**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС**

 Процесс метаболизма уникален тем, что обеспечивает постоянное высвобождение энергии и связывает эту энергию с физиологическим функционированием. Например, энергия, используемая для сокращения мышц, в основном поступает из источников энергии, которые хранятся в мышечных клетках, а затем высвобождаются при сокращении мышц. Поскольку большинство источников энергии мы получаем из питательных веществ, содержащихся в потребляемой пище, способность накапливать энергию и контролировать ее высвобождение очень важна.

**Питание**

Вы - то, что вы едите" - это известное изречение. В значительной степени питание определяет, как человек выглядит, чувствует и действует. Потребность в полноценном питании возникает с момента зачатия и сохраняется на протяжении всей жизни. Питание, получаемое с пищей или добавками в правильных пропорциях, позволяет организму поддерживать жизнь, расти физически и интеллектуально, заживлять и восстанавливать ткани, а также сохранять выносливость, необходимую для хорошего самочувствия.

Питательный статус описывает состояние организма, связанное с наличием и использованием питательных веществ. Питательные вещества поступают из пищеварительного тракта через пищу или, в некоторых случаях, через жидкое питание, которое доставляется непосредственно в желудочно-кишечный тракт через синтетическую трубку (т*. е. питание через зонд*). Исключение составляют люди с определенными заболеваниями, при которых пищеварительный тракт обходится стороной, а питательные вещества поступают непосредственно в кровеносную систему. Попадая в организм, питательные вещества используются для получения энергии или в качестве строительных блоков для роста и восстановления тканей. При избытке питательных веществ они часто запасаются для дальнейшего использования. Если необходимые питательные вещества недоступны, организм адаптируется, сохраняя и используя свои запасы питательных веществ.

Адекватный рацион должен удовлетворять энергетические потребности организма и содержать минимум углеводов, белков (включая все *незаменимые аминокислоты*) и жиров (включая *незаменимые жирные кислоты*). Также необходимы минералы (в том числе микроэлементы), витамины и достаточное количество воды. Для обеспечения нормального времени прохождения пищи, особенно через толстую кишку, рацион должен также содержать достаточное количество грубых кормов (неперевариваемых растительных волокон - целлюлозы, лигнина и т.д.).

*Общий расход энергии* (ОЭЭ) или *общая скорость метаболизма* состоит из (1) *базальной скорости метаболизма* (БСМ), (2) *энергозатрат на активность* и (3*) термогенеза, вызванного диетой* (ТДТ). БМР равна БМР при измерении (а) утром (б) через 20 часов после последнего приема пищи, (3) в состоянии покоя, лежа, (4) при нормальной температуре тела и (5) при комфортной температуре окружающей среды. Показатель BMR зависит от пола, возраста, размера и веса тела. BMR для молодого взрослого человека составляет около 7300 кДж/день (1740 ккал/день) у мужчин и примерно на 20 % ниже у женщин. Во время физической активности КЖ увеличивается в следующие разы: в 1,2 раза при спокойном сидении, в 3,2 раза при обычной ходьбе и в 8 раз при работе в лесу. Лучшие спортсмены могут совершать работу мощностью 1600 Вт (= Дж/с) в течение двух часов (например, в марафоне), но их ежедневный TEE намного ниже. TEE также увеличивается при различных степенях травмы (в 1,6 раза при сепсисе, в 2,1 раза при ожогах). Лихорадка на 1⁰C повышает TEE в 1,13 раза.

Белки, жиры и углеводы - это три основных энергетических вещества.

Адекватное потребление белка необходимо для поддержания правильного *азотного* баланса, т.е. баланса между поступлением с пищей и выведением азота с мочой. Минимальная потребность в белке составляет 0,5 г/кг массы тела в день (функциональный минимум). Около половины пищевого белка должен составлять *животный белок* (мясо, рыба, молоко и яйца), чтобы обеспечить достаточное поступление незаменимых аминокислот, таких как *гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан* и *валин* (детям также необходим аргинин). Содержание большинства растительных белков составляет лишь около 50 % от животного белка. Углеводы (крахмал, сахар, гликоген) и жиры (животные и растительные жиры и масла) обеспечивают большую часть энергетической потребности. По сути, они являются взаимозаменяемыми источниками энергии. Энергетический вклад углеводов может снизиться примерно до 10 % (обычно 60 %), прежде чем возникнут метаболические нарушения. Жир не является жизненно необходимым при условии достаточного потребления *жирорастворимых витаминов* (витамины E, D, K и A) и *незаменимых жирных кислот* (*линолевая кислота*). Около 25-30% энергии в рационе поступает с жирами (треть из них - в виде незаменимых жирных кислот), хотя эта доля увеличивается в зависимости от энергетических потребностей (например, около 40% при тяжелой физической работе). Западные диеты, как правило, содержат слишком много энергии (больше жиров, чем углеводов), учитывая низкий уровень физической активности, характерный для западного образа жизