

**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"><li>• абсолютное</li><li>• полное</li><li>• неполное</li><li>• частичное</li></ul>	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"><li>• нарушение трансмембранного переноса аминокислот (АК)</li><li>• нарушение метаболизма АК</li><li>• нарушение химических преобразований АК</li></ul>
	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.)                           | ❖ гипопроотеинемия  |
| • 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
<b>Общие проявления</b>	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
<b>Специфические проявления при дефиците/избытке некоторых АК</b>		
<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"><li>• <b>инсулина</b></li></ul>	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"><li>• <b>СТГ</b> (ростовой эффект опосредуют соматомедины, вырабатываемые под его влиянием в печени)</li></ul>	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"><li>• <b>тиреоидных гормонов</b> в физиологических дозах</li></ul>	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"><li>• <b>половых гормонов</b>, оказывающих СТГ-зависимый анаболический эффект на синтез белка</li></ul>	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:

• <b>тиреоидных гормонов</b> при повышенной их продукции	гипертиреоз
• <b>глюкагона</b>	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
• <b>катехоламинов</b>	способствуют распаду мышечных белков с мобилизацией аминокислот и использованием их печенью
• <b>глюкокортикоидов</b>	<b>усиливают синтез белков и нуклеиновых кислот в печени и повышают распад белков в мышцах, коже, костях, лимфоидной и жировой ткани</b> 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			
	$\alpha$ 1- глобулины	$\alpha$ 2- глобулины	$\beta$ - глобулины	$\gamma$ - глобулины
<ul style="list-style-type: none"><li>• преальбумин</li><li>• альбумин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\alpha</math>1-антитрипсин</li><li>• <math>\alpha</math>1-липопротеиды ЛПВП, ЛПОВП</li><li>• <math>\alpha</math>1-кислый гликопротеин</li><li>• <math>\alpha</math>1-фетопропротеин</li><li>• <math>\alpha</math>1-vit D-связывающий белок</li><li>• <math>\alpha</math>1-тироксинсвязывающий белок</li><li>• <math>\alpha</math>1-транскортин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• церулоплазмин</li><li>• гаптоглобины</li><li>• <math>\alpha</math>2-макроглобулин</li><li>• интер-<math>\alpha</math>-трипсиновый ингибитор</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• трансферрин</li><li>• гемопексин</li><li>• <math>\beta</math>2-микроглобулин</li><li>• С-реактивный белок</li><li>• <math>\beta</math>1-Е-глобулин (С4)</li><li>• фибриноген</li><li>• плазминоген</li><li>• <math>\beta</math>-липопротеиды ЛПНП, ЛПОНП</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• иммуноглобулины (IgA, IgE, IgM, IgG, IgD)</li></ul>

**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  $\alpha$ -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 гипопротеемий

## Первичные (наследственные):

- **Анальбуминемия** (аутосомно-рецессивный тип наследования):
  - почти полное отсутствие альбумина
  - ↓ уровня связанного  $\text{Ca}^{2+}$
  - 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 В<sub>12</sub>, 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><b>Пониженный синтез:</b> цирроз печени, недоедание, синдром мальабсорбции, анальбуминемия</p> <p><b>Повышенный катаболизм:</b> травма, инфекция, сепсис, лихорадка, опухоли, гипоксия, гипертиреоз, гиперкортицизм</p> <p><b>Аномальные потери:</b> шок, кровотечение, энтероколиты, нефротический синдром</p> <p><b>Патологическое распределение:</b> 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

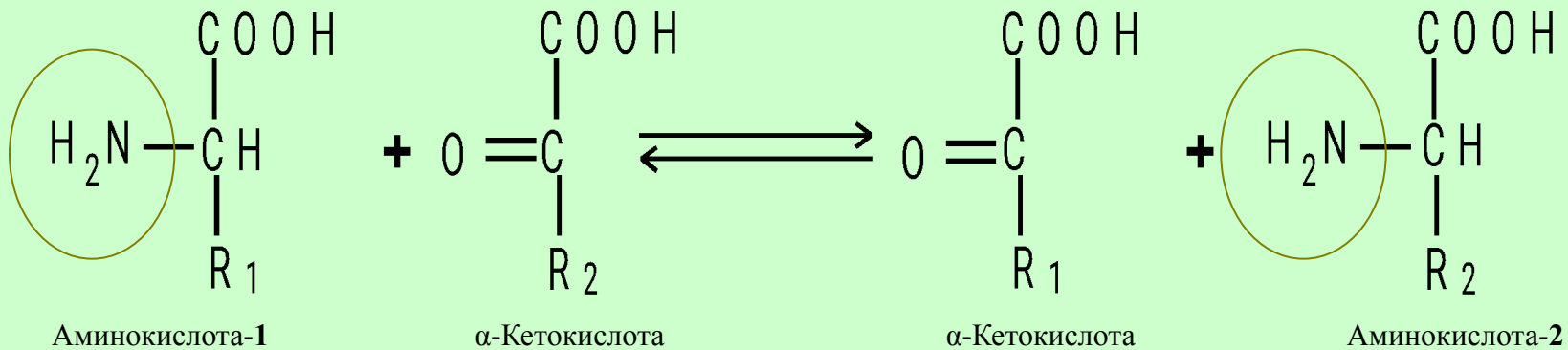
- Дисаминоацидемии при:
- сахарном диабете
  - гипокортицизме
  - недостаточности СТГ

## ПО ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НАРУШЕННОЙ РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ

### РАССТРОЙСТВА

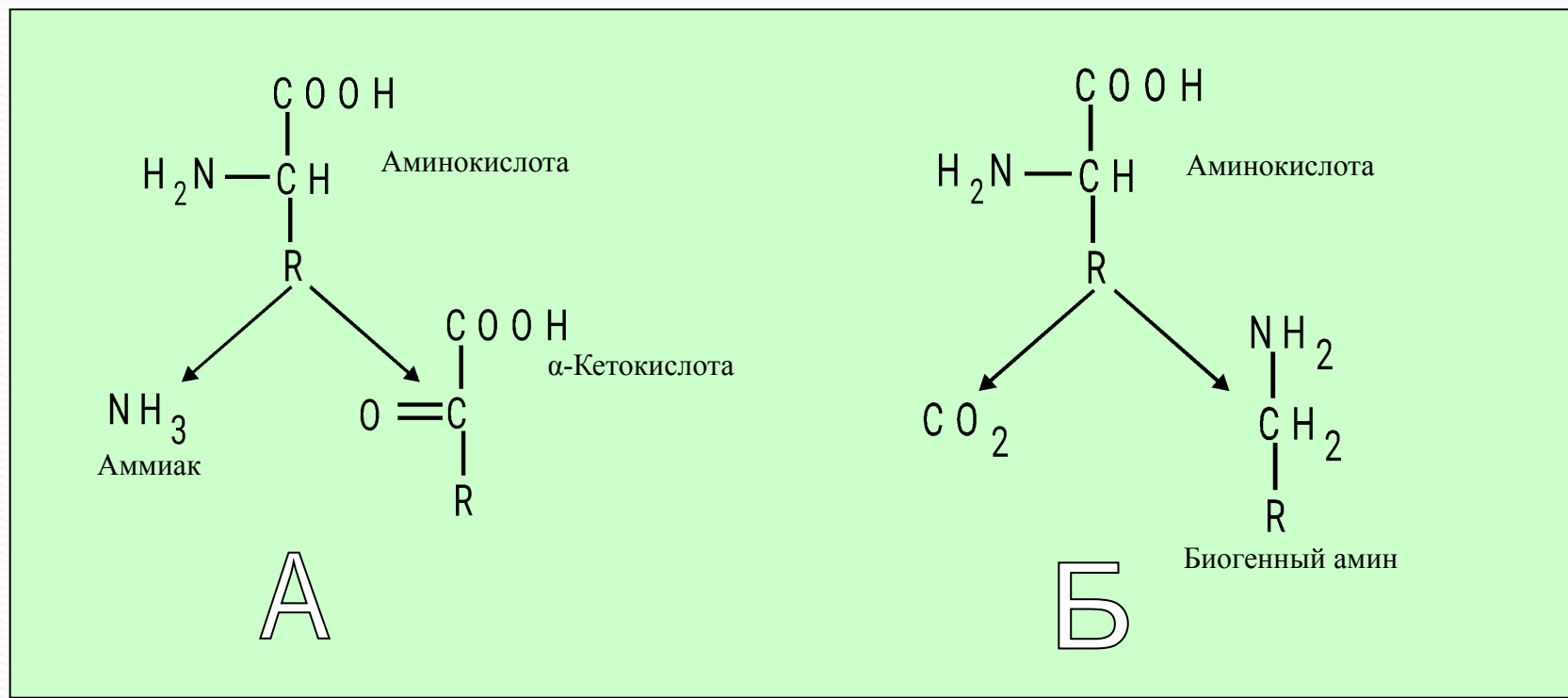
- дезаминирования
- переаминирования
- декарбоксилирования
- амидирования
- переметилирования
- пересульфатирования

# ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ



**Реакция переноса  $\alpha$ -аминогруппы с аминокислоты на  $\alpha$ -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
<b><u>Переами- нирование</u></b>	источник образования новых АК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаток vit. В<sub>6</sub> любого генеза</li> <li>• нарушение синтеза трансаминаз</li> <li>• дефицит субстратов реакции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• неполный состав АК</li> <li>• нарушение всех видов протеосинтеза</li> </ul>
<b><u>Дезамини- рование</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• образование конечных продуктов белкового обмена</li> <li>• взаимосвязь с энергетическим обменом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипоксия</li> <li>• гиповитаминозы С, РР, В<sub>2</sub></li> <li>• снижение активности аминоксидаз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ослабление мочевинообразования</li> <li>• аминоацидурия</li> </ul>
<b><u>Декарбо- ксилирова- ние</u></b>	образование аминов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипоксия</li> <li>• нарушение функции декарбоксилаз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение протеосинтеза</li> <li>• интоксикация</li> </ul>

# Виды и отличия гиперазотемий

Признак	Продукционная гиперазотемия	Ретенционная гиперазотемия
Причина	<ul style="list-style-type: none"><li>• дистрофические изменения в печени (гепатиты, циррозы)</li><li>• гипоксия</li><li>• голодание</li><li>• патология наследственности</li></ul>	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.