

СЗГМУ им. И.И. Мечникова
кафедра патологической физиологии

“Жизнь – есть форма существования белковых тел”
Ф. Энгельс
(«Анти-Дюринг», 1878)

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Денисенко Н.П.

Типовые нарушения белкового обмена

Первичного (экзогенного происхождения)	Вторичного (эндогенного) происхождения
1. Несоответствие поступления белка потребностям организма	1. Нарушение расщепления и всасывания белков в ЖКТ
2. Недостаток поступления - голодание: <ul style="list-style-type: none">• абсолютное• полное• неполное• частичное	2. Изменение качественных и количественных характеристик синтеза и распада белков
3. Избыток поступления	3. Нарушение содержания белков в плазме крови
4. Нарушение аминокислотного состава потребляемого белка	4. Нарушение межуточного обмена белков: <ul style="list-style-type: none">• нарушение трансмембранного переноса аминокислот (АК)• нарушение метаболизма АК• нарушение химических преобразований АК
	5. Расстройство конечных этапов метаболизма

Нарушение расщепления и всасывания белков в ЖКТ

Причины недостаточной утилизации белка пищи в ЖКТ

Механизмы и проявления

1. В желудке:

- **гипо- и анацидные состояния**
- уменьшение содержания и / или активности протеолитических ферментов (пепсин, трипсин, хемотрипсин)
- нарушение моторики желудка

- ❖ нарушение набухания белка, торможение переваривания коллагенового компонента продуктов
- ❖ торможение утилизации отдельных АК
- ❖ недостаточное расщепление белков мышечных волокон
- ❖ замедление эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку
- ❖ креаторея

- **гиперацидные состояния**
- увеличение содержания и /или активности протеолитических ферментов
- нарушение моторики желудка

- ❖ нарушение гидролиза, ускорение перехода эвакуации пищи в двенадцатиперстную кишку
- ❖ нарушение скорости и соотношения всасывания отдельных АК

Нарушение расщепления и всасывания белков в ЖКТ

Причины недостаточной утилизации белка пищи в ЖКТ

Механизмы и проявления

2. В тонком кишечнике:

- | | |
|---|---|
| • приобретенные и наследственные формы патологии с синдромом мальабсорбции и мальдигестии | ❖ нарушение скорости и полноты абсорбции всех или некоторых АК с формированием признаков общей белковой недостаточности |
| • усиление перистальтики (энтероколиты и др.) | ❖ снижение массы тела |
| • уменьшение площади всасывания (атрофия, резекция и т.д.) | ❖ гипотрофия органов и тканей |
| • повреждение стенки тонкого кишечника (отек, воспаление и др.) | ❖ вторичные иммунодефициты |
| • повреждение стенки тонкого кишечника (отек, воспаление и др.) | ❖ гипопроteinемия |
| • повреждение стенки тонкого кишечника (отек, воспаление и др.) | ❖ отеки |
| • неравномерное всасывание отдельных АК | ❖ осмотическая диарея |
| | ❖ дисбактериоз |
| | ❖ аутоинтоксикация |



ВИДЫ НЕСООТВЕТСТВИЯ КОЛИЧЕСТВА И СОСТАВА БЕЛКА ПОТРЕБНОСТЯМ ОРГАНИЗМА



ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

*несбалансированная алиментарная недостаточность белка (квashiоркор)

*сбалансированная алиментарная недостаточность белка (алиментарная дистрофия)

*положительный азотистый баланс

*диспепсия

*дисбактериоз

*кишечная аутоинфекция, аутоинтоксикация

*отвращение к белковой пище

*отрицательный азотистый баланс

*замедление роста и развития организма

*недостаточность процессов регенерации ткани

*уменьшение массы тела

*снижение аппетита и усвоения белка

недостаточности

Квашиоркор

(несбалансированная алиментарная недостаточность)

Алиментарная дистрофия / маразм

(сбалансированная алиментарная недостаточность)

Проявления:

