

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол №7 от 30.08.2017

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: **ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.
НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ, ВИТАМИНОВ,
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ. ГОЛОДАНИЕ**
время 3 ак. часа

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА БЕЛКОВ, ВИТАМИНОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ. ГОЛОДАНИЕ

Актуальность темы. Построенные из аминокислотных остатков молекулы пептидов и полипептидов, а также макромолекулы белка и их комплексы выполняют в организме такие важные функции как информационная, рецепторная, каталитическая, гомеостатическая, структурная и другие. Обмен белка отличается высокой интенсивностью. За 24 часа обновляется около 1 г/кг белка организма. Цикл полной замены молекул белка в организме взрослого человека составляет 130–160 суток. Белок в организме не депонируется, при его дефиците мобилизуются белки мышц, кожи, костей, а при более тяжелых состояниях – паренхиматозных органов. Потребность в белке складывается из потребности в общем азоте и незаменимых аминокислотах. Не менее 10% (2–14%) диеты должно обеспечиваться белками (1,0–1,5 г/кг веса/день).

Нарушения белкового обмена возможны на всех этапах, начиная с всасывания и заканчивая выделением из организма конечных продуктов катаболизма белка, и приводят к существенным расстройствам функций органов, их систем и организма в целом. Изучение патологических и приспособительных механизмов нарушения белкового обмена является важным условием для диагностики и патогенетической терапии заболеваний обмена веществ.

Учебные цели занятия: изучить этиологию и патогенез нарушений белкового обмена.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать типовые формы нарушений белкового обмена.
2. Уметь объяснить причины и механизмы развития различных видов белковой недостаточности.
3. Знать роль азота в обмене веществ. Уметь охарактеризовать понятия: «положительный» и «отрицательный» азотистый баланс.
4. Знать типы генетически запрограммированного синтеза белковых соединений.
5. Уметь объяснить причины нарушения биосинтеза белка.
6. Охарактеризовать нарушения белкового состава плазмы крови.
7. Знать причины нарушений конечных этапов белкового обмена.
8. Уметь объяснить патогенетические механизмы нарушений обмена пуриновых и пиримидиновых оснований.
9. Знать причины и патофизиологические механизмы периодов полного голодания.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

1. Обмен и функции аминокислот, первичные и вторичные ферментопатии, нарушение обмена нуклеотидов (*курс биологической химии*).
2. Биохимия питания: роль витаминов А, С, Е как клеточных антиоксидантов (*курс биологической химии*).
3. Роль витамина С в процессах микросомального окисления (*курс биологической химии*).
4. Строение и свойства белков (*курс общей и биоорганической химии*).
5. Функции белков (*курс нормальной физиологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Типовые формы нарушений белкового обмена. Положительный и отрицательный азотистый баланс.
2. Нарушения конечных этапов белкового обмена: виды, причины, механизмы развития.
3. Нарушения белкового состава плазмы крови.
4. Нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых оснований.
5. Голодание: причины, виды, периоды полного голодания. Понятие о лечебном голодании.
6. Белково-калорийная недостаточность, ее виды.
7. Первичные и вторичные гиповитаминозы: причины, механизмы развития, основные проявления. Понятие об авитаминозах.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Подведение итогов занятия	5 минут
6.	Решение ситуационных задач	20 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме

Обмен веществ — это совокупность химических превращений, которым подвергаются в организме соединения, поступающие извне.

Деление сложного и многообразного обмена веществ на отдельные виды затрудняет комплексный подход к его оценке в условиях нормы и патологии человека. Такое разделение обмена веществ на различные типы (белковый, жировой, углеводный и т.д.) искусственно, т.к. приводит к разделению на части единого и неделимого целого, и, кроме того, нарушает понимание патогенетических процессов обмена веществ при функциональных и морфологических повреждениях органов и тканей человека (сахарный диабет, атеросклероз, длительное белковое голодание).

С другой стороны, патология обмена веществ может выступать как осложняющий фактор в развитии основного заболевания. Необходимо знать и помнить, что регуляция метаболизма осуществляется одновременно на разных уровнях.

Особенности белкового обмена

Белковый обмен организма жестко зависит от условий питания, так как в организме нет запасов белка (они не могут эффективно депонироваться). Для обеспечения устойчивости роста организм должен постоянно снабжаться белками.

Источником синтеза белков служат аминокислоты экзогенного и эндогенного происхождения. Определенные аминокислоты (незаменимые) не могут образовываться в результате эндогенных трансформаций, но они необходимы для синтеза.

Источником энергии служат углеводы, жиры, а при их недостатке — белки. В случае недостаточного поступления с пищей углеводов и жиров для обеспечения энергетических нужд, аминокислоты вместо включения в белки, будут расщепляться до субстратов.

Необходимо помнить, что обеспечение организма белками из нескольких источников может приводить к полиэтиологичности нарушений белкового обмена.

В нормальных условиях в процессе переваривания белки распадаются на олигопептиды и аминокислоты. Оптимальную pH для расщепления пептидов пепсином обеспечивает соляная кислота желудка. Протеинкиназы расщепляют специфические пептидные связи. В щелочной среде кишечника трипсин, хемотрипсин и карбоксипептидаза поджелудочной железы гидролизуют протеазы и пептоны до пептидов и аминокислот. Другие пептидазы кишечного сока обеспечивают переваривание аминокислот.

Некоторые белки в минимальных количествах могут абсорбироваться в неизменном виде: продукты гидролиза, некоторые аминокислоты и пептиды.

Аминокислоты попадают в печень по системе воротной вены, затем распределяются в других тканях и участвуют в восстановлении функциональных белков организма (альбумины, гемоглобин, гормоны и др.). Излишки аминокислот дезаминируются, азотосодержащая часть превращается в печени в мочевины и экскретируется почками. Углерод аминокислот, как жиров и углеводов, окисляется. Часть аминокислот относится к гликогенным, другая — к кетогенным.

Известно, что биологическую ценность белков определяет эффективность их утилизации. Белки с высокой биологической ценностью (напр., незаменимые аминокислоты) отличаются количественными характеристиками и распределением, благоприятными для ресинтеза тканей организма и небольших затрат энергии. При белковой недостаточности белки мышц могут разрушаться, становиться источником для образования ферментов и обеспечения потребностей тканей мозга.

На белки приходится около 20% от массы тела взрослого человека. Составляющие их аминокислоты относятся к незаменимым питательным веществам, участвующим в образовании протоплазмы клеток. Вид, число и строение аминокислот определяют характеристики белковой молекулы. Все аминокислоты делятся на незаменимые, заменимые и условно-незаменимые.

Десять аминокислот (*треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, метионин, гистидин и аргинин*) считаются незаменимыми для детей первого года жизни. Кроме того, *цистин* и *таурин* незаменимы для детей с низкой массой тела при рождении.

Для здорового взрослого человека незаменимыми являются восемь аминокислот: *треонин, валин, лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, метионин*.

Очень важно, что аминокислотная недостаточность возникает не только при недостатке одной или нескольких незаменимых аминокислот, но и при нарушении количественных соотношений между незаменимыми аминокислотами, поступающими в организм. Эти нарушения могут возникнуть при однообразном питании или недостатке аминокислот.

Отдельную группу аминокислот составляют полунезаменимые (условно незаменимые) аминокислоты. Условно-незаменимыми эти кислоты называются потому, что, несмотря на то, что они синтезируются в организме, при патологических состояниях и заболеваниях их дефицит во внутренней среде может развиваться сравнительно быстро. К полунезаменимым аминокислотам относятся: *глутамин* (необходим для синтеза нуклеотидов, белков скелетных мышц, образования аммиака в почках и глюконеогенеза в гепатоцитах); *аргинин* (является субстратом для синтеза контринсулярных гормонов, инсулина, необходим для синтеза протеинов). Заменимые аминокислоты могут быть синтезированы в организме, поэтому они необязательно должны содержаться в диете.

Основные причины нарушений синтеза белка

Синтез белков происходит в организме непрерывно на протяжении всей жизни, но наиболее интенсивно совершается в период внутриутробного развития, в детском и юношеском возрасте.

Различают следующие виды синтеза белка в зависимости от его назначения:

- **регенерационный** — связан с процессами физиологической и репаративной регенерации;
- **синтез роста** — сопровождается увеличением массы и размеров тела;
- **стабилизирующий** — связан с возмещением структурных белков, утраченных в процессе диссимиляции, способствует поддержанию структурной целостности организма;
- **функциональный** — связан со специфической деятельностью различных органов (синтез гемоглобина, белков плазмы крови, антител, гормонов и ферментов).

Причины нарушения синтеза белка:

- отсутствие достаточного количества аминокислот;
- дефицит энергии в клетках;
- расстройства нейроэндокринной регуляции;
- нарушение процессов транскрипции или трансляции информации о структуре того или иного белка, закодированной в геноме клетки.

Наиболее частой причиной нарушения синтеза белка является **недостаток аминокислот в организме** вследствие:

- 1) расстройств пищеварения и всасывания;
- 2) пониженного содержания белка в пище;
- 3) питания неполноценными белками, в которых отсутствуют или имеются в незначительном количестве незаменимые аминокислоты, не синтезирующиеся в организме.

Полный набор незаменимых аминокислот имеется в большинстве белков животного происхождения, тогда как растительные белки могут не содержать некоторые из них или содержат недостаточно (в белках кукурузы мало триптофана). **Недостаток** в организме хотя бы одной из **незаменимых аминокислот** (табл. 1) ведет к снижению синтеза того или иного белка даже при избытке остальных.

Таблица 1. Проявления дефицита незаменимых аминокислот.

Гистидин	Дерматит, анемия, снижение продукции гистамина, ухудшение умственной деятельности
Изолейцин	Поражение почек, щитовидной железы, анемия, гипопроотеинемия
Лейцин	Поражение почек, щитовидной железы, гипопроотеинемия
Метионин (с цистеином)	Ожирение, некрозы печени, ускорение атерогенеза, надпочечниковая недостаточность, геморрагии почек, дефицит холина и адреналина
Лизин	Анемия, миодистрофия, остеопороз, поражение печени и легких, головная боль, повышенная чувствительность к шуму
Фенилаланин с тирозином	Гипотиреоз, недостаточность мозгового вещества надпочечников
Аргинин	Нарушение сперматогенеза, цикла мочевины
Триптофан	Пеллагра, катаракта, помутнение роговицы, анемия, облысение, гипопроотеинемия, атрофия семенников, рассасывание плода
Валин	Расстройство координации движений и гиперстезии
Треонин	Отеки и падение массы тела

Дефицит заменимых аминокислот в пище реже приводит к понижению синтеза белка, так как они могут образовываться в организме из кетокислот, являющихся продуктами метаболизма углеводов, жиров и белков.

Последствия нарушения общего синтеза белка

- 1) развитие дистрофических и атрофических нарушений в органах и тканях вследствие недостаточного обновления структурных белков;
- 2) замедление процессов регенерации;

- 3) отставание в росте, физическом и умственном развитии;
- 4) ↓ синтеза различных ферментов и гормонов (СТГ, антидиуретический и тиреоидный гормоны, инсулин и др.) → эндокринопатии, нарушение других видов обмена (углеводного, водно-солевого, основного);
- 5) ↓ онкотического давления в крови → отеки;
- 6) ↓ продукции антител и других защитных белков → ↓ иммунологической реактивности организма;

В наиболее выраженной степени эти расстройства возникают в результате длительного нарушения усвоения белков пищи при различных хронических заболеваниях органов пищеварения, а также при длительном белковом голодании, особенно если оно сочетается с дефицитом жиров и углеводов. В последнем случае повышается использование белка в качестве источника энергии.

Виды белковой недостаточности

1. Экзогенная (первичная, алиментарная):

- а) количественная;
- б) качественная.

Развивается при:

- ☐ низкой биологической ценности пищевых белков
- ☐ дефиците незаменимых аминокислот
- ☐ голодании (полном, частичном)

2. Эндогенная (вторичная):

- ☐ при нарушении расщепления белков в ЖКТ
- ☐ при нарушении всасывании белков
- ☐ при изменении скорости поступления аминокислот в органы и ткани
- ☐ при нарушении синтеза белковых структур
- ☐ при нарушении межклеточного обмена аминокислот
- ☐ при нарушении скорости распада белка
- ☐ при нарушении конечных этапов белкового обмена



Рис. 1. — Типовые нарушения белкового обмена (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Азотистый баланс — разница между суточным количеством поступающего с пищей азота и количеством азота, выделенного за тот же период в составе азотсодержащих компонентов мочи и кала (мочевая кислота, мочевины, креатинин, аминокислоты).

У здорового взрослого человека процессы распада и синтеза белка уравновешены, т.е. имеется *азотистое равновесие*. При этом суточная деградация белка составляет 30–40 г. Азотистый баланс может быть положительным и отрицательным.

Положительный азотистый баланс — поступление в организм азота превышает его выведение, т.е. синтез белка преобладает над его распадом.

1. При нормальных условиях:

- ☐ рост
- ☐ интенсивная регенерация
- ☐ лактация, беременность

2. При патологии:

- ☐ полицитемия
- ☐ большие доброкачественные опухоли
- ☐ некоторые злокачественные опухоли
- ☐ гиперсекреция гормона роста

Отрицательный азотистый баланс — распад белка превалирует над синтезом и азота поступает в организм меньше, чем выделяется.

- ☐ голодание
- ☐ белково-энергетическая недостаточность
- ☐ СД 1 типа
- ☐ гиперкортицизм
- ☐ нехватка любой незаменимой а/к
- ☐ экстремальные состояния (стресс)
- ☐ ожоги

Голодание

В изучении проблемы голодания большой вклад внесли В.В. Пашутин и его ученики: П.М. Альбицкий, П.П. Авроров, А.А. Лихачев.

Голодание — патологическое состояние, характеризующееся дефицитом энергии и массы в органах и клеточных элементах. Голодание развивается при снижении поступления в клетки необходимых веществ, а также при усилении метаболических процессов. Голодание вызывает низкая относительно потребностей клеток доставка к ним нутриентов или устойчивый сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов.

Виды голодания

I. Экзогенное

1. Абсолютное — полное отсутствие пищи и воды.
2. Полное — отсутствие пищи, но сохранение воды.
3. Неполное — калорийность пищи ниже энергетических затрат.
4. Частичное (качественное) — калорийность пищи соответствует энергетическим затратам организма.

II. Эндогенное

1. Ускоренное — это голодание, развившееся при ↑ метаболических процессах в условиях повышенного потребления веществ по отношению к транспорту их в клетки (источников свободной энергии) и низкой доставке этих веществ в клетки организма
2. Стрессорное — это системный дефицит массы и энергии при катаболической стрессорной реакции, характеризуется сохранением анаболических процессов только в виде белкового синтеза в защитных системах организма

III. Лечебное.

В современных условиях чаще встречается неполное и частичное голодание. Абсолютное и полное голодание в настоящее время встречается редко (при экстремальных обстоятельствах). Однако при абсолютном и полном голодании наиболее четко представлены механизмы нарушений и стадийность процессов, возникающих в организме при прекращении поступления в него питательных веществ.

Экзогенное голодание

При физиологической адаптации к этому типу голодания возникает стадийность изменений обмена веществ, происходит смена основных источников свободной энергии.

Адаптация к полному голоданию состоит в последовательном использовании энергетических резервов организма. Энергетическими субстратами «первой очереди» являются триглицериды (ТГ) жировой ткани и гликоген. У лиц с нормальной массой тела в виде ТГ содержится 80% всех энергетических резервов, у лиц с ожирением — до 95%.

При полном окислении жирных кислот выход энергии составляет 9 ккал/г, для углеводов и белков этот показатель равен примерно 4 ккал/г. Это объясняется тем, что жирные кислоты являются гораздо более восстановленными соединениями, обладают выраженной неполярностью и резервируются в почти обезвоженной форме (углеводы и белки более полярны и более высокогидратированы). Количество энергии, запасенной в одном грамме почти обезвоженного жира, в 6,75 раза превышает количество энергии, резервированной в одном грамме гликогена (один грамм сухого гликогена связывает около 2-х граммов воды). Таким образом, количества гликогена в организме человека весом 70 кг хватает для обеспечения организма энергией примерно на 12 часов, а количества жира — на 8 недель. Поэтому жиры являются главным энергетическим резервом организма.

Таблица 2. Стадии приспособительных изменений обмена веществ в органах и тканях человека при полном голодании (по В.Ю. Шанину)

Орган	Через 2-72 ч. после начала полного голодания	После 72 ч. от начала полного голодания
Головной мозг	биологическое окисление как источника свободной энергии только глюкозы	биологическое окисление не только глюкозы, но и кетоновых тел
Печень	потребление гепатоцитами аминокислот, свободных жирных кислот; глюконеогенез, кетогенез, гликогенолиз; высвобождение клетками печени глюкозы и кетоновых тел	интенсивные глюконеогенез и кетогенез при почти полном прекращении гликогенолиза
Адиipoциты жировой ткани	липолиз, то есть распад триглицеридов до глицерина и свободных жирных кислот	липолиз
Скелетные мышцы	биологическое окисление свободных жирных кислот и кетоновых тел; протеолиз в миоцитах и высвобождение ими аминокислот	окисление свободных жирных кислот; протеолиз и высвобождение аминокислотной смеси.

Известно, что самым мощным регулятором секреции инсулина является глюкоза. Снижение концентрации глюкозы в крови угнетает секрецию инсулина. Кроме того, на снижение инсулина влияют снижение гастроинтестинальных пептидов и нервная импульсация. Это приводит к возбуждению центра голода, который через активацию симпатического отдела приводит к увеличению содержания контринсулярных гормонов.

В результате секреции антагонистов инсулина стимулируются такие процессы, как липолиз, гликогенолиз, протеолиз, глюконеогенез, угнетаются процессы гликогенообразования, синтеза жира и белка. Необходимо помнить, что запасы гликогена в печени невелики и способны поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови в течение 12–24 часов. После этого срока поддержание глюкозы на минимальном уровне обеспечивается за счет глюконеогенеза. Спустя 24 часа полного голодания в качестве энергетического субстрата глюкозу используют только головной и спинной мозг (поддержание нервной системы и сохранение ее структуры). Все остальные ткани и органы для биологического окисления утилизируют СЖК и кетоновые тела. Кетоновые тела при длительном полном голодании могут служить источниками энергии для мозга. При полном голодании свыше 72 часов снижается интенсивность глюконеогенеза, что приводит к

интенсивному использованию мозгом кетоновых тел. Необходимо помнить, что хотя кетоновые тела при длительном полном голодании служат источниками энергии для мозга, но только определенный уровень доставки глюкозы к его нейронам позволяет сохранить их функции и предотвращает цитолиз клеток нервной системы.

Таблица 3. Влияние гормонов на обмен веществ при голодании (по В.Ю. Шанину)

Гормон	Анаболические процессы			Катоболические процессы			
	Синтез гликогена	Липогенез	Синтез белка	Гликогенолиз	Глюконеогенез	Липолиз	Протеолиз
Инсулин	+	+	+	–	–	–	–
Адреналин	–	0	0	+	+	+	–
Глюкогон	+	0	0	+	+	?	+
Кортизол	+/-	+/-	–	+	+	+	при инсулина ↓
СТГ	0	0	+	–	+	+	при инсулина ↓

Примечание: «+» — стимуляция, «–» — торможение, «0» — отсутствие влияния

С биохимической и энергетической позиций компенсация снижения глюконеогенеза из аминокислот в создавшихся условиях возможна двумя путями:

- переход на утилизацию других энергетических субстратов;
- увеличение утилизации печенью длинноцепочечных аминокислот как субстратов глюконеогенеза.

Таким образом, при экзогенном голодании в организме происходит изменение обмена веществ, ведущее к снижению потребления свободной энергии на 15–20% от нормального уровня для здорового человека.

Периоды полного голодания

1-ый период (1–2 суток) — энергетическая потребность организма обеспечивается расходом резервированных углеводов. Дыхательный коэффициент (ДК) = 1, ↓ биосинтез тканевых белков и интенсивность процессов дез- и переаминирования аминокислот в печени, происходит ↓ образования цитруллина и аргинина, соответственно ↓ образование мочевины и мочевой кислоты, азотистый баланс отрицательный.

2-ой период (до 70 суток и более) — продолжительность периода зависит от предшествующей упитанности организма и интенсивности энергетических затрат в процессе голодания. Происходит окисление преимущественно липидов, ДК = 0,7, основной обмен ↓, т.к. энергопреобразующиеся системы, локализованные в митохондриях, переходят на более экономичное функционирование, азотистый баланс отрицательный. Увеличивается сопряженность процессов окислительного фосфорилирования. Экономичность энергетического обмена при голодании достигается за счет распада части митохондрий. Наблюдается ↓ массы различных органов и тканей (жировой клетчатки, селезенки, тестикул). Сердце, нервная система (жизненно важные органы) меньше подвержены снижению массы. Процесс при голодании подобен легкому диабету. В результате недостаточного использования ацетил-КоА происходит образование оксиметилглутарил КоА, который стимулирует образование кетоновых тел и холестерина. На 6–8 сутки голодания возникает спонтанная секреция пищеварительных желез. В крови гипопроteinемия, которая способствует развитию голодных отеков. Иммунологическая защита организма ↓.

3-й период (терминальный) — заканчивается гибелью организма при потере 45–50% веса тела. Характеризуется прогрессирующим увеличением распада белков жизненно

важных органов. Смерть наступает от интоксикации организма и отсутствия питательных веществ в организме.

В целом, реакция на голодание состоит в сохранении незаменимого белка и в том, чтобы сделать переход зависимости от экзогенного питания к зависимости от эндогенного питания более плавным и экономичным. Голодание приводит в действие сложный комплекс адаптивных реакций, направленных на сохранение компонентов тканей организма и перераспределение ресурсов. Различают кратковременную (мин) и долговременную адаптацию к меняющимся условиям питания.

Лечебное голодание

Никаких отрицательных последствий после перенесенного кратковременного голодания не отмечается. При часто повторяющихся голоданиях (4–5 раз) масса тела восстанавливается с каждым разом труднее, развивается жировая дистрофия печени.

Голодание с лечебной целью применялось в древней Индии, Греции, Египте, в начале 80-х гг. XIX в. стало использоваться и в Европе для лечения *сахарного диабета, ревматизма, подагры, при заболеваниях почек, гипертонии, бронхиальной астме, некоторых кожных, нервно-психических болезнях и др.* По окончании лечебного голодания применяется ахлоридная диета (фруктовые соки, кефир, позже растительное масло) с максимальным содержанием витаминов и минеральных солей. При постоянном увеличении объема пищи и ее энергетической ценности осторожность связана с тем, что ЖКТ в период лечебного голодания находится в состоянии гипофункции и атрофии. Период откармливания продолжается около 2 недель. Курс повторного лечебного голодания переносится значительно легче, но обязательным требованием является полное восстановление после предыдущего голодания.

Квашиоркор

Квашиоркор означает «отлученный ребенок», т.е. ребенок рано лишенный грудного вскармливания. В переводе с диалекта народности Гиа (территория Ганы) «квашиоркор — болезнь, которую получает старший ребенок тогда, когда должен родиться младший». Заболевание проявляется в период раннего детства и до возраста 5 лет. Чаще начинается после отнятия груди. Впервые описано у африканских детей, которых после грудного вскармливания переводили на малобелковую, богатую углеводами диету. Поэтому данное заболевание относят к белковой недостаточности. Но, учитывая то, что развивается энергетический дефицит, можно говорить о белково-калорийной недостаточности. Наиболее часто квашиоркор встречается в Индии, Африке, Латинской Америке.

Длительность доклинического периода при квашиоркоре составляет от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от относительного количества белка и дополнительного стресса (инфекция). Ранние клинические проявления неспецифичны: сонливость, апатия или возбудимость. В нормальных условиях дети для своего роста и развития должны получать достаточное количество азотсодержащей пищи для поддержания положительного азотистого баланса (взрослые нуждаются в сохранении азотистого баланса). При квашиоркоре в результате дефицита поступления белка нарушается нормальный синтез белка в печени, что приводит к снижению содержания сывороточного альбумина и к развитию отеков. Отеки появляются обычно рано, но они могут маскировать отсутствие увеличения массы тела (вид у ребенка «упитанный»), т.к. часто локализируются во внутренних органах. Значительно позже они появляются на лице и конечностях. Скорость клубочковой фильтрации, почечный клиренс и функция канальцев почек снижены. У детей наблюдается анорексия, снижение тургора ткани, мышечная гипотония.

Развивается жировая инфильтрация печени и гепатомегалия, происходит снижение содержания ЛПОНП. По мере прогрессирования заболевания развивается кардиомегалия.

Для данного заболевания характерным симптомом является дерматит. После десквамации эпителия остаются очаги депигментации. Волосы тонкие, редкие, депигментированы — рыжие или серые (другое название этого заболевания «красные дети»).

При квашиоркоре развивается вторичная иммунологическая недостаточность: присоединяются инфекционные и паразитарные заболевания.

Клинически: анорексия, длительная диарея, рвота, снижение сопротивляемости к инфекционным агентам, нарушения функции ЦНС (в тяжелых случаях развиваются ступор, кома).

Среди лабораторных показателей наиболее характерно снижение сывороточного альбумина. Уровень глюкозы в крови понижен, однако, глюкозотолерантный тест имеет диабетический тип. Наблюдается аминоацидурия, снижение магния и калия, развивается анемия, абсолютная лимфопения. На ранних стадиях истощения появляется кетонурия, которая позднее исчезает.

Лечение включает экстренные мероприятия по коррекции острых состояний (тяжелая диарея, почечная недостаточность, шок). Введение белка производят постепенно, после начала коррекции остальных ингредиентов. Лечение присоединившихся инфекций проводят одновременно с диетотерапией. Необходимо помнить, что после начала лечения у ребенка масса тела может уменьшаться еще в течение нескольких недель (в результате исчезновения явных и скрытых отеков).

Выраженные нарушения роста и развития могут продолжаться в течение длительного времени (выраженность остаточных явлений у ребенка больше, если недостаточность питания развилась в более раннем возрасте). Влияние на развитие нервной ткани особенно неблагоприятно в интервале от 6 месяцев до 3 лет (в этот период в ЦНС осуществляются процессы глиогенеза, миелинизации, роста нервных клеток, а также формирования нервных связей).

Таблица 4. Формы белково-энергетической недостаточности

Форма	Квашиоркор	Алиментарный маразм
Дефицит	В основном, белковый	И калорический, и белковый
Водно-солевой обмен	Отеки, асцит, задержка натрия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипوماгнезиemia.	Без отеков, в финальной стадии – гиперкалиемия.
Пищевое поведение	Апатия, отсутствие аппетита	Активное. Аппетит присутствует.
Печень	Увеличена, болезненна, выражен ее стеатоз, изредка возможен цирроз	Умеренная атрофия
Белки крови	Выраженная гипоальбуминемия, снижены трансфетин, трансферрин и ретинолсвязывающий белок, повышены глобулины острой фазы. Снижены ЛПОНП и ЛПНП.	На нижней границе нормы. ЛПОНП могут повышаться.
Внешний вид	Лунообразное лицо, вздутый живот. ППСМСП* не понижена.	Атрофия лицевых мышц, ввалившиеся щеки и височные ямки. Стеблевидные конечности, резкое снижение ППСМСП, атрофия подкожного жира и скелетных мышц («кожа-да-кости»). Задержка роста. Живот втянут.
Кожа и ее производные	Пятна нарушения пигментации и гиперкератоза, «эмалевый или чешуйчатый дерматоз», у белых – эритема. Полоски обесцвечивания на волосах (симптом флага), ногтях.	Сухая, морщинистая, с признаками полигиповитаминозов, пониженным тургором. Тусклые, сухие, тонкие волосы.

	Волосы светлеют и приобретают рыжеватый оттенок, становятся ломкими и легко выпадают.	
Иммунная система	Выраженный Т- и В-клеточный иммунодефицит. Абсолютная лимфопения	Преимущественно нарушены Т-клеточные функции
Гормональный фон	Гиперальдостеронизм, высокий уровень кахектизирующих цитокинов, относительно меньше глюкокортикоидов.	Крайне высокий уровень глюкокортикоидов, глюкагона и соматостатина.
ЖКТ	Выраженная атрофия тонкого кишечника, паразитарные и микробные инфекции	Атрофические изменения менее выражены
Экскреция креатинина	Умеренно повышена	Сильно повышена
Прогноз	Более пессимистический, откармливание затруднено, риск инфекционных осложнений выше.	Лучше, чем при квашиоркоре.

Примечание: ППСМСП — площадь поперечного сечения мышц середины плеча

Нарушение белкового состава плазмы крови

В плазме крови человека присутствуют более 200 белков, имеющих различную концентрацию. Количественно наиболее представлен альбумин. Содержание отдельных белков изменяется при многих физиологических и патологических состояниях.

Большинство белков плазмы представлено гликопротеинами обычно с содержанием углеводов от 10 до 25%, исключение составляет альбумин, который не гликозилирован.

С клинической точки зрения удобно разделять белки по их функции, поэтому специфический индивидуальный белок может быть отнесен более чем к одной группе.

Функции белков крови:

1. Транспортная.
2. Поддержания онкотического давления.
3. Защитная.
4. Буферная.
5. Формирования реологических свойств крови.
6. Повреждающая (криоглобулины и др.).

Концентрация белка в плазме зависит от скорости синтеза, скорости удаления и объема распределения. Альбумины, α -глобулины и часть β -глобулинов синтезируются в печени, γ -глобулины и часть β -глобулинов — в клетках лимфоидной ткани. Концентрация белка в плазме может быстро меняться — через 30 мин в положении стоя после длительного лежания она может увеличиться на 10–20%, после венопункции может измениться в течение нескольких минут. В обоих случаях это связано с перераспределением жидкости между внутрисосудистым пространством и интерстицием.

На концентрацию белков в плазме влияют следующие факторы:

- 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 многих других белков);
- фенотипы, связанные с расовыми различиями;
- наследственный дефицит отдельных белков;
- окружающая среда (у жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем у живущих в зоне с холодным климатом);

- физическая нагрузка (активная физ. работа повышает концентрацию белка в крови до 10%);
- сон;
- питание;
- беременность (влияет в первую очередь на концентрацию транспортных белков);
- прием лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, тестостерон, фенотиазины, эстрогены).

Факторы, обуславливающие изменение концентрации белка в организме:

- потеря белка через поврежденный орган (при нефротическом синдроме, клубочковой и канальцевой протеинурии, патологии кишечника);
- нарушение синтеза белка (при заболеваниях печени, почек);
- изменение объема циркулирующей крови в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами организма;
- усиление катаболизма белка (при воспалении, опухолевых заболеваниях);
- изменение скорости утилизации белка (при воспалении, патологии почек).

Только существенные изменения уровня альбумина и иммуноглобулинов влияют на концентрацию общего белка в сыворотке. Концентрация общего белка в плазме быстро снижается при увеличении проницаемости капилляров, так как белок способен быстро диффундировать в интерстициальное пространство. Это может иметь место у больных с сепсисом или генерализованным воспалением.

Патология белкового состава сыворотки крови связана с нарушением водного обмена и обмена белков плазмы крови. Она выражается в различных изменениях белкового состава:

1. Гипопротеинемии
2. Гиперпротеинемии.
3. Дефектопротеинемии.

В сыворотке крови в патологических условиях могут появляться белки, в норме не встречающиеся. К ним относятся: парапротеины, пироглобулины, криоглобулины.

Парапротеины — патологические моноклональные иммуноглобулины, отличающиеся от нормальных иммуноглобулинов по физико-химическим свойствам, антигенному строению, активности и ряду других признаков.

Появление парапротеинов в крови наблюдается при парапротеинемических гемобластозах. Парапротеинемические гемобластозы — опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующихся до стадии секреции моноклонального иммуноглобулина. К нозологическим формам парапротеинемических гемобластозов относят: солитарную плазмцитому, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, острый плазмобластный лейкоз, лимфомы с парапротеинемией.

Пироглобулины — глобулины, подвергающиеся коагуляции при нагревании до 56 С. Обнаруживаются при саркоидозе, сифилисе, СКВ.

Криоглобулины — глобулины, которые осаждаются при охлаждении и вновь растворяются при нагревании до 37 С. Выявляются при циррозах печени, аутоиммунных заболеваниях, идиопатической криоглобулинемии.



Рис. 2. — Типовые нарушения содержания белков в плазме крови (по П.Ф. Литвицкому, 2002)

Гиперпротеинемии — увеличение общей концентрации белков в плазме крови:

- **Гиперсинтетический** (истинный, протеосинтетический): результат гиперпродукции белка (например, Ig), парапротеинов (например, при В-лимфоцитарных лейкозах, плазмочитомах, миеломной болезни);
- **Гемоконцентрационный** (ложный): развивается в результате гемоконцентрации без усиления протеосинтеза (например, при ожоговой болезни, диарее, повторной рвоте, длительном усиленном потоотделении).

Гипопротеинемии — уменьшение общей концентрации белков в плазме крови:

- **Гипосинтетическая** (истинная) гипопротеинемия может быть двух видов.
 - а) первичной (наследственной или врождённой — гипопротеинемия при болезни Брутона).
 - б) вторичной (приобретённой, симптоматической — при печёночной недостаточности, белковом голодании, почечной недостаточности, гипоаминоацидемии различного генеза, ожоговой болезни).
- **Гемодилюционная** (ложная): обусловлена гиперволемией (при гиперальдостеронизме или почечной недостаточности).

Парапротеинемии наблюдают при:

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

Нарушения межуточного обмена аминокислот

Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления от них аминогруппы, что происходит в 2-х типах реакций: трансаминирования и дезаминирования.

Трансаминирование — перенос аминогруппы аминокислоты на α -кетокислоту, в результате образуются новая кетокислота и новая аминокислота.

Процесс трансаминирования легко обратим и катализируется *трансаминазами*, кофактором которых является *пиридоксальфосфат* — производное *витамина B₆* (служит переносчиком аминогрупп). Чаще всего в реакциях трансаминирования участвуют аминокислоты, содержание которых в тканях выше остальных (глутамат, аланин, аспартат) и соответствующие им кетокислоты (α -кетоглутарат, пируват, оксалацетат). Основным акцептором аминогрупп служит α -кетоглутарат. Принимая аминогруппу, он превращается в глутамат — донор аминогрупп, способный передавать их любым α -кетокислотам для образования новых аминокислот (рис. 3). Кетокислоты, образующиеся при трансаминировании (например, пировиноградная), также могут использоваться для синтеза глюкозы или окислиться до CO_2 и H_2O подобно глюкозе и жирным кислотам. Трансаминирование — начальный этап катаболизма аминокислот, в результате которого аминный азот перераспределяется в тканях организма. Реакции трансаминирования играют роль в превращении аминокислот в кетокислоты или в образовании из кетокислот ряда заменимых аминокислот в том случае, если организм испытывает в них потребность. При трансаминировании общее количество аминокислот в клетке не меняется.

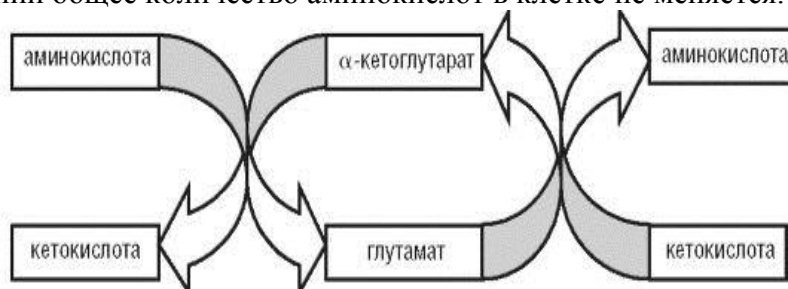


Рис. 3. — Трансаминирование (по В.В. Новицкому и соавт., 2009)

Дезаминирование — реакция отщепления α -аминогруппы от аминокислоты, в результате чего образуется соответствующая α -кетокислота, которая может использоваться в реакциях трансаминирования, и выделяется молекула аммиака. Процесс окислительного дезаминирования **снижается** в связи с ослаблением трансаминирования, при гипоксии, гиповитаминозах В₂, РР, С, белковом голодании.

Нарушение процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования аминокислот ограничивает их использование для синтеза глюкозы, жирных кислот, заменимых аминокислот, а также их окисление с освобождением энергии. При этом повышается содержание свободных аминокислот в сыворотке крови и в моче (**гипераминоацидемия** и **гипераминоацидурия**), снижается синтез мочевины. Такие нарушения особенно выражены при обширных повреждениях гепатоцитов (вирусные и токсические гепатиты и др.), так как в этих клетках метаболизм аминокислот происходит наиболее интенсивно.

Декарбоксилирование — отщеплении от аминокислоты α -карбоксильной группы. В результате образуются СО₂ и биогенные амины: гистамин - из гистидина, серотонин — из 5-окситриптофана, тирамин — из тирозина, γ -аминомасляная кислота (ГАМК) — из глутаминовой, дофамин - из диоксифенилаланина и некоторые другие.

Эти процессы необратимы и катализируются **декарбоксилазами**, коферментом которых является пиридоксальфосфат (**витамин В₆**); при его дефиците образование биогенных аминов снижается. В частности, уменьшается образование ГАМК, которая является основным тормозным нейромедиатором, как следствие этого наблюдается частое развитие судорог. Биогенные амины обладают высокой физиологической активностью. Наряду с ГАМК, серотонин и дофамин являются также нейромедиаторами в ЦНС, их повышенное или пониженное содержание в ткани мозга играет роль в патогенезе некоторых форм нейропатологии (нервной депрессии, паркинсонизма, шизофрении). Повышенное образование в организме серотонина (при опухоли, развивающейся из энтерохромаффинных клеток кишечника) сопровождается спазмом мускулатуры бронхов и кишечника, диареей, усилением агрегации тромбоцитов; кроме того, серотонин является мощным вазоконстриктором. Хорошо известна роль гистамина в появлении болевых ощущений, развитии воспаления и аллергических реакций.

Нарушения конечных этапов белкового обмена

Конечные этапы белкового и нуклеинового обмена приводят к формированию экскретируемых из организма азотистых соединений — аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, индикана. Основным показателем выведения и образования азотистых продуктов служит **уровень остаточного азота**, который в норме колеблется от 14,3 до 28,6 ммоль/л и состоит на 50% из азота мочевины; другие 50% составляет резидуальный (немочевинный) азот, входящий в состав аминокислот (25%), аммиака и других азотистых соединений.

Гиперазотемия

Продукционная гиперазотемия — при нарушении синтеза мочевины количество ее в крови и моче снижается, и нарастает содержание резидуального азота. Избыток аммиака может в некоторой степени устраняться за счет повышенного образования глутамина и присоединения к α -кетоглутаровой кислоте, которая при этом превращается в глутаминовую, и ее окисление в цикле трикарбоновых кислот резко снижается. Вследствие этого снижается образование АТФ.

Ретенционная гиперазотемия — при нарушении выделительной функции почек или нарушении проходимости мочевыводящих путей. При этом концентрация остаточного азота в крови возрастает до 140–215 ммоль/л, а содержание небелковых азотистых продуктов в моче снижается. Ретенционная гиперазотемия является одним из факторов, играющих роль в развитии уремической комы.

Смешанная (комбинированная) гиперазотемия — при сочетании повышенного распада белка в тканях с недостаточным выведением азотистых продуктов с мочой. Такое сочетание возможно при острой почечной недостаточности, развившейся на почве септического аборта, или обширном сдавлении тканей (синдром раздавливания). К комбинированной форме гиперазотемии относится гипохлоремическая гиперазотемия, возникающая при неукротимой рвоте, стенозе привратника и профузных поносах.

Избыточное потребление белковой пищи

1. Клинические проявления избытка белка в пищевом рационе практически не встречаются.
2. Избыточное употребление белковой пищи при отсутствии адекватного количества воды может привести к белковой лихорадке.
3. Белковая интоксикация может наблюдаться у детей с заболеваниями печени.
4. При лечении детей с алиментарным маразмом высококалорийной диетой возможно развитие гипераммониемии.

Подагра

Подагра — заболевание, обусловленное патологией пуринового обмена в организме, проявляющееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, очаговой кристаллизацией мочевой кислоты и ее солей в коже, суставах, костях, почках с последующим асептическим воспалением суставов, интерстициальным поражением почек.

С учетом этиологических факторов существуют две формы заболевания.

- ☐ Первичная подагра
- ☐ Вторичная подагра

Первичная или идиопатическая подагра является генетически детерминированным заболеванием. Нарушена структура генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в метаболизме пуринов. У некоторых больных регистрируется снижение активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Найхана), аденинфосфорибозилпирофосфатсинтетазы, глюкозо-6-фосфатазы, повышение активности 5-фосфорибозил-1-синтетазы. Такие нарушения сопровождаются избыточным синтезом мочевой кислоты. Генетические дефекты сцеплены с X хромосомой, поэтому к заболеванию подагрой склонны почти исключительно мужчины.

Унаследованная предрасположенность может реализоваться в заболевание при определенных обстоятельствах. В первую очередь это пищевой рацион с преобладанием продуктов богатых пуринами (мясо молодых животных и птицы, блюда из бобовых культур), систематическое употребление алкоголя (сухие красные вина).

Вторичная подагра возникает как сопутствующая патология при заболеваниях, сопровождающихся интенсивным распадом нуклеиновых кислот или нарушением выведения уратов через почки. К таким заболеваниям относятся сахарный диабет, гемобластозы и другие диссеминированные опухоли, гемолитические анемии, псориаз, саркоидоз, хроническая почечная недостаточность и др. Вторичная подагра может появиться у больных, длительно принимающих некоторые лекарственные препараты — эуфиллин, кофеин, димедрол, аспирин, салуретики, цитостатики, кортикостероиды, витамин В₁₂ и др., при отравлении солями свинца.

Патогенез. В норме сывороточная концентрация мочевой кислоты 0,12–0,24 ммоль/л. При подагре имеет место гиперурикемия. У мужчин заболевание возникает, если концентрация мочевой кислоты в крови превышает уровень 0,42 ммоль/л, у женщин — 0,36 ммоль/л.

Варианты подагры:

- ☐ *Метаболический вариант.* Характеризуется высокой интенсивностью синтеза в организме мочевой кислоты (больше 3.6 ммоль/сут).

- *Почечный вариант.* Имеет место снижение экскреции мочевой кислоты (суточная уратурия менее 1.8 ммоль).
- *Смешанный вариант.* Определяется у больных с повышенным синтезом мочевой кислоты в сочетании со снижением экскреции уратов.

В патогенезе всех видов и типов подагры можно выделить следующие фазы:

1. Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и, как следствие, постепенное накопление общего содержания уратов в организме
2. Конденсация и отложение солей мочевой кислоты в тканях - суставах и околосуставных тканях, в почечных лоханках, в коже и др.
3. Острое подагрическое воспаление
4. Хронический подагрический артрит и подагрическая нефропатия.

В **первую фазу** в процессе накопления уратов никаких патологических сдвигов в организме больного может не наблюдаться.

Вторая фаза начинается при появлении признаков кристаллизации солей мочевой кислоты в организме больного. Возникают и прогрессивно увеличиваются в объеме очаговые скопления уратов в тканях, прежде всего в суставах и периартикулярных тканях.

Начало **третьей фазы** характеризуется острым приступом воспалительного процесса в суставах, чаще всего в одном. Воспаление вызывает внезапная массивная кристаллизация уратов в синовиальной жидкости с последующим фагоцитозом кристаллов нейтрофилами. Фагоцитирующие нейтрофилы разрушаются, выделяя большое количество лизосомальных ферментов, активных протеаз (катепсины), перекись водорода. Продукты разрушения нейтрофилов непосредственно поражают синовиальную оболочку, периартикулярные ткани, вызывают острое местное воспаление, мучительную боль, общую реакцию в виде высокой лихорадки.

Внезапное осаждение уратов в полости сустава с последующим острым воспалением провоцируют пищевые погрешности. В том числе употребление большого количества пищи богатой пуринами, особенно вместе с алкоголем, крепким кофе в значительных объемах, прием некоторых лекарств (аспирин, мочегонные, димедрол, цитостатики и др.), обострение ряда заболеваний (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.).

Появляются характерные только для подагры конгломераты солей мочевой кислоты в коже (подагрические узлы или «тофусы»). Очаги конденсации уратов могут формироваться в суставах и околосуставных тканях. Интенсивное выведение солей мочевой кислоты почками создает условия для образования камней в мочевых путях.

Для **четвертой фазы** характерны грубые, деформирующие поражения суставов, с множественными отложениями уратов и костными разрастаниями, ограничивающие физическую активность больного. Формируется «подагрическая почка» - тяжелое поражение почек, вызываемое множественным очаговым отложением уратов в межуточном веществе мозгового, реже коркового вещества органов, воспалительными изменениями вокруг очагов. В итоге возникает интерстициальный нефрит, приводящий к хронической почечной недостаточности.

Клиническая картина. В соответствии с патогенезом подагры в развитии клинической картины заболевания выделяются четыре стадии.

Латентная стадия с бессимптомной гиперурикемией. На этой стадии отсутствуют клинические признаки поражения суставов, почек, кожи и др. У больных при случайном обследовании выявляют повышенный уровень мочевой кислоты в крови, повышенное содержание уратов в моче.

Вторая стадия — острый подагрический артрит. У больного с высоким уровнем мочевой кислоты в крови впервые возникает острый артрит, как правило, одного сустава. Чаще всего поражается плюснефаланговый сустав первого пальца стопы. Реже возникает

острый полиартрит голеностопных, локтевых, лучезапястных и других суставов. Артрит начинается внезапно, обычно рано утром, характеризуется исключительно интенсивной болью. Кожа над пораженным суставом горячая, малинового цвета. Температура тела достигает 39–40⁰С. Под влиянием лечения или спонтанно клинические проявления артрита стихают в течение 1–7 дней.

Межприступный период — третья клиническая стадия подагры. После первого приступа острого артрита в течение некоторого времени больной чувствует себя удовлетворительно. Межприступный период может прерываться повторными атаками острого артрита с вовлечением других суставов. С каждой новой атакой межприступный период сокращается. На этой стадии болезни начинают появляться тофусы — очаговые отложения уратов. В суставах тофусы поражают синовиальную оболочку, хрящ, околосуставные ткани. Внесуставные тофусы обнаруживаются на ушных раковинах, лбу, перегородке носа, локтевой поверхности предплечий, вблизи ахилова сухожилия и др. Они представляют собой образования желтого или кремового цвета, выступающие над поверхностью кожи. Пальпаторно тофусы тестоватые, безболезненные. При их разрушении вызванном самопроизвольным изъязвлением или травмой выделяется белая пастообразная масса.

Четвертая стадия — хронический подагрический артрит. Формируется при длительном течении заболевания, являясь финальной стадией заболевания. Наиболее выраженные изменения возникают в голеностопных и коленных суставах, суставах пальцев кистей. Появляются многочисленные тофусы. Костные разрастания вызывают деформацию, ограничение подвижности суставов. Появляется грубый хруст при движении в коленных и голеностопных суставах. Возникают подвывихи суставов пальцев кистей. Хотя анкилозы суставов не типичны для подагры, больные постепенно утрачивают способность передвигаться и становятся глубокими инвалидами.

Почти у половины больных с подагрой имеет место почечнокаменная болезнь, которая может осложняться хроническим пиелонефритом. Возможно формирование подагрического интерстициального нефрита с дальнейшим переходом в нефросклероз. Поражение почек проявляется коликами, симптоматической артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью.

Диагноз основывается на анамнестических данных, характерных клинических проявлениях заболевания, результатах лабораторных, биохимических, рентгенологического исследований, лабораторной оценки состава синовиальной жидкости, морфологического и лабораторного исследований пунктата тофусов.

В пунктате тофуса при микроскопии обнаруживается аморфная масса, в которой биохимическими методами определяется мочевая кислота и ее соли.

По рекомендациям американской ревматологической ассоциации (АРА) диагностика подагры основывается на следующих критериях:

- ☐ Выявление кристаллов солей мочевой кислоты в синовиальной жидкости.
- ☐ Наличие лабораторно верифицированных тофусов.
- ☐ Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:
 - более чем один приступ острого артрита;
 - максимум боли и воспалительной реакции при остром артрите в первые сутки заболевания;
 - острый артрит одного сустава (моноартрит);
 - выраженная гиперемия кожи над воспаленным суставом;
 - боль и припухание вокруг 1-го плюснефалангового сустава стопы;
 - одностороннее поражение 1-го плюснефалангового сустава стопы;
 - одностороннее поражение суставов стопы;
 - узелковые образования, похожие на тофусы;
 - повышение уровня мочевой кислоты в крови;
 - асимметричное припухание пораженных суставов;

- обнаружение на рентгенограммах костей субкортикальных кист без эрозий;
- отсутствие микрофлоры в синовиальной жидкости из пораженного сустава.

Прогноз. Подагра редко вызывает анкилозы суставов, поэтому прогноз при чисто суставной форме болезни и правильно подобранной терапии относительно благоприятный. Если у больного возникло и прогрессирует поражение почек, сформировался синдром хронической почечной недостаточности – прогноз неблагоприятный.

Оротовая ацидурия

Нарушение пиримидинового обмена проявляется в виде **оротаацидурии** (повышенное выделение с мочой оротовой кислоты), возникающей в результате наследственного (аутосомно-рецессивного) дефекта ферментов, катализирующих синтез уридинтрифосфата. Избыток оротовой кислоты образует кристаллы, способные закупорить мочеточники и даже уретру. У больных детей наблюдается отставание в умственном и физическом развитии, возникают тяжелая мегалобластическая анемия и лейкопения.

Наследственные нарушения белкового обмена

Фенилкетонурия (ФКУ)

Впервые описана в 1934 г. Folling под названием «фенилпировиноградная имбецильность». Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания составляет 1:10000–1:20000 новорожденных. Пренатальный диагноз возможен при использовании генетических зондов и биопсии ворсин хориона.

К развитию классической клинической картины при ФКУ приводит недостаточность фенилаланингидроксилазы и недостаточность редуктазы дигидроптерина – 2-го фермента, обеспечивающего гидроксилирование фенилаланина. Их недостаток приводит к накоплению фенилаланина (ФА) в жидких средах организма. Как известно, ФА относится к незаменимым аминокислотам. Поступающий с продуктами питания и не используемый для синтеза белка, он распадается по тирозиновому пути. При ФКУ наблюдается ограничение превращения ФА в тирозин и, соответственно, ускорение его превращения в фенилпировиноградную кислоту и другие кетоновые кислоты.

Существование различных клинико-биохимических вариантов ФКУ объясняется тем, что фенилаланингидроксилаза является частью мультиферментной системы.

Формы ФКУ:

1. Классическая
2. Скрытая.
3. Атипичная.

Развитие атипичных и скрытых форм ФКУ связывают с недостаточностью фенилаланинтрансаминазы, тирозинтрансаминазы и оксидазы парагидроксифенилпировиноградной кислоты. Атипичная ФКУ обычно не сопровождается поражением нервной системы в результате позднего развития ферментативного дефекта.

У женщин с фенилкетонурией возможно рождение детей с микроцефалией, задержкой умственного развития, нарушениями развития мочевыделительной системы, поэтому необходимо назначение диетотерапии во время беременности.

Клинические симптомы: при рождении ребенок с фенилкетонурией выглядит здоровым. Заболевание у этих детей проявляется на первом году жизни.

1. Интеллектуальный дефект. Нелеченный ребенок теряет около 50 баллов IQ к концу 1-го года жизни. У больных не выявляется зависимости между уровнем ФА и степенью интеллектуального дефекта.

2. Судорожный синдром (4–50%), экзема, гипопигментация.
3. Нарушение координации движения.
4. Задержка развития статических и двигательных функций.

5. Поражение пирамидных путей и стриопаллидарной системы. Клинические проявления классической ФКУ редко встречаются в странах, в которых действует программа неонатального скрининга на это заболевание.

У детей с ФКУ наблюдается повышенный уровень в моче метаболитов ФА. Увеличение в физиологических жидкостях содержания ФА и недоокисленных продуктов его метаболизма приводит к поражению нервной системы. Определенная роль в этих нарушениях принадлежит дисбалансу аминокислот (дефицит тирозина, который в норме активно участвует в построении белкового компонента миелина). Демиелинизация является характерным патоморфологическим признаком фенилкетонурии. Нарушение соотношения аминокислот в крови приводит к нарушению уровня свободных аминокислот в головном мозге, что вызывает слабоумие, гиперкинезы и другие неврологические симптомы.

Пирамидные симптомы обусловлены нарушением процессов миелинизации. Избирательный характер поражения нервной системы объясняется особенностями миелинизации — поражаются наиболее молодые в филогенетическом отношении отделы, выполняющие сложные и дифференцированные функции. С недостаточным образованием меланина из тирозина связывают голубой цвет глаз, светлую кожу. Запах «плесени» («мышинный», «волчий») объясняется наличием фенилуксусной кислоты в моче. Кожные проявления (экссудативный диатез, экземы) связаны с выделением аномальных метаболитов. Недостаточность образования адренергических гормонов из тирозина приводит к артериальной гипотонии.

Необходимо отметить, что при ФКУ в патологический процесс вовлекается печень, но характер морфологических расстройств не является специфичным: выявляются признаки тканевой гипоксии, нарушения окислительной и белоксинтезирующей функции, перегрузка липидами. Наряду с этим наблюдаются компенсаторно-приспособительные изменения: высокое содержание гликогена, гиперплазия митохондрий. Генерализованную гипераминоацидемию при ФКУ можно объяснить вторичным нарушением метаболизма аминокислот в связи с повреждением гепатоцитов, т.к. многие ферменты, участвующие в аминокислотном обмене, локализуются в печени.

У нелеченых больных с классической ФКУ наблюдается значительное снижение концентрации катехоламинов, серотонина и их производных в моче, крови, ликворе. Поэтому в комплексном лечении ФКУ необходима промедиаторная коррекция, так как парциальный интеллектуальный дефект может быть связан с нейромедиаторными нарушениями.

Критерии диагностики классической формы ФКУ:

1. Уровень ФА в плазме выше 240 ммоль/л.
2. Вторичный дефицит тирозина.
3. Повышенный уровень в моче метаболитов ФА.
4. Сниженная толерантность к полученному внутрь ФА.

Методы диагностики ФКУ.

1. Проба Феллинга с FeCl_3 — при положительном анализе появляется сине-зеленое окрашивание мочи.
2. В крови выявление избытка фенилаланина возможно с помощью бактериального экспресс-теста Гольдфарба или теста Гатри (т.к. в течение первых дней жизни фенилпировиноградная кислота в моче может отсутствовать).
3. ПЦР

При ФКУ проводится лечение диетой с ограниченным содержанием ФА (главным образом назначают овощные блюда, мед, фрукты). Такие продукты, как молоко, молочные изделия, яйца, рыба, должны быть полностью исключены в период пребывания больных с ФКУ на острой диете. Назначаются специальные препараты (цимогран, лофеналак) и витамины.

Оптимальные сроки обследования новорожденных — 6–14 день жизни, начало терапии — не позднее 21 дня жизни. Необходимо помнить, что проведение исследования в

первые сутки не исключает ложноположительных или ложноотрицательных результатов (повторное исследование проводят до 21 дня жизни). Эффективность лечения оценивается по интеллектуальному уровню развития пациента. Необходимо отметить, что лечение, начатое после года, не нормализует интеллект полностью (возможно, это связано с развитием необратимых изменений в мозге).

Гомоцистинурия

Заболевание впервые описано в 1962 г. Carson и Neil. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота гомоцистинурии составляет 1:200 000 новорожденных.

В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, что ведет к нарушению обмена метионина. Кофактором цистатионсинтетазы является витамин В₆. Поэтому наблюдается *пиридоксинчувствительная* и *пиридоксинрезистентная* формы. У родителей и родственников больных часто обнаруживают шизофрению. Рядом авторов отмечается фенотипическое сходство с болезнью Марфана. Однако при гомоцистинурии в отличие от болезни Марфана более выражены изменения нервной системы, снижение интеллекта и судорожный синдром.

Формы гомоцистинурии:

1. Классическая.
2. Связанная с дефицитом утилизации витамина В₆.
3. Обусловленная нарушением метаболизма фолиевой кислоты.

Клинически дети, больные классической формой, при рождении выглядят здоровыми. Возможны лишь задержка роста и развития. Диагноз обычно устанавливается после 3-х лет, когда выявляется подвывих хрусталика. Основной рентгенологический признак — генерализованный остеопороз.

При гомоцистинурии наблюдается клинический полиморфизм. Однако можно выделить своеобразный комплекс признаков (таблица 1).

Таблица 5. Симптомокомплекс гомоцистинурии (Ю.И. Барашнев, Ю.И. Вельтищев, 1978 г.)

Симптомы	Фенотипические проявления
Изменение скелета	Укороченное туловище, удлиненные конечности, нарушенная осанка, «башенная» форма черепа, неправильный прикус и рост зубов, высокое небо, «крыловидные» лопатки, воронкообразная деформация грудной клетки, вальгусная деформация грудной клетки, вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие, умеренный остеопороз
Изменение нервной системы	Сниженный интеллект, патологический характер ЭЭГ, спастическая походка
Нарушение зрения	Подвывих хрусталиков, вторичная глаукома, изменения глазного дна
Сердечно-сосудистые расстройства	Нарушение обменных процессов в миокарде (по данным ЭКГ)
Внешние признаки	Светлые, мягкие, вьющиеся крупными завитками волосы, голубой цвет радужной оболочки

Гомоцистинурия ведет к поражению соединительной ткани за счет усиления синтеза сульфатированных протеогликанов с последующей дегенерацией эластических элементов, депозицией коллагена и кальцификацией. Вовлечение в патологический процесс соединительной ткани приводит к костным деформациям, подвывиху хрусталика книзу. Генез подвывиха хрусталика следующий: дефицит цистина приводит к вовлечению в процесс соединительнотканых волокон цинновых связок. У больных с гомоцистинурией

выявляются разнообразные поражения органа зрения: близорукость, изменения глазного дна, вторичная глаукома. Резкое падение остроты зрения приводит к инвалидизации больных.

При гомоцистинурии с мочой избыточно выводится гомоцистин в результате инактивации цистатионинсинтетазы в головном мозге и печени больных. Изменения ЦНС у детей с гомоцистинурией обнаруживаются в 50 % случаев. Отмечено сочетание гомоцистинурии с эпилепсией, шизофренией, задержкой интеллектуального развития. Высказываются предположения, что основной причиной умственного дефекта при гомоцистинурии являются сосудистые мозговые тромбы, в связи с чем образуется много мелких инфарктов мозга. При этом возникают некротические и дегенеративные изменения в мозговом стволе, зрительном бугре и коре.

У больных более старшего возраста (до 30 лет) наблюдается склонность к артериальным и венозным тромбозам, что связано с активацией гомоцистином фактора Хагемана, а также с оседанием гомоцистина из-за его низкой растворимости в патологически измененной интиме сосудов. Оба этих процесса могут создавать условия для образования тромбов.

Необходимо отметить, что гомоцистинурии свойственен прогрессирующий характер течения патологического процесса. При рождении дети обычно не имеют каких-либо внешних дефектов. Но в результате наследственных нарушений постепенно начинают выявляться изменения в отдельных органах и системах. Существует зависимость клинической картины от возраста. Чем старше ребенок, тем больше органов и систем вовлекается в патологический процесс. Таким образом, гомоцистинурия — это заболевание всего организма. Диагностическим признаком является избыточная экскреция с мочей гомоцистина (необходима свежесобранная моча, т.к. гомоцистин разрушается при хранении).

Гистидинемия

Заболевание впервые описано в 1961 г. Ghadimi с соавторами, а термин «гистидинемия» предложен Auerbach с соавт. в 1962 году.

Заболевание возникает в результате отсутствия или недостаточности активности фермента гистидазы. Наследуется аутосомно-рецессивно. Высказывается мнение об аутосомно-рецессивной передаче с неполной пенетрантностью, сцепленном с X-хромосомой наследовании. Т.е., возможно, различные формы гистидинемии наследуются по-разному. Для детей первого года жизни гистидин — незаменимая аминокислота. При недостатке гистидина в этом возрасте отмечается нарушение ретенции азота, выявляется дефицит массы тела, появляется шелушение кожи и экзематозные высыпания. Существует точка зрения о незаменимости гистидина и для здоровых взрослых (при недостатке наблюдаются признаки анемии с нарушением эритропоэза).

При гистидинемии происходит нарушение самого эффективного активного пути катаболизма — превращение гистидина в уроганиновую кислоту (этим путем в норме катаболируется большая часть гистидина). В результате метаболического блока происходит накопление в крови и моче гистидина. Увеличение активности трансаминирования и усиленный перевод гистидина в имидазолпировиноградную, имидазолмолочную и имидазолуксусную кислоты является компенсаторно-приспособительной реакцией организма.

Гистидинемия отличается большой вариабельностью клинических проявлений: от тяжелой умственной отсталости до полного отсутствия каких-либо симптомов. Снижение интеллекта выявляется лишь у 50% больных детей. Больные гистидинемией имеют светлый цвет волос, голубые глаза. На первый план у таких детей выступает поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги. А у детей с нормальным интеллектом можно выявить особенности психики при гистидинемии: эмоциональную лабильность, агрессивность. Характер повреждения нервной системы при данном заболевании зависит от степени инактивации гистидазы. Иногда гистидинемия сочетается с аномалиями развития, патологией почек, костной системы.

Для диагностики заболевания необходимо выявление повышенного уровня гистидина в плазме. Окончательный диагноз подтверждает определение гистидидазы в ороговевающем эпителии или печени.

Наследственные нарушения обмена триптофана

Как известно, триптофан является незаменимой аминокислотой.

Образующийся при расщеплении белков триптофан через кишечную стенку всасывается в кровь и используется организмом для синтеза белков. Остальная часть идет на синтез биологически активных веществ: никотинамида, серотонина, мелатонина и др. Таким образом, процессы метаболизма триптофана идут по трем основным направлениям: серотониновому, индольному и кинурениновому.

К наследственно обусловленным нарушениям обмена триптофана относится ряд клинических синдромов и заболеваний:

1. Болезнь Гартнепа.
2. Индиканурия.
3. Синдром Тада.
4. Синдром Прайса.

Болезнь Гартнепа

Впервые описана Varon с соавт. в 1956 году. Аутосомно-рецессивный тип наследования. При данном заболевании наблюдается генетическое изменение транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов почечных канальцев. Это ведет к изолированному дефекту транспорта моноаминокарбоновых кислот. Нарушение кишечной абсорбции триптофана приводит к его бактериальному расщеплению в кишечнике до индола и индоксила. Генерализованная аминоацидурия обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции.

Для болезни Гартнепа характерны кожная фоточувствительность, пеллагроподобный дерматит, мозжечковая атаксия с вовлечением в процесс пирамидных путей, нарушение функции ЖКТ. У некоторых детей выявляется умственная отсталость.

Индиканурия

Впервые описана в 1965 году Bickel. В основе заболевания лежит нарушение всасывания триптофана в кишечнике с образованием избыточного количества индола, который всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана. Последний окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в синий цвет (болезнь «голубых пеленок»¹²).

При индиканурии наблюдается гиперкальциемия, нефрокальциноз, периодическая гипертермия.

Синдром Тада

Данный синдром впервые описан в 1963 году Tada с соавт. под названием «триптофанурия с нанизмом». Аутосомно-рецессивный тип наследования. При синдроме Тада наблюдается недостаток фермента триптофанпирролазы, катализирующего превращение триптофана в кинуренин. Нарушения связаны с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком индольных соединений. При синдроме Тада отмечается глубокая умственная отсталость, нанизм, мозжечковая атаксия.

Синдром Прайса

Впервые описан в 1967 г. Price с соавторами. Генетический дефект кинуренингидроксилазы. Наблюдается избыточное выделение с мочой кинуренина за счет блока фермента. Основное проявление синдрома Прайса — склеродермия.

Витамины — это группа веществ разнообразной химической природы, характеризующаяся следующими биологическими свойствами:

1. Биосинтез витаминов осуществляется вне организма человека, но эндогенный биосинтез некоторых из них, осуществляется кишечной микрофлорой;
2. Витамины не являются пластическим материалом и не служат источником энергии;
3. Витамины биологически активны в малых количествах и необходимы для всех жизненных процессов;
4. При поступлении в организм витамины оказывают влияние на биохимические процессы, протекающие в различных тканях и органах;
5. Недостаточное поступление в организм отдельных витаминов или нарушение их усвоения ведет к развитию патологических процессов в виде гипо- и авитаминозов.

Таблица 1. Источники поступления витаминов в организм и признаки гиповитаминозов

Витамины	Источники витаминов	Признаки гиповитаминоза
А (ретинол)	Содержится в продуктах животного происхождения: рыбьем жире, печени, сливочном масле, молочных продуктах. Во многих продуктах содержится бета-каротин, превращающийся в организме человека в витамин А. В продуктах растительного происхождения: морковь, абрикосы, тыква, томаты, петрушка.	Поражение эпителия кожи и слизистых оболочек, гиперкератоз, ороговение эндометрия (препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки), ороговение клеток в желче- и мочевыводящих путях (способствует образованию в них камней), гемералопия (куриная слепота), нарушение нормального роста костей в длину, уменьшение синтеза антител и фагоцитоза, снижение иммунитета.
Д (эргокальциферол)	Витамин D ₂ поступает в организм с продуктами питания: жир печени тунца, трески, палтуса, лосося, молоком, желтком яиц, сливочным маслом, в белых грибах. Витамин D ₃ образуется в коже человека под воздействием солнечных лучей.	Нарушение процессов минерализации костной и хрящевой ткани, развитие рахита у детей и остеомалация у взрослых.
Е (токоферол)	Растительные масла, горох, фасоль, яблоки, картофель, яйца, говядина.	Дегенеративные изменения в скелетных мышцах, миокарде, гипотрофия, нарушение походки, парез глазодвигательных мышц, повышение проницаемости и ломкости капилляров, нарушение сперматогенеза и овогенеза, нарушение развития плаценты, увеличение числа самопроизвольных абортов.
В₁ (тиамин)	Синтезируется зелеными растениями и микроорганизмами, содержится в дрожжах, хлебе грубого помола, сердце, свинине, молоке, желток яйца.	Повышенная утомляемость, упадок сил, парестезии, полиневриты, атония кишечника, сердечная недостаточность, сердечные аритмии. В тяжелых случаях возникают парезы и параличи скелетных мышц.
В₂ (рибофлавин)	Содержится в печени, почках, говядине, желтке яиц, молоке, дрожжах, злаках, картофеле, капусте.	Трещины в углах рта, стоматит, глоссит, шелушение кожи, помутнение хрусталика, светобоязнь, снижение остроты зрения, обесцвечивание и выпадение волос.

В₆ (пиридоксин)	Синтезируется микрофлорой кишечника, содержится в желтке яиц, печени, почках, молоке, бананах, моркови, пшенице, сухих дрожжах.	Повышенная раздражительность и заторможенность, ухудшение аппетита, судороги, себорейный дерматит, хейлит, стоматит, глоссит, анемия.
В₁₂ (цианкобаламин)	Содержится в продуктах животного происхождения, особенно в печени и почках, мозги, сыр.	Слабость, вялость, парестезии, глоссит, онемение нижних конечностей, анорексия, диарея, выпадение волос, мегалобластическая анемия.
С (аскорбиновая кислота)	Содержится в овощах и фруктах: плодах шиповника, ягодах, капусте, цитрусовых, яблоках, сладком перце.	Повышенная утомляемость, раздражительность, слабость, повышение проницаемости сосудистой стенки, кровоточивость десен, расшатывание и выпадение зубов, нарушение развития скелета, боли в конечностях, ослабление иммунитета.
РР (никотиновая кислота)	Содержится в органах животных, молоке, рыбе, дрожжах, фруктах, овощах.	Дерматит, глоссит, стоматит, диарея, нервно-психические нарушения, пеллагра.
В₃ (пантотеновая кислота)	В желтке яиц, говяжьей печени, мясе, рыбе, молоке, пивных дрожжах, картофеле.	Утомляемость, недомогание, нарушение сна, парестезии, снижение иммунитета, недостаточность коры надпочечников.
В_с (фолиевая кислота)	Содержится в свежих овощах: луке, свекле, капусте, моркови, огурцах. В продуктах животного происхождения: печени, мясе, молоке, яйцах.	Слабость, потеря веса, замедление процесса регенерации, нарушение структуры и функции ЖКТ, глоссит, язвенный стоматит, макроцитарная анемия, лейкопения.
Н (биотин)	Почки, печень, куриное яйцо, мясо говяжье, молоко, пивные дрожжи, томаты, соя, чай, какао.	Облысение, дерматит, нервно-трофические расстройства.

Признаки витаминной недостаточности

Клинические проявления болезней витаминной недостаточности возникают постепенно, по мере расходования витаминов, депонированных в различных органах и тканях (запасы большинства витаминов, за исключением А и В₁₂, в организме невелики).

Различают 3 стадии развития витаминной недостаточности:

Стадия I — прегиповитаминоз (субнормальная обеспеченность витаминами) — проявляется малоспецифическими общими изменениями некоторых функций внутренних органов, снижением общего тонуса, сопротивляемости организма, работоспособности. Наличие витаминной недостаточности на этой стадии подтверждается лишь специальными лабораторными исследованиями.

Стадия II — гиповитаминоз — является следствием относительного дефицита витамина (витаминов). Характеризуется явными клиническими проявлениями, зависящими от преимущественного дефицита того или иного витамина; последнее подтверждается лабораторными исследованиями (определением содержания витамина в сыворотке крови, выделения его или продуктов метаболизма с мочой).

Стадия III — авитаминоз — крайняя степень витаминной недостаточности вследствие полного (или почти полного) отсутствия поступления витаминов в организм. Проявляется характерной яркой клинической картиной и значительным снижением содержания витаминов в организме (при лабораторных исследованиях).

Различают также: **моногипо- и моноавитаминоз**, развивающийся при недостаточности в организме какого-то одного витамина, **иполигипо- и полиавитаминоз**, развивающийся при недостаточности нескольких или многих витаминов. Следует особо отметить, что стертые эндогенные формы гиповитаминозов, особенно наблюдающиеся при хронических заболеваниях органов пищеварения и нарушениях процессов всасывания кишечной стенкой, встречаются достаточно часто и представляют известные трудности для ранней диагностики.

Гипополивитаминозы, полиавитаминозы встречаются чаще, чем изолированная относительная или полная недостаточность одного из витаминов. В патогенезе гиповитаминозов и полиавитаминозов следует учитывать взаимное влияние некоторых витаминов, их синергизм и антагонизм.

Клиническая картина полиморфна, но в основном проявляется симптомами недостаточности тех витаминов, поступление которых в организм и утилизация наиболее нарушены. Особенно часты слабость, снижение памяти и трудоспособности, нарушение сна, снижение аппетита, одышка при обычной физической нагрузке.

Профилактика: своевременная диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых нарушается всасывание пищевых веществ и витаминов; включение витаминотерапии в курс лечения хронических заболеваний пищеварительного тракта.

Причины гиповитаминозов:

I. Алиментарная недостаточность витаминов:

1. Низкое содержание витаминов в суточном рационе питания;
2. Разрушение витаминов вследствие их длительного и неправильного хранения и нерациональной кулинарной обработки;
3. Действие авитаминовых факторов, содержащихся в продуктах;
4. Нарушение баланса химического состава рационов и нарушение оптимальных, соотношений между витаминами;
5. Пищевые извращения и религиозные запреты, налагаемые на ряд продуктов у некоторых народностей.
6. Анорекция.

II. Угнетение нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующей ряд витаминов:

1. Болезни желудочно-кишечного тракта;
2. Нерациональная химиотерапия.

III. Нарушения ассимиляции витаминов:

1. Нарушения всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте:
 - а) заболевания желудка;
 - б) заболевания кишечника;
 - в) поражение гепатобилиарной системы;
 - г) конкурентные отношения с всасыванием других витаминов и нутриентов;
 - д) врожденные дефекты транспортных и ферментных механизмов всасывания витаминов;
 - е) злоупотребление слабительными средствами.
2. Утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой.
3. Нарушение нормального метаболизма витаминов и образования их биологически активных форм:
 - а) наследственные аномалии;
 - б) приобретенные заболевания, действие токсических и инфекционных агентов.
4. Нарушение образования транспортных форм витаминов.
5. Авитаминозное действие лекарственных веществ.

IV. Повышенная потребность в витаминах:

1. Особые физиологические состояния организма (интенсивный рост, беременность, лактация);
2. Интенсивная физическая нагрузка;
3. Значительная нервно-психическая нагрузка, стрессовые состояния;
4. Инфекционные заболевания и интоксикации;
5. Заболевания внутренних органов и желез внутренней секреции (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы);
6. Курение, употребление алкоголя;
7. Особые климатические и экологические условия;
8. Повышенная экскреция витаминов.

Этиология, патогенез, клинические признаки и профилактика гипо- и авитаминозов

Гипо- и авитаминоз витамина А

Различают две формы гиповитаминоза А:

- ☐ *Наследственная* – характеризуется нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток, а также их деструкцией.
- ☐ *Приобретенные* формы встречаются часто.

Этиология. Проявления гипо- и авитаминоза А возникают среди лиц, у которых в течении длительного времени количество усвояемого витамина А остается ниже его потребности.

1. При недостатке в пище витамина А или β -каротина;
2. При нарушении всасывания витамина А или β -каротина в ЖКТ (отсутствие в пище жира и белка, отсутствие желчи в кишечнике);
3. При нарушении превращения β -каротина в витамин А;
4. При нервном и физическом перенапряжении, утомлении, плохом сне;
5. При воздействии яркого света, напряжении зрения при слабом освещении.

Патогенез. Характерным процессом для авитаминоза А является превращение специфического эпителия различных органов и тканей в многослойный плоский, ороговевающий эпителий. Этот процесс кератинизации является самостоятельным видом патологического изменения эпителиальных тканей.

Клиническая картина.

- ☐ Гемералопия (ночная или «куриная» слепота) вследствие дистрофических изменений сетчатки и зрительных нервов, заболевание характеризуется нарушением способности глаза приспособляться к слабому освещению;
- ☐ Ксерофтальмия (сухость конъюнктивы, образование на ней белесоватых непрозрачных бляшек);
- ☐ Кератомалиция (изъязвление роговицы);
- ☐ Гиперкератоз (дистрофические изменения эпителия кожи, слизистых оболочек и кожных желез — сухость, шелушение и бледность кожи, ороговение волосяных фолликулов, сухость и тусклость волос, ломкость и исчерченность ногтей, наблюдаются папулезная сыпь и мелкое шелушение, атрофия потовых и сальных желез);
- ☐ Склонность к гнойничковым заболеваниям кожи, стоматитам, инфекционным поражениям систем: дыхания, мочеотделения, пищеварительного тракта;
- ☐ Со стороны НС: общее недомогание, слабость, апатия, неврологические нарушения.
- ☐ Ороговение эндометрия (препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки);
- ☐ Ороговение клеток в желче- и мочевыводящих путях (способствует образованию в них камней);
- ☐ Нарушение нормального роста костей в длину;
- ☐ Снижение иммунитета: уменьшение синтеза антител и фагоцитоза.

Диагноз устанавливают на основании анамнестических данных и характерной клинической картины. При биохимическом исследовании сыворотки крови содержание ретинола при недостаточности витамина А ниже 100 мкг/л, каротина — ниже 200 мкг/л. Офтальмологическое исследование позволяет определить время темновой адаптации.

Профилактика. Разнообразное питание с включением в пищу продуктов, богатых ретинолом и каротином; в условиях вынужденного однообразного питания — дополнительное назначение ретинола по 1-2 драже (3300-6600 МЕ).

Гипо и авитаминоз витамина D

Гиповитаминоз D имеет две формы:

- ☐ **Приобретенные** (чаще) — обусловлены недостаточным поступлением витамина в организм с пищей или недостаточным его образованием в коже под действием солнечных лучей.
- ☐ **Наследственные** (реже) — вызваны дефектами генов, кодирующих полипептиды, принимающие участие в метаболизме витамина. Различают:
 - а) семейный гипофасфатемический витамин D-резистентный рахит (проявляется замедлением роста организма, а прием витамина D неэффективен);
 - б) псевдодефицитный витамин D-зависимый рахит (терапия высокими дозами витамина приводит к выздоровлению).

Этиология.

1. Недостаточное поступление витамина D с пищей (им богат жир отдельных рыб);
2. Нарушение образования активного витамина в коже из провитамина (7-дегидростерола) под воздействием ультрафиолетовых лучей;
3. Сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза (при некоторых инфекционных заболеваниях);
4. Недоношенность, раннее прекращение кормления грудью;
5. Заболевания желудочно-кишечного тракта.

Патогенез. Недостаток в организме витамина D ведет к изменению фосфорно-кальциевого обмена с нарушением костеобразования. Нарушение минерального обмена начинается с уменьшением распада органических соединений, содержащих фосфор. При этом количество ионизированного фосфора в крови уменьшается, что ведет к снижению окислительных процессов. Накапливаются недоокисленные продукты, развивается ацидоз. Выделение при этом значительного количества фосфатов с мочой ведет к снижению уровня фосфора в крови. Нарушается соотношение уровня кальция и фосфора в крови. Ввиду низкого содержания фосфора и ацидоза внутренней среды организма отложение извести в кости не происходит, костеобразование прекращается.

Клиническая картина.

1. У детей развивается клиническая картина рахита: плохой сон, раздражительность, плаксивость, снижение аппетита, потливость, неустойчивый стул, запоздалое развитие зубов, мышечная гипотония, изменения ЖКТ (живот увеличен в объеме, метеоризм, нарушение секреции пищеварительных желез), характерна гипохромная анемия. При отсутствии лечения происходят нарушения в быстро растущих костях:

- ☐ в местах соединения кости ребра с хрящом образуется утолщение «четки»;
- ☐ формируется грудная клетка с вытягиванием груди вперед «куриная грудь» или с вдавлением нижней части грудины «грудь сапожника»;
- ☐ при длительном сидении ребенка происходит деформация позвоночника «рахитический горб», а когда стоит — появляются различные искривления нижних конечностей.

2. У взрослых:

- ☐ немотивированная слабость, утомляемость;
- ☐ деминерализация зубов с быстрым прогрессированием кариеса (особенно у беременных женщин), остеопороз;

- ☐ изменение функций нервно-мышечного аппарата с проявлением расстройств ЦНС (боль в области костей, в мышцах, парестезии).

Диагноз. У взрослых основное значение имеют данные биохимических лабораторных исследований (снижение содержания неорганического фосфора в крови ниже 30 мг/л; повышение активности щелочной фосфатазы).

Профилактика. Разнообразное питание, обеспечение достаточной инсоляции.

Гипо и авитаминоз витамина Е

Витамин Е защищает биологические мембраны нервных, мышечных клеток, а также клеток сердечно-сосудистой системы; продлевает жизнь эритроцитов и помогает организму обеспечивать оптимальное использование витамина А.

Этиология.

1. Первичная недостаточность – развивается у младенцев при искусственном вскармливании (избыток полинасыщенных жирных кислот), при недостатке белка в рационе у детей.

2. Вторичная недостаточность:

- ☐ Нарушение пищеварения

а) Недостаточность поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз);

б) Дефицит конъюгированных желчных кислот (обструкция желчных протоков);

в) Деконъюгация солей желчных кислот вследствие избыточного роста бактерий при нарушениях перистальтики.

- ☐ Заболевания тонкой кишки (целиакия, коллагеновое спру, эозинофильный гастроэнтерит.

- ☐ Синдром короткой кишки.

- ☐ Лимфатическая обструкция при лимфангиэктазии кишечника.

- ☐ Абетапопротеинемия.

- ☐ Гипогаммаглобулинемия.

- ☐ Дефект токоферолсвязывающего белка.

Клиническая картина.

- ☐ низкий уровень содержания витамина Е в плазме крови вызывает некоторые типы генетических болезней крови, включая серповидно-клеточную анемию, талассемию и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. сокращение времени жизни эритроцитов;

- ☐ дегенеративные изменения в скелетных мышцах, миокарде, гипотрофию, нарушение походки, парез глазодвигательных мышц;

- ☐ потеря мышечной массы;

- ☐ увеличение выработки пигмента старения в тканях;

- ☐ повышение проницаемости и ломкости капилляров;

- ☐ нарушение сперматогенеза и овогенеза, нарушение развития плаценты, самопроизвольные аборт;

- ☐ дефицит витамина Е у недоношенных детей вызывает гемолитическую анемию, внутрижелудочковое кровоизлияние и ретролентальную фиброплазию.

Диагноз. Определение содержания витамина Е в сыворотке крови ниже 0,5 мг%; снижение гемолитической стойкости эритроцитов под влиянием диализовой кислоты.

Профилактика. Полноценное питание, использование поливитаминных препаратов или препаратов витамина Е.

Гипо и авитаминоз витамина К

Этиология. Встречается у взрослых редко (К-авитаминоз развивается как вторичный, так как первичного не бывает. Витамин К синтезируется кишечной флорой и для его усвоения необходима желчь.)

1. Прекращение поступления в кишечник желчи, необходимой для всасывания филохинонов (при обтурации и сдавлении желчных путей, болезнь Боткина, хронический гепатит, цирроз печени);
2. Хронические заболевания кишечника, сопровождающимися синдромом недостаточности всасывания (энтериты, колиты);
3. Передозировка дикумарина;
4. Подавление кишечных бактерий при длительном назначении антибиотиков и сульфаниламидов.
5. Заболевания органов дыхания (туберкулез легких, крупозная пневмония).

Патогенез. При недостаточности витамина К нарушается образование некоторых факторов свертывания крови. В крови снижается содержание факторов II (протромбина), VII (проконвертина), IX (фактор *Кристмаса*) и X (фактор *Стюарта-Прауэр*), в результате чего удлиняется время свертывания крови.

Клиническая картина.

1. У новорожденных:

- ☐ кровотечения из рта, носа, пупка, мочевыводящих путей;
- ☐ желудочно-кишечные кровотечения, кровавая рвота;
- ☐ субпериостальные, внутрикожные и подкожные кровоизлияния.

2. У взрослых

- ☐ геморрагический синдром (кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечные; внутрикожные и подкожные кровоизлияния);
- ☐ нормохромная, **нормоцитарная анемия.**

Диагноз. Подтверждается данными клинического наблюдения (при заболеваниях, способствующих возникновению недостаточности витамина К), а также лабораторного биохимического исследования: характерны гипопротромбинемия, понижение протромбина в плазме крови до 15-20% нормы, дефицит проконвертина, а также IX и X факторов свертывания крови.

Профилактика. Эффективная суточная доза викасола, устраняющая гипопротромбинемия и геморрагическую болезнь новорожденных 1-2 мг.

Гипо и авитаминоз витамина В₁

Этиология.

- ☐ *Первичная* – возникает при недостатке витамина в пище (недостаточность которого усугубляется повышенным потреблением углеводов).

- ☐ *Вторичная:*

- 1) Предрасполагают к развитию заболевания беременность и лактация, тяжелый физический труд, инфекционные заболевания, тиреотоксикоз, СД, применение сульфаниламидных препаратов, диуретических средств;
- 2) Нарушение всасывания – длительная диарея, резекция кишечника;
- 3) Нарушение усвоения витамина при тяжелых заболеваниях печени;
- 4) Гемодиализ;
- 5) Алкоголизм.

Патогенез. Витамин В₁ входит в состав ряда ферментов, участвующих в углеводном обмене; в организме он превращается в кокарбоксилазу, являющуюся простетической группой ферментов, участвующих в углеводном обмене. В развитии полной клинической картины авитаминоза В₁ имеет значение также сопутствующий дефицит других витаминов группы В.

Клиническая картина.

В соответствии с преобладающими симптомами, выделяют следующие формы:

- ☐ *Отечную* (с более выраженными поражениями сердечно-сосудистой системы, преимущественно поражение миокарда – гипердинамическая и гиподинамическая);

- Сухую (периферическая полиневропатия) - преобладающее поражение нервной системы;
- Острую злокачественную «молниеносную» форму, часто заканчивающуюся смертью.

Сложно распознать бери-бери у детей раннего детского возраста.

Первыми жалобами являются общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, одышка и сердцебиение при физической нагрузке.

Сухая форма бери-бери — двустороннее симметричное поражение нервов нижних конечностей: парестезии и снижение кожной чувствительности нижних конечностей, а позднее и других участков тела, ощущение тяжести и слабости в ногах, быстрая утомляемость при ходьбе, хромота. Икроножные мышцы становятся твердыми, болезненными при пальпации. Характерна походка больных бери-бери: они наступают на пятку, а затем на наружный край стопы, щадя пальцы. Далее угасают сухожильные рефлексы, возникают мышечные атрофии.

Влажная форма бери-бери проявляется нарушением деятельности ССС: тахикардией, дистрофическими изменениями в сердечной мышце, недостаточностью кровообращения, снижением артериального давления, в основном диастолического.

Наблюдаются также симптомы дистрофических поражений и нарушений функций органов пищеварительной системы, расстройства зрения, нарушения психики.

Церебральная форма бери-бери (синдром Вернике-Корсакова, гемморагический полиэнцефалит). Возникает при тяжелой и острой недостаточности витамина В₁. Сначала развивается корсаковский синдром (сочетание расстройств памяти на текущие события и ориентировки в местности с наличием конфабуляций), затем присоединяется нарушение мозгового кровообращения, развивающееся постепенно и как следствие энцефалопатия Вернике. Основные признаки нистагм, полная офтальмоплегия. Клиническая картина прогрессирует с развитием комы и летального исхода.

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза (характер питания, наличие заболеваний, способствующих проявлению тиаминной недостаточности), характерных изменений сердечно-сосудистой и нервной систем. Диагноз подтверждается биохимическими исследованиями: доказательно снижение содержания тиамина в суточной моче ниже 100 мкг, в часовой натощак — ниже 10 мкг, содержание кокарбоксилазы в эритроцитах ниже 20-40 мкг/л. Характерно повышение содержания пировиноградной кислоты в плазме (выше 0,01 г/л) и повышенное выделение ее с мочой (более 25 мг/сут.).

Дифференциальный диагноз с инфекционными (при полиомиелите, дифтерии и др.) и токсическими полиневритами (отравление ртутью, метиловым спиртом, фосфором и т. д.) основывается на учете эпидемиологической обстановки, анамнеза заболевания, а также на результатах биохимических исследований обмена тиамина. Дифференциальный диагноз отечной формы бери-бери с миокардитами, миокардиодистрофиями облегчается наличием симптомов полиневрита.

Профилактика. Полноценное питание, богатое витамином В₁. Своевременная диагностика и лечение заболеваний, при которых нарушается всасывание витамина В₁.

Гипо и авитаминоз витамина В₂

Этиология.

1. Недостаток рибофлавина в поступающей пище, чрезмерное употребление продуктов, содержащих белки животного происхождения;
2. Нарушение всасывания в кишечнике;
3. Нарушение усвоения в результате хронической диареи, заболеваний печени, хронического алкоголизма;
4. При парэнтеральном питании без включения достаточных доз витамина В₂.

Патогенез. В организме рибофлавин, взаимодействуя с АТФ, образует флавиномоно- и флавиндинуклеотиды, участвующие в регуляции окислительно-восстановительных

процессов. При арибофлавинозе возникает клеточная гипоксия. Рибофлавин принимает участие в осуществлении зрительной функции глаза и синтезе гемоглобина. В патогенезе арибофлавиноза имеет значение и недостаток других витаминов группы В.

Клиническая картина. Характерны снижение аппетита и массы тела, слабость, головная боль, нарушение сумеречного зрения, дистрофические изменения кожи и слизистых оболочек, ощущение жжения кожи, резь в глазах, развитие конъюнктивита, ангулярного стоматита (трещин и мацерации эпителия и корочек в углах рта), афтозного стоматита, глоссита (язык ярко-красный, сухой), себорейного дерматита, особенно выраженного в области носогубных складок, на крыльях носа, ушах, сухого зудящего дерматита на кистях рук.

При длительном течении наблюдаются нарушения нервной системы: парестезии, повышение сухожильных рефлексов, атаксия и др., а также гипохромная анемия. Течение хроническое, с обострениями в весенне-летние месяцы.

Диагноз основывается на характерных клинических признаках, биохимических исследованиях (снижение содержания рибофлавина в суточной моче ниже 100 мкг, содержание в сыворотке крови — ниже 3 мкг/л, эритроцитах — ниже 100 мкг/л). Имеет значение наличие снижения темновой адаптации.

Дифференциальный диагноз проводят с пеллагрой, авитаминозом А, рассеянным склерозом. В сомнительных случаях наиболее доказательны результаты исследований содержания витаминов в крови и моче.

Гипо и авитаминоз витамина В₆

Этиология.

□ Первичная недостаточность пиридоксина проявляется у детей при искусственном вскармливании;

□ У взрослых наблюдается только эндогенная форма, возникающая при подавлении бактериальной флоры кишечника длительным приемом антибиотиков, сульфаниламидных и противотуберкулезных препаратов, особенно при наличии одновременно повышенной потребности в этом витамине (значительные физические нагрузки, беременность и т. д.). Синдроме мальабсорбции.

Патогенез. В организме витамин В₆ превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, участвующих в декарбоксилировании, дезаминировании и трансаминировании аминокислот, обмене гистамина, жировом обмене. При недостаточности витамина В₆ возникают дистрофические изменения в клетках различных органов, особенно пищеварительной и нервной систем, кожи; у детей раннего возраста наблюдается задержка роста и развития.

Клиническая картина. Слабость, раздражительность либо заторможенность, бессонница, полиневриты верхних и нижних конечностей, парестезии, диспептические расстройства, анорексия, стоматит, глоссит, себорейный дерматит лица, волосистой части головы, шеи, гипохромная анемия, мегалобластная анемия, лимфопения.

Диагноз устанавливается на основании клинических симптомов и данных биохимических исследований (содержание Н-пиридоксиновой кислоты в суточной моче ниже 0,5 мг, часовой — ниже 30 мкг, содержание пиридоксина в цельной крови ниже 50 мкг/л). После приема 10 г триптофана выделение ксантуреновой кислоты при гиповитаминозе В₆ превышает 50 мг.

Профилактика. При длительном лечении антибиотиками, сульфаниламидами и противотуберкулезными препаратами, а также при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в пиридоксине (беременность, резко повышенная физическая нагрузка и т. д.), — профилактическое назначение пиридоксина.

Гипо и авитаминоз витамина В₁₂

Витамин В₁₂ активно участвует в обмене белков, жиров и углеводов в тесном взаимодействии с витамином С, фолиевой и пантотеновой кислотами, а также выполняет роль биокатализатора химических процессов. Укрепляет нервную систему, снижает вредное действие стрессов. Он принимает участие в пополнении запасов железа в нашем организме. Является синергистом витамина А, обеспечивает включение каротинов в обмен веществ и их превращение в активный витамин А. При взаимодействии с другими веществами витамин В₁₂ запускает синтез дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот.

Установлено, что витамин В₁₂ играет важную роль в образовании костей. Рост костей может происходить лишь в том случае, когда в остеобластах имеется достаточный запас витамина В₁₂. Витамин В₁₂ необходим для формирования кровяных телец, оболочки нервных клеток и синтеза различных белков. Он также участвует в метаболизме жиров и углеводов и важен для нормального роста.

Этиология.

1. Недостаточность содержания витамина в пище;
2. Нарушение всасывания кобаламинов в печени:
 - а) развитие в кишечнике различных патологических процессов (опухоли, воспаление)
 - б) недостаточности или отсутствия фактора *Касла*.
3. Генетический дефект транскобаламинов I и II.

Патогенез. Аденозинкобаламин является коферментом в реакции изомеризации 1-метилмалонилкоэнзима А в сукцинилкоэнзим А (важная реакция в метаболизме жиров и углеводов), а также в расщеплении рибонуклеидов (что обеспечивает строительные блоки для синтеза ДНК). В число реакций, включающих метилкобаламин, входят биосинтез метионина, метана и ацетата. Есть свидетельства того, что витамин В₁₂ необходим для синтеза фолатных полиглутаматов (активных коферментов, необходимых для формирования нервной ткани), а также участвует в регенерации фолиевой кислоты при формировании красных кровяных телец.

Клиническая картина.

- ☐ Клинические симптомы гиповитаминоза кобаламина, вызванные недостаточным поступлением его с пищей, встречаются достаточно редко. Гиповитаминоз проявляется нарастающей слабостью, вялостью, парестезиями, глосситом. В редких случаях может возникать онемение нижних конечностей, анорексия, ахилия, диарея, выпадение волос, гипоксии;
- ☐ Болезнь *Аддисона-Бирмера* (проявление В₁₂-витаминной недостаточности, наблюдается при атрофии слизистой оболочки желудка и дефиците внутреннего фактора *Кастла*);
- ☐ Отсутствие витамина В₁₂ приводит к гиперхромной, макроцитарной, мегалобластной анемии (характеризуется образованием больших незрелых красных кровяных клеток);
- ☐ Расстройство чувствительности полиневритного характера.

Диагноз. Содержание витамина В₁₂: в сыворотке крови (при помощи *E. coli*) ниже 100 мкг в 1 мл; в суточной моче ниже 0,02 мкг. Содержание метилмалоновой кислоты в суточной моче выше 1-4 мг.

Профилактика. Полноценное питание, применение поливитаминных препаратов.

Гипо- и авитаминоз витамина С

Витамин С играет большую роль в окислительно-восстановительных процессах, углеводном обмене, синтезе коллагена и проколлагена, нормализации проницаемости сосудов.

Этиология.

- ☐ Недостаточное содержание витамина С в пище ребенка находящимся на искусственном вскармливании;
- ☐ Повышенная потребность организма;

- Возникает как вторичный гиповитаминоз вследствие нарушения процессов всасывания или усиленного разрушения его в организме (ахилия, дизентерия, диарея);
- При значительном нарушении метаболических процессов (феномен отказа клетки) или вследствие функциональной недостаточности клеток;
- Эндогенный гиповитаминоз С развивается при нарушении окислительных процессов при заболевании пневмонией.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется общей слабостью, повышенной ломкостью капилляров с образованием петехий, кровотечений из десен, геморрагических выпотов в суставы и плевру, дистрофическими изменениями слизистых оболочек, гипохромной анемией, нарушениями функции нервной системы. Изменения со стороны ССС.

Характерна повышенная утомляемость, раздражительность, расшатывание и выпадение зубов, разрыхленность и синюшность десен, кайма у шейки зубов, нарушение развития скелета, боли в конечностях, повышение восприимчивости к инфекциям. Цианоз губ, носа, ушей, ногтей. Бледность и сухость кожи, гипотермия.

Авитаминоз С (скорбут, цинга) проявляется нарушением окислительно-восстановительных процессов, кровоточивостью десен, гингивитом и как следствие язвенный стоматит со слюнотечением, болью, запахом изо рта и последующим выпадением зубов. Поражение локомоторного аппарата характеризуется кровоизлиянием в толщу мышц, между фасциями, под надкостницу. Эти кровоизлияния вызывают уплотнения и ригидность мышц («деревянные ноги»). При дистрофических состояниях снижение уровня протромбина.

Диагноз. Содержание витамина С: в суточной моче ниже 10 мг; в плазме ниже 0,3 мг, в лейкоцитах ниже 10 мг%. Резистентность капилляров по Нестерову больше 15 петехий.

Профилактика. Полноценное сбалансированное питание, содержащее достаточное количество овощей, ягод, фруктов; профилактический прием аскорбиновой кислоты в условиях возможного возникновения ее недостаточности (в длительных походах с преимущественным питанием консервированными и высушенными продуктами, женщинам в период беременности и лактации и т. д.); правильное приготовление пищи, предотвращающее значительные потери аскорбиновой кислоты при кулинарной обработке продуктов.

Гипо- и авитаминоз витамина РР

Тяжелая степень недостаточности никотиновой кислоты проявляется клиническими симптомами пеллагры, которая встречается в некоторых странах Африки и Азии.

Этиология. Основная причина гиповитаминоза РР — значительный дефицит его в пище. В редких случаях при генетически детерминированных ферментопатиях.

Патогенез. Никотиновая кислота и ее амид являются действенными антипеллагрическими средствами, участвуют в клеточном дыхании, являясь простетическими группами ферментов кодегидразы I и II. При их дефиците в организме возникают значительные нарушения обмена веществ и функций многих органов, дистрофические и дегенеративные изменения в органах и тканях, наиболее выраженные в коже, нервной и пищеварительной системах. Обычно при пелларге наблюдаются признаки дефицита других витаминов группы В, а также аминокислоты триптофана.

Клиническая картина

Главный клинический синдром, развивающийся при дефиците никотиновой кислоты – *пеллагра*. Обусловлена преимущественным поражением пищеварительной, нервной систем и кожи.

Появляются потеря аппетита, сухость и жжение во рту, рвота, понос, чередующийся с запором, общая прогрессирующая слабость. Язык ярко-красный, отечный, с болезненными изъязвлениями, позднее — лаковый. Атрофические и эрозивные изменения обнаруживаются и в других отделах пищеварительного тракта, подавляется секреция пищеварительных желез, возникает ахилия.

Поражение нервной системы проявляется общей раздражительностью, депрессией, галлюцинациями, симптомами полиневрита, иногда признаками поражения спинного мозга (чаще заднебоковых столбов). В тяжелых случаях возникают судороги, атаксия, иногда развивается слабоумие.

Поражение кожи проявляется пеллагрической эритемой, сопровождающейся кожным зудом, гиперпигментацией (преимущественно на открытых участках тела и конечностях), шелушением кожи, появлением фолликулярных папул.

Нарушаются функции эндокринной системы, развивается гипопротеинемия.

Диагноз. Основан на характерных клинических проявлениях заболевания, данных биохимических исследований: характерно содержание NI-метилникотинамида в суточной моче ниже 4 мг, содержание никотиновой кислоты — ниже 0,2 мг. Снижается содержание в крови и моче других витаминов группы В.

Профилактика. Разнообразное сбалансированное питание с достаточным содержанием в пищевом рационе продуктов, богатых никотиновой кислотой. При эндогенной форме — своевременная диагностика и лечение заболеваний кишечника, профилактическое введение никотиновой кислоты и ее амида; дополнительное введение витамина

Гипо и авитаминоз пантотеновой кислоты (витамина В₃)

Пантотеновая кислота, как составляющая кофермента А, играет ключевую роль в метаболизме углеводов, белков и жиров и поэтому важна для поддержания и восстановления всех клеток тканей. Она включена в реакции, которые обеспечивают энергией клетку, а также принимает участие в синтезе таких жизненно необходимых соединений как стеролы (например, холестерин), гормоны (например, гормоны роста, стресса и половые гормоны), нейромедиаторов (например, ацетилхолин), фосфолипидов (компоненты клеточных мембран), порфирина (компонент гемоглобина, переносчика кислорода, находящегося в эритроцитах), антител, а также принимает участие в метаболизме лекарств (например, сульфаниламидов). Другая важная роль пантотеновой кислоты — участие в синтезе жирных кислот.

Этиология. Причина редких случаев пантотеновой кислоты — ее недостаток в пище.

Клиническая картина. Так как пантотеновая кислота встречается в различных количествах практически во всех продуктах питания, полагают, что дефицит данного витамина из-за недостаточности его в пище возникает крайне редко. Случаи дефицита пантотеновой кислоты у людей регистрируются недостаточно тщательно и, вероятно, не встречаются в чистом виде, чаще в сочетании с дефицитом других витаминов группы В.

- Поражение нервной системы (усталость, головная боль, нарушения сна, парестезии, невриты, параличи);
- Поражение ЖКТ (тошнота, схваткообразные боли в животе, рвота, метеоризм, потеря аппетита, нарушение полостного и пристеночного пищеварения);
- Дегенеративные изменения в коре надпочечников с развитием гипокортицизма;
- Изменения со стороны ССС;
- Патология почек.

Профилактика. Полноценное питание, мультивитаминные препараты.

Гипо и авитаминоз фолиевой кислоты (витамина В₉)

Тетрагидрофолиевая кислота, является активной формой фолата в организме, действует в качестве кофермента во многих базовых метаболических реакциях. Она играет важную роль в метаболизме аминокислот. Она также включена в синтез нуклеиновых кислот, а также участвует в образовании ряда компонентов нервной ткани. Поэтому фолиевая кислота необходима для образования и оптимального функционирования нервной системы и костного мозга. Вместе с витамином В₁₂ и метионином содержится в хромосомах и служит важным фактором размножения клеток. Стимулирует и регулирует кроветворение, способствует увеличению числа лейкоцитов и эритроцитов. Под ее влиянием снижается содержание холестерина в сыворотке крови.

Этиология.

- Приобретенный дефицит фолиевой кислоты обусловлен недостатком поступления фолатов с пищей.

- Наследственные или приобретенные формы недостатка — являются результатом нарушения генетической программы эритроцитов.

Клиническая картина.

Ранние симптомы дефицита фолиевой кислоты неспецифичны и могут проявляться в виде утомляемости, раздражительности и потери аппетита. Могут возникать также слабость, потеря веса, замедление процесса регенерации, нарушение структуры и функции слизистой оболочки ЖКТ, расстройство пищеварения, понос, глоссит, язвенный стоматит, макроцитарная анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Снижение фагоцитарной активности гранулоцитов. Подавление активности иммунных реакций.

Тяжелый дефицит фолатов всегда приводит в течение короткого промежутка времени к мегалобластной анемии, заболеванию, при котором костный мозг производит гигантские незрелые эритроциты. Клинические симптомы при этом разнообразны и обусловлены тяжестью анемии и скоростью ее развития. Если при этом не принимать срочных лечебных мероприятий, мегалобластная анемия может привести к летальному исходу.

При остром дефиците (после приема антагонистов фолатов) может отмечаться потеря аппетита, боли в брюшной полости, тошнота и диарея, появляются болезненные язвы во рту и глотке, поражение кожных покровов и выпадение волос.

Обычными признаками хронического дефицита фолатов является утомление, потеря активности и депрессия. Могут появиться язвы на слизистой оболочке полости рта и на языке. Дефицит во время беременности может привести к преждевременным родам и/или порокам развития. У детей может наблюдаться задержка роста и полового созревания.

Авитаминоз может вызывать изменения личности, такие как враждебность и параноидальное поведение.

Диагноз. Субклинического дефицита ставится при обнаружении снижения тканевого уровня или какого-либо другого биохимического свидетельства, так как гематологические проявления (которые обычно отсутствуют) и уровни в плазме не являются надежным показателем. Дефицит фолатов может проявиться через 1-4 недели. Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови ниже 10 нмоль/л, в суточной моче ниже 5 мкг.

Профилактика. Полноценное питание, мультивитаминные препараты, при беременности — дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты по назначению врача.

Гипо и авитаминоз витамина биотина (витамина Н)

Биотин принимает участие в формировании ферментных комплексов и необходим для нормализации роста и функций организма. Он играет ключевую роль в процессах обмена углеводов, жиров и белков. Один из биотин-зависимых ферментов является катализатором синтеза жирных кислот, другой играет основную роль в энергетическом обмене и в синтезе аминокислот и глюкозы.

Этиология.

- Приобретенный дефицит биотина:

- а) длительный прием сульфаниламидов и антибиотиков
- б) потребление большого количества сырого яичного белка

- Врожденная недостаточность биотина изучена недостаточно.

Клиническая картина. У человека дефицит биотина встречается крайне редко. Симптомами дефицита являются потеря аппетита, тошнота, рвота, воспаление языка, бледность, депрессия, сухой чешуйчатый дерматит, сочетающийся с избыточной продукцией сальных желез кожи. В случае длительного протекания серьезного дефицита биотина — облысение (алопеция).

У пациентов-добровольцев, находившихся на биотиндефицитной диете и получавших большие количества белка сырых яиц (антагонист биотина), через 3-4 недели начиналось шелушение тонких чешуек кожи без ощущения зуда. Через 10 недель такой диеты участники эксперимента испытывали утомление, депрессию и сонливость, тошноту и потерю аппетита. Имели место мышечные боли, гиперестезия и парестезия без изменения рефлексов или других объективных признаков нейропатии. Язык становился бледным, со сглаженными сосочками, кожа сухая и шелушащаяся. Развивались анемия и гиперхолестеринемия.

Профилактика. Полноценное питание, мультивитаминные препараты.

Антивитамины

Антивитамины — это соединения, частично или полностью включающие витамины из обменных реакций организма путем их разрушения, инактивации или препятствия их ассимиляции.

Большинство антивитаминов представляет собой производные синтетически полученных витаминов с замещенными функциональными группами. Этими же свойствами обладает и ряд синтетически полученных лекарственных препаратов. Установлено, что при пероральном применении сульфаниламидных препаратов может нарушаться синтез бактериями кишечника таких витаминов, как тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, цианокобаламин, биотин и витамин К.

Основные механизмы действия антивитаминов:

1. Блокада внутриклеточного метаболизма витамина;
2. Разрушение витаминов;
3. Модификация молекулы витамина;
4. Блокада рецепторов клеток для витаминов.

Антивитамины, проникая в клетку, вступают с витаминами или их производными в конкурентные отношения в соответствующих биохимических реакциях. Известно, что ряд витаминов входит в виде простатических групп – коферментов в связь с белками-апоферментами и образует ферменты. Антивитамины, имеющие структурные аналоги с витаминами за место связи их с белками и вытесняют витамины. Это приводит как к образованию неактивных комплексов, так и к усиленному выделению витаминов из организма и развитию эндогенной витаминной недостаточности.

Гипервитаминозы

При избыточном поступлении некоторые витамины могут вызвать интоксикацию организма с развитием клинической картины, более или менее характерной для данного гипервитаминоза.

Различают: острые гипервитаминозы — развиваются после однократного приема массивной дозы витамина; хронические гипервитаминозы — возникают в результате длительного приема больших доз витамина.

Гипервитаминоз А — развивается у человека в результате употребления продуктов, содержащих большое количество витамина А (печень: кита, белого медведя, полярных птиц), либо при употреблении больших количеств рыбьего жира и препаратов витамина А (минимальная профилактическая доза для детей и взрослых — 3300 МЕ).

Токсическая доза витамина А, вызывающая острое отравление, являются дозы от 1000000 до 6000000 МЕ. Хроническая интоксикация возникает при длительном приеме (3-4 месяца) витамина А в дозах более 20000 МЕ.

Гипервитаминоз А у взрослых:

- ☐ Острый — выражается в тяжелой головной боли, сонливости, диспепсических явлениях (тошнота, рвота), шелушении кожи;
- ☐ Хронический — вызывает кожные симптомы, выпадение волос, боль в костях и суставах при ходьбе, головные боли, потерю аппетита, бессонницу, анорексию и гепатоспленомегалию. Иногда наблюдается симптом экзофтальмии, повышение давления спинномозговой жидкости.

Гипервитаминоз А у детей:

- ☐ Острый — наблюдается обычно у грудных детей и наступает в течение 12 часов после приема витамина, проявления исчезают спустя 24-48 часов. Характерные симптомы отравления: повышение давления спинномозговой жидкости, гидроцефалия, выпячивание родничка, кратковременное повышение температуры тела, потеря аппетита, рвота, незначительные расстройства функции черепномозговых нервов, экзантемы и петехии на коже, ринит, олигурия.
- ☐ Хронический — основными симптомами являются: раздражительность, потеря аппетита, сухость и выпадение волос, потрескавшаяся кожа на ладонях и ступнях ног, себорейные высыпания, гепато- и спленомегалия, головные боли, бессонница, субфебрильная температура, повышение артериального давления, расстройство походки, боль в суставах. Кроме того, наблюдается гипохромная анемия, повышение уровня липидов в сыворотке крови, увеличение активности щелочной фосфатазы.

Гипервитаминоз D — это избыточное поступление витаминов D₂ и D₃, токсическое действие и тяжесть интоксикации зависят не только от количества принятого витамина, но и от индивидуальной чувствительности к нему (суточная доза витамина D₂ 50000 МЕ).

Основные проявления гипервитаминоза D: аномальная деминерализация преобразованной костной ткани, гиперкальциемия, гиперкальциурия, патологическая кальцификация: почек, кровеносных сосудов, сердечной мышцы (сердечная недостаточность, стеноз аорты), легких и стенок кишечника, приводящая к тяжелому и стойкому нарушению функции этих органов. Нарушения со стороны ЦНС: вялость, сонливость, адинамия, клонико-тонические судороги, а в наиболее тяжелых случаях заканчивающиеся смертью.

Внешне гипервитаминоз D проявляется: общей слабостью, резкой потерей аппетита, полиурией, тошнотой, рвотой, жаждой, болями в животе и костях при надавливании, отмечается конъюнктивит, в тяжелых случаях резкое истощение.

Патогенез: в основе механизма повреждающего действия витамина D, лежит способность его к быстрому окислению с образованием свободных радикалов, а также продуктов перекисной природы и карбонильных соединений. Эти продукты превращения витамина D в водной среде являются сильными окислителями, легко повреждающими структуру липопротеиновых мембран и активные центры белков, что подтверждается накоплением продуктов перекисного расщепления липидов в эритроцитах и тканевых гомогенатах. В этом случае избыток витамина D способствует выходу кальция из клетки и переходу его в кровь, лимфу и другие биологические жидкости. Антиоксиданты (витамин E), подавляя действие витамина D и индуцируемые им процессы перекисного расщепления тканевых липидов, защищают эритроциты от гемолитического действия этого витамина и снимают его ингибиторный эффект на АТФ-азу.

Избыток витамина B₁ (тиамина) — может оказывать острое токсическое действие. По данным В.М. Смирнова (1974), тиамин занимает первое место среди витаминов по частоте острых токсических реакций, кроме того возможна сенсibilизация к этому витамину. При инъекциях даже очень малых доз витамина возникают аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Диагностика нарушений белкового обмена

Способы определения общего белка

- ☐ Азотометрические (метод Кьельдаля) — полное разрушение белка серной кислотой → определение содержания аммиака. Недостатки — трудоемкость, низкая точность.
- ☐ Основанные на определении плотности сыворотки крови (способом падающей капли) — неточны, т.к. плотность зависит от содержания не только белков, но и других веществ, находящихся в плазме.
- ☐ Гравиметрические (весовые) — осаждение белков, высушивание, взвешивание. Недостатки — трудоемкость, низкая точность.
- ☐ Нефелометрические, поляриметрические методы — из-за недостаточно высокой специфичности, чувствительности и других причин не получили широкого распространения в клинико-лабораторной практике.
- ☐ Флуориметрические — включение в структуру белка или полипептида флуорогенной метки (флуоресцамин) → измерение интенсивности флуоресценции при возбуждении светом. Высокая чувствительность (до 1 мг/л).
- ☐ Спектрофотометрические: Фотометрия в ультрафиолетовом диапазоне ($\lambda = 280\text{nm}$). Поглощение обусловлено присутствием аминокислот тирозина, триптофана, фенилаланина. Интерференция — нуклеиновые кислоты (адсорбируют на 280nm), pH (надо щелочную), мутность раствора.
- ☐ Колориметрические:
 - § Биуретовая реакция — в щелочной среде ионы меди образуют с белками (и пептидами) комплексы фиолетового цвета, измерение 500-560 нм. Хорошо воспроизводим, специфичен, доступен. Унифицирован. Чувствительность до 300 мг/л. Интерференция — высокая концентрация билирубина, триглицериды, избыток CO₂. Большинство лекарств интерференцию не вызывают.
 - § Биуретовый метод Лоури — биуретовая реакция + реакция Фолина (восстановление комплекса молибдат-вольфрамат-фосфорная кислота) тирозином и триптофаном белка. Чувствительность ↑ в 100 раз. Недостаток — невысокая специфичность. Интерференция — мочевая кислота, аминокислоты, ксантин, фенолы, углеводы, салицилаты, антибиотики, продукты ПОЛ, вещества, входящие в буферы). Применение — научные исследования.
- ☐ Методы, основанные на неспецифическом связывании белков с красителями: амидо черный, бромкрезоловый зеленый, тимоловый синий, бромсульфалеин, Кумасси бриллиантовый синий и др.). Кумасси — не выявляет олигопептиды и свободные аминокислоты.

Методы определения уровня альбумина в сыворотке крови

- ☐ Высаливание глобулинов (сульфат натрия, сульфат аммония, этанольный раствор ТХУ) → определение альбумина в надосадочной жидкости по реакции с биуретовым реактивом или с реактивом Фолина.
- ☐ Электрофоретическое фракционирование – на ацетатцеллюлозных пленках, агаровом, полиакриламидном геле, хроматографической бумаге и т.д.
- ☐ Хроматографическое разделение.
- ☐ Гельфилтрация.
- ☐ Иммунохимическое определение
- ☐ Прямое колориметрическое определение — сыворотка +бромкрезоловый зеленый РН 4,2 — зелено-голубое окрашивание → фотометрия λ 580-630 нм. Высокая специфичность и чувствительность.
- ☐ Флуориметрическое определение.

Методы диагностики типовых расстройств обмена витаминов

Витамин А и каротин: метод качественного и количественного определения основан на цветной реакции, обусловленной окрашиванием некоторых реактивов при связывании их с витамином А или его предшественником.

Цель:

- оценить недостаточность или избыток витамина А;
- уточнение причины куриной слепоты и ксерофтальмии;
- уточнение причины некоторых кожных заболеваний, таких, как фолликулярный кератоз и ихтиоз;
- выявление пациентов с синдромом нарушенного всасывания.

Витамин В₂: определение его уровня в сыворотке — более точный и надежный метод, чем определение его в моче, т.к., например, после хирургических операций или при длительном голодании уровень витамина В₂ в моче оказывается завышенным.

Витамин В₁₂: уровень в сыворотке крови определяют радиоиммунологическим методом обычно одновременно с уровнем фолиевой кислоты.

Цель:

- дифференциальная диагностика мегалобластной анемии;
- дифференциальная диагностика заболеваний ЦНС, проявляющихся симптомами поражения миелиновых волокон спинного мозга и периферических нервов.

Витамин С: определяют в плазме крови методом химического анализа с целью диагностики цинги, истощения, синдрома нарушенного всасывания.

Витамин D: анализ основан на определении в сыворотке крови методом конкурентного связывания с белком уровня 25-гидроксиколекальциферола после хроматографического отделения его от других метаболитов витамина D.

Цель:

- диагностика заболеваний костей скелета (рахит, остеопороз);
- диагностика гиперкальциемии;
- выявление интоксикации витамином D;
- контроль за эффективностью лечения витамином D₃.

Фолиевая кислота: уровень в сыворотке крови определяют радиоизотопным методом, основанным на конкурентном связывании фолиевой кислоты.

Цель:

- дифференциальная диагностика мегалобластной анемии;
- оценка запасов фолиевой кислоты у беременных.

Принципы коррекции нарушений обмена белков

Для коррекции нарушений белкового обмена необходимо:

1. Увеличение количества белка в диете до 120–130 г, использование мелкодисперсных белковых продуктов, сбалансированных по аминокислотному, минеральному составу.

2. Применение анаболических стероидных препаратов, стимулирующих синтез белка, которые способствуют ликвидации белковой недостаточности, нарушенных обменных процессов, улучшению регенерации слизистой оболочки кишечника и улучшению ее всасывательной функции.
3. Зондовое энтеральное белковое питание.
4. В/в капельное вливание 10% р-ра альбумина — 100–150 мл, свежезамороженной плазмы — 200 мл 1 раз/нед.
5. В/в капельное вливание смесей чистых АК, сбалансированных по а/к составу.
6. В/в вливание белковых гидролизатов.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Укажите роль белков в организме человека.
2. При каких патологических состояниях нарушается всасывание аминокислот?
3. Назовите основные причины нарушения синтеза белка в организме.
4. Назовите причины усиления катаболизма белка в организме.
5. Что такое небелковый (остаточный) азот?
6. Дайте характеристику факторам, изменяющим азотистый баланс организма.
7. Какие механизмы лежат в основе развития продукционной и ретенционной гиперазотемий?
8. Охарактеризуйте изменения в организме при полном и абсолютном голодании.
9. К каким патофизиологическим изменениям в организме приводит белково-калорийная недостаточность?
10. Назовите механизмы нарушений физиологических функций и обмена веществ в организме при дефиците жирорастворимых витаминов.
11. Назовите механизмы нарушений физиологических функций и обмена веществ в организме при дефиците водорастворимых витаминов?
12. Приведите примеры авитаминозов. В чем заключается их роль? Охарактеризуйте механизмы действия авитаминозов.

Задания для СУРС:

1. Иммунологические нарушения в организме при дефиците С-реактивного белка.
2. Роль антител к нуклеиновым кислотам в патологии.
3. Подагра; этиология, патогенез, основные проявления, диагностические критерии.
4. Гипервитаминозы: причины, механизмы нарушений физиологических функций и обмена веществ, основные проявления.

Литература

Основная:

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная:

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
4. Угольник, Т. С. Типовые формы нарушений обмена веществ : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов мед. вузов / Т. С. Угольник [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – 96 с.
5. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

Я.А. Кутенко