Гиперпротеинемия является результатом гиперпродукции белка (например, Ig), парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмоцитомах, миеломной болезни).
- **Гемоконцентрационный** (ложный). Гиперпротеинемия этого вида развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемии

- **Гипосинтетический** (истинный) тип.
 - Первичная (наследственная или врождённая; например, гипопротеинемия при болезни Брутона).
 - Вторичная (приобретённая, симптоматическая; например, при печёночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, ожоговой болезни).
- **Гемодилюционный** (ложный) тип.
Гипопротеинемия обусловлена гиперволемией (например, при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемии

Парапротеинемии наблюдаются при:

- миеломной болезни: опухолевые плазмочиты продуцируют аномальные лёгкие или тяжёлые цепи молекулы Ig;
- лимфомах (лимфоцитарных или плазмочитарных): синтезируются аномальные IgM, обладающие повышенной агрегируемостью.

Виды нарушений катаболизма белка

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

Остаточный азот

- **Интегративный параметр белкового обмена** в организме — содержание небелкового (остаточного) азота в крови.

Показатели	Диапазон (ммоль/л)
Остаточный азот	14,3 – 28,5
мочевины	2,9 – 8,9
аминокислот	3,6
мочевой кислоты	0,71
креатинина	0,36
креатина	0,14
аммиака	0,07

Аммиак

- Из всех **компонентов остаточного азота** наиболее выраженными патогенными (цитотоксическими) свойствами обладает аммиак. Он беспрепятственно проникает через мембраны клеток, оказывая альтерирующее действие на ферменты, компоненты цитозоля и мембран. В норме аммиак инактивируется внутриклеточно, вовлекаясь в реакции аминирования кетокислот. При аминировании, например, альфа-кетоглутаровой кислоты образуются глутаминовая кислота и её производное — глутамин (нетоксичное вещество).

Мочевина

- **Мочевина** — сама по себе не обладает токсическим свойством. Мочевина образуется в печени и в существенно меньшей мере — 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.

Диспротеинозы

Диспротеинозы — патологические состояния, характеризующиеся изменением физико-химических свойств белков и расстройством их ферментативной, структурной, рецепторной и информационной функций. По преимущественной локализации патологического процесса различают клеточные и внеклеточные диспротеинозы.

- *Клеточные диспротеинозы*
- *К внеклеточным диспротеинозам* относят амилоидоз, гиалиноз, мукоидное и фибриноидное набухание.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз — накопление 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. Основные проявления амилоидоза:

- *Альбуминурия* (результат нарушения реабсорбции альбуминов в почках).
- *Гипопротеинемия* (следствие печёночной недостаточности и альбуминурии).
- *Артериальная гипотензия* (развивается в результате гиповолемии и надпочечниковой недостаточности).
- *Азотемия, уремия* (следствие почечной недостаточности).

Гиалиноз

- **Гиалиноз** — состояние, сопровождающееся накоплением в соединительной ткани органов и тканей неамилоидного белка. Наиболее частые причины: хронические воспалительные процессы, состояния иммунной аутоагрессии и пропитывание соединительной ткани белками плазмы (например, при хронической артериальной гипертензии, СД, артериосклерозе)

Нарушения обмена нуклеиновых КИСЛОТ

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

- **Пиримидины**
 - Урацил, тимин, цитозин, метил- и оксиметилцитозин играют ключевую роль в обмене и функционировании ДНК, РНК, нуклеотидтрифосфатов и нуклеотид-пирофосфатов
- **Пуриновые основания**
 - Аденин, гуанин, метиладенин, метилгуанин являются одним из основных компонентов нуклеиновых кислот, составной частью макроэргических соединений — аденинди- и трифосфата, гуанинди- и трифосфата и поставщиком мочевой кислоты — финального метаболита обмена пуринов.

Подагра

- **Подагра** - типовая форма патологии пуринового обмена, характеризующаяся хроническим повышением содержания в крови мочевой кислоты, отложением избытка её солей в органах, тканях, суставах, уратной нефропатией, нефро- и уролитиазом.

Подагра

Причины:

- Первичные (генетический дефект ферментов обмена мочевой кислоты)
- Вторичные:
 - Ожирение
 - Сахарный диабет
 - Гиполиппротеинемии
 - Артериальная гипертензия

Подагра

Условия развития подагры:

- Повышенное образование мочевой кислоты
- Повышенный синтез + сниженная экскреция мочевой кислоты
- Усиленный катаболизм пуринов
- Торможение экскреции уратов

Факторы риска развития подагры

- Употребление большого количества мяса, молока, икры, рыбы, кофе, какао, шоколада и других продуктов, богатых пуринами
- Увеличение катаболизма пуриновых нуклеотидов с образованием избытка уратов (применение цитостатиков; массивированном апоптозе у пациентов с болезнями иммунной аутоагрессии; распаде АТФ в результате интенсивной мышечной нагрузки).

Факторы риска развития подагры

- Торможение выведения мочевой кислоты с мочой (например, при почечной недостаточности, выраженном ацидозе).
- Повышенный синтез мочевой кислоты при одновременном снижении выведения её из организма (например, при злоупотреблении алкоголем, развитии шоковых состояний, гликогенозе с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы).

Патогенез подагры

- Избыток уратов в плазме крови и межклеточной жидкости активирует системы комплемента , кининов, гемостаза.
- Хемотаксические вещества мобилизуют из циркулирующей крови лейкоциты, в том числе фагоцитирующие. Они накапливаются в местах максимальной концентрации мочевой кислоты, образуя кристаллы: в коже, почках, хрящах, в околосуставных тканях.

Патогенез подагры

- Микро- и макрофаги поглощают кристаллы мочевой кислоты (особенно после адгезии на них Ig). Это обуславливает активацию фагоцитов и высвобождение ими:
 - медиаторов воспаления (включая биогенные амины, Пг, лейкотриены, ферменты);
 - реактивных форм кислорода, свободных радикалов и перекисей веществ.
- Фагоцитирующие клетки высвобождают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, лейкотриены и др.), потенцирующие воспаление и делающие его хроническим.

Патогенез подагры

- Повреждение клеток и неклеточных элементов уратами, медиаторами воспаления, цитотоксическими лейкоцитами сопровождается образованием антигенных структур, что активирует реакции иммунной аутоагрессии и аллергии.
- В зоне отложения уратов скапливается большое количество лейкоцитов (полиморфноядерных нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, лимфоцитов), эпителиоидных и гигантских макрофагоподобных клеток, фибробластов. Постепенно образуются подагрические гранулемы и подагрические «шишки» — *tophi urici*.
- *Tophi urici* формируются вокруг суставов (чаще — ступней, голеностопных, локтевых

Проявления подагры

- Постоянно повышенная концентрация мочевой кислоты в плазме крови и моче.
- Воспаление различных суставов (чаще моноартриты).
- Лихорадка.
- Сильная боль в зоне накопления уратов (может иметь характер длительных эпизодов: до 2-3 сут).
- Повторное появление тофусов.
- Признаки почечной недостаточности.
- Нефро- и уролитиаз, рецидивирующие пиелонефриты.
- Изменения в почках завершаются нефросклерозом, почечной недостаточностью, уремией.

Принципы лечения подагры

- Диета с исключение продуктов, богатых пуринами
- Аллопуринол
- НПВП