- сниженная масса тела
- задержка физического и умственного развития
- анорексия
- гипопроотеинемия (гипоальбуминемия)
- «-» азотистый баланс (на 20-30% ниже нормы)
- гипоонкотические отеки, асцит
- иммунодефицит (комбинированный)
- гиперальдостеронизм
- нарушения электролитного баланса (Na, K, Mg)
- диарея
- гиперкератоз

- снижение массы тела
- содержание белка на нижней границы нормы
- гипопопротеинемия
- «-» азотистый баланс (на 15-25% ниже нормы)
- гипогликемия
- кетонемия, кетоацидоз
- гиперкортицизм
- ↑ глюкогона
- гипотермия
- иммунодефицит (Т-клеточный)
- нарушение умственного и физического развития

Нарушения аминокислотного состава потребляемого белка

	Дефицит незаменимых АК	Избыток незаменимых АК
Общие проявления	отрицательный азотистый баланс (из-за усиления катаболизма эндогенных белков для компенсации недостатка АК), нарушение психомоторного и физического развития у детей, уменьшение массы тела, снижение аппетита и усвоения белка пищи	нарушение вкуса, снижение аппетита, уменьшение массы тела, расстройство обмена других АК, нарушение функций органов и тканей, интоксикация
Специфические проявления при дефиците/избытке некоторых АК		
<i>Фенилаланин/тирозин</i>	гипотиреоз, гипокатехолемиа	нарушение психомоторного развития, слабоумие, экзема
<i>Триптофан</i>	пеллагра, анемия, катаракта, аллопеция, гиперплазия слизистой желудка, гипопроотеинемия, атрофия семенников	увеличение концентрации эндогенного канцерогена (3-оксиантраниловой кислоты), миокардиодистрофия
<i>Метионин/цистин</i>	ожирение, гипокортицизм, гипокатехолемиа, гипохолинемия, фасилитация атерогенеза, геморрагические поражения почек	гемолитическая анемия, кардиомиодистрофия, гепатонекроз, задержка физического развития
<i>Гистидин</i>	задержка психического и психомоторного развития, дерматит, анемия, нарушение продукции гистамина	слабоумие, нарушение речевого развития

Действие гормонов может быть **анаболическим** и **катаболическим**

Синтез белка увеличивается под действием:

<ul style="list-style-type: none">• инсулина	обеспечивает активный транспорт в клетки аминокислот (особенно валина, лейцина, изолейцина); повышает скорость транскрипции ДНК в ядре; стимулирует сборку рибосом и трансляцию; тормозит использование аминокислот в глюконеогенезе, усиливает митотическую активность инсулинзависимых тканей, повышая синтез ДНК и РНК
<ul style="list-style-type: none">• СТГ (ростовой эффект опосредуют соматомедины, вырабатываемые под его влиянием в печени)	соматомедины (инсулиноподобные ростовые факторы) способны снижать уровень глюкозы в крови. Соматомедин С во всех клетках организма повышает скорость синтеза белка. Стимулируется образование хрящевой и мышечной ткани. В хондроцитах имеются рецепторы и к самому гормону роста, что доказывает его прямое влияние на хрящевую и костную ткань
<ul style="list-style-type: none">• тиреоидных гормонов в физиологических дозах	трийодтиронин, связываясь с рецепторами в ядре клетки, действует на геном и вызывает усиление транскрипции и трансляции, стимулируя синтез белка во всех клетках тела. Кроме того, тиреоидные гормоны стимулируют действие СТГ
<ul style="list-style-type: none">• половых гормонов, оказывающих СТГ-зависимый анаболический эффект на синтез белка	андрогены стимулируют образование белков в мужских половых органах, мышцах, скелете, коже и ее производных, в меньшей степени - в почках и мозгу; действие эстрогенов направлено в основном на молочные железы и женские половые органы. Следует отметить, что анаболический эффект половых гормонов не касается синтеза белка в печени.

Распад белка повышается под влиянием:

• тиреоидных гормонов при повышенной их продукции	гипертиреоз
• глюкагона	уменьшает поглощение аминокислот и повышает распад белков в мышцах; в печени активирует протеолиз, а также стимулирует глюконеогенез и кетогенез из аминокислот; тормозит анаболический эффект СТГ
• катехоламинов	способствуют распаду мышечных белков с мобилизацией аминокислот и использованием их печенью
• глюкокортикоидов	усиливают синтез белков и нуклеиновых кислот в печени и повышают распад белков в мышцах, коже, костях, лимфоидной и жировой ткани с высвобождением аминокислот и вовлечением их в глюконеогенез. Кроме того, они угнетают транспорт аминокислот в мышечные клетки, снижая синтез белка.

Анаболическое действие гормонов осуществляется в основном путем активации определенных генов и усилением образования различных видов РНК (информационная, транспортная, рибосомальная), что ускоряет синтез белков; механизм **катаболического действия гормонов** связан с повышением активности тканевых протеиназ.

Белковый спектр плазмы

Альбуми- НЫ	Глобулины			
	α 1- глобулины	α 2- глобулины	β - глобулины	γ - глобулины
<ul style="list-style-type: none">• преальбумин• альбумин	<ul style="list-style-type: none">• α1-антитрипсин• α1-липопротеиды ЛПВП, ЛПОВП• α1-кислый гликопротеин• α1-фетопропротеин• α1-vit D-связывающий белок• α1-тироксинсвязывающий белок• α1-транскортин	<ul style="list-style-type: none">• церулоплазмин• гаптоглобины• α2-макроглобулин• интер-α-трипсиновый ингибитор	<ul style="list-style-type: none">• трансферрин• гемопексин• β2-микроглобулин• С-реактивный белок• β1-Е-глобулин (С4)• фибриноген• плазминоген• β-липопротеиды ЛПНП, ЛПОНП	<ul style="list-style-type: none">• иммуноглобулины (IgA, IgE, IgM, IgG, IgD)

**Концентрация белка в плазме зависит от скорости синтеза,
скорости удаления и
объема распределения.**

На концентрацию белков в плазме влияют:

- **ВОЗРАСТ** (у недоношенных детей содержание белка в крови составляет 36-60 г/л, у новорожденных – 46-70 г/л, у детей 2-12 лет – 50-75 г/л, у взрослых – 64-83 г/л);
- **ПОЛ** (мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию α -фетопротеина, ферритина, IgM и др.);
- **фенотипы**, связанные с расовыми различиями;
- **наследственный дефицит отдельных белков**;
- **окружающая среда** (у жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше);
- **физическая нагрузка** (активная физическая работа повышает концентрацию белка в крови до 10%);
- **сон**;
- **питание**;
- **беременность** (изменение концентрации транспортных белков);
- **прием лекарственных препаратов** (оральные контрацептивы, тестостерон, фенотиазины, эстрогены и др.).

Клинико-диагностическое значение изменения концентрации общего белка крови

Повышение концентрации выше 85 г/л

Дегидратация: водная депривация; избыточные потери воды при профузном потоотделении, диарее, неукротимой рвоте, полиуриях и др.

Увеличение содержания одного или нескольких специфических белков: острые и хронические инфекции; аутоиммунные болезни; парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь; болезнь Вальденстрема; болезнь тяжелых цепей); лимфогранулематоз; саркоидоз; активный хронический гепатит; цирроз печени без выраженной печеночно-клеточной недостаточности

Снижение концентрации ниже 60 г/л

Пониженный синтез белка: недостаток белка в пище, голодание; мальабсорбция, энтериты, панкреатиты; болезни печени (цирроз, атрофия и др.); длительный прием кортикостероидов

Увеличенные потери белка: патология почек; сахарный диабет; асцит, экссудативные и трансудативные потери; плазмопотеря и др.

Повышенный распад белка: тиреотоксикоз; длительная физическая нагрузка; продолжительная лихорадка; травмы; опухоли

Гипергидратация

Виды гипопротейнемий

Первичные (наследственные):

- **Анальбуминемия** (аутосомно-рецессивный тип наследования):
 - почти полное отсутствие альбумина
 - ↓ уровня связанного Ca^{2+}
 - гиперхолестеринемия
 - отек стоп
 - гипотензия
 - высокая утомляемость
- **Агаммаглобуинемия** (синдром Брутона, тип наследования - сцеплено с X-хромосомой, рецессивно. Первичный гуморальный иммунодефицит)

Вторичные (приобретенные):

- Патология печени с нарушением белково-синтетической функции
- Недостаточность общего / белкового питания
- Нарушение переваривания и всасывания белка в ЖКТ
- Ускоренный распад белков под действием гормонов, цитокинов (гипертиреоз, лихорадка, интоксикации и т.д.)
- Нарушение целостности и / или проницаемости сосудистой стенки (ожоговая болезнь, острая кровопотеря, массивная экссудация)
- Патология почек, сопровождающаяся протеинурией

Клинико-диагностическое значение изменения содержания альбумина в плазме крови

Функция	Концентрация		
	норма	повышенная	сниженная
<p>Связывание и транспорт катионов, малых и больших анионов, билирубина, жирных кислот, витаминов В₁₂, С, лекарств, гормонов щитовидной железы.</p> <p>Нормализация коллоидноосмотического давления.</p> <p>Резерв белка (аминокислот).</p>	<p>37-53 г/л</p>	<p>Острое обезвоживание</p> <p>Прием анаболических стероидов</p>	<p>Пониженный синтез: цирроз печени, недоедание, синдром мальабсорбции, анальбуминемия</p> <p>Повышенный катаболизм: травма, инфекция, сепсис, лихорадка, опухоли, гипоксия, гипертиреоз, гиперкортицизм</p> <p>Аномальные потери: шок, кровотечение, энтероколиты, нефротический синдром</p> <p>Патологическое распределение: после операционного вмешательства, при ожогах, токсикозе, асците, плеврите</p>

Проявления миеломной болезни (по Тинсли Р. Харрисону, 1997).

Проявление	Причина	Патогенез
Гиперкальциемия, патологические переломы, сдавление спинного мозга, остеолитические очаги, остеопороз, боль в костях	Разрушение костей	Рост опухоли и выработка ее клетками факторов активации остеокластов
Почечная недостаточность	Экскреция с мочой легких цепей Ig, гиперкальциемия, уратная нефропатия, AL-амилоидоз (редко)	Токсическое действие парапротеинов, легких цепей, факторов активации остеокластов, продуктов распада ДНК
	Пиелонефрит	Гипогаμμαглобулинемия
Анемия	Миелофтиз, сниженная продукция эритроцитов, гемолиз	Рост опухоли и выработка ее клетками тормозных факторов и аутоантител
Инфекции	Гипогаμμαглобулинемия, замедленная миграция нейтрофилов	Сниженный синтез и ускоренный распад IgG
Неврологическая симптоматика	Повышенная вязкость крови, криоглобулинемия, AL-амилоидоз	Гиперпротеинемия, свойства парапротеина, секреция легких цепей
	Гиперкальциемия, сдавление спинного мозга	Действие факторов активации остеокластов
Кровоточивость	Коагулопатия, повреждение эндотелия амилоидом, тромбоцитопатия	Взаимодействие парапротеина с факторами свертывания, антитела к факторам свертывания, секреция легких цепей, опсонизация тромбоцитов антителами
Объемные образования		Рост опухоли

Клиническая классификация амилоидоза

(по Г. Е. Гендлин, 2005)

1. Первичный амилоидоз

- возникающий без явной причины
- ассоциированный с множественной миеломой

2. Вторичный амилоидоз

- при хронических инфекциях
- при ревматоидном артрите и других заболеваниях соединительной ткани
- при онкологических заболеваниях

3. Семейный (наследственный) амилоидоз

- при периодической болезни
- португальский вариант и другие формы семейного амилоидоза

4. Старческий амилоидоз

5. Локальный амилоидоз

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ

ПЕРВИЧНЫЕ

- фенилкетонурия
- “тирозинопатии”
- алкаптонурии
- лейциноз
- гомоцистинурия
- другие

ВТОРИЧНЫЕ

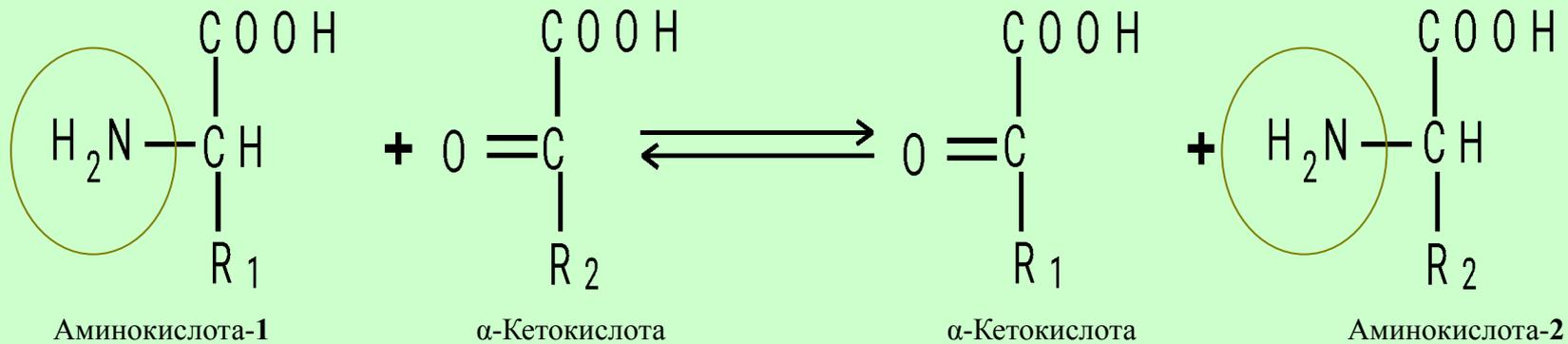
- Дисаминоацидемии при:
- сахарном диабете
 - гипокортицизме
 - недостаточности СТГ

ПО ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НАРУШЕННОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

РАССТРОЙСТВА

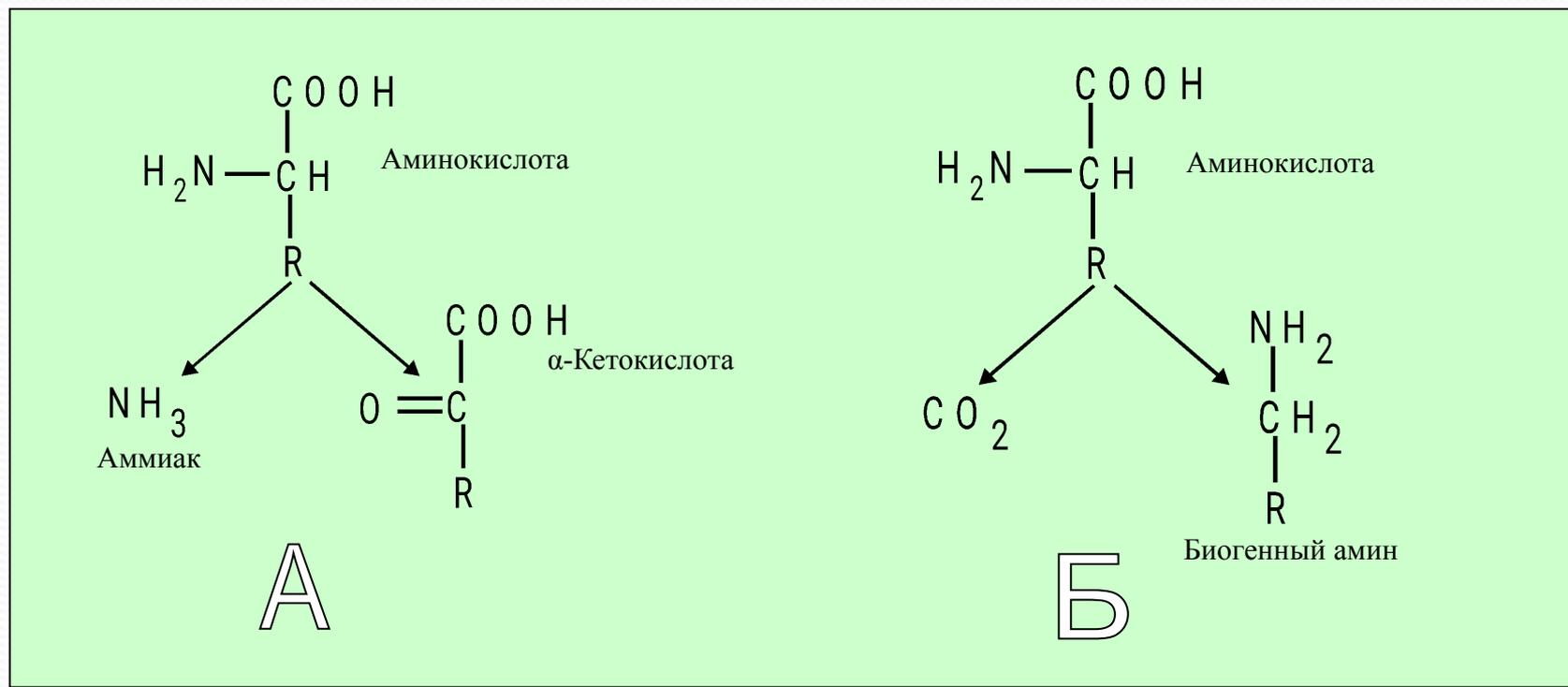
- дезаминирования
- переаминирования
- декарбоксилирования
- амидирования
- переметилирования
- пересульфатирования

ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ



Реакция переноса α -аминогруппы с аминокислоты на α -кетокислоту с образованием новой аминокислоты

ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ И ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ



Реакции разрушения аминокислот: дезаминирования (А) и декарбоксилирования (Б)

Нарушение универсальных реакций межуточного обмена АК

Реакции	Значение	Причина нарушений, приводящих к снижению	Проявления
<u>Переами- нирование</u>	источник образования новых АК	<ul style="list-style-type: none"> • недостаток vit. В₆ любого генеза • нарушение синтеза трансаминаз • дефицит субстратов реакции 	<ul style="list-style-type: none"> • неполный состав АК • нарушение всех видов протеосинтеза
<u>Дезамини- рование</u>	<ul style="list-style-type: none"> • образование конечных продуктов белкового обмена • взаимосвязь с энергетическим обменом 	<ul style="list-style-type: none"> • гипоксия • гиповитаминозы С, РР, В₂ • снижение активности аминоксидаз 	<ul style="list-style-type: none"> • ослабление мочевинообразования • аминоацидурия
<u>Декарбо- ксилирова- ние</u>	образование аминов	<ul style="list-style-type: none"> • гипоксия • нарушение функции декарбоксилаз 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение протеосинтеза • интоксикация

Виды и отличия гиперазотемий

Признак	Продукционная гиперазотемия	Ретенционная гиперазотемия
Причина	<ul style="list-style-type: none">• дистрофические изменения в печени (гепатиты, циррозы)• гипоксия• голодание• патология наследственности	патология почек
Азот аммиака	увеличивается	не изменяется
Азот мочевины	уменьшается	увеличивается
Аминокислоты	увеличиваются	увеличиваются
Последствия	печеночная кома	уремическая кома

- 
1. Виды белковой недостаточности. Причины и характеристика общей белковой недостаточности.
 2. Виды белкового синтеза и их нарушения.
 3. Патология конечного этапа белкового обмена. Виды гиперазотемий, причины, проявления, последствия.
 4. Диспротеинемия, виды, причины и проявления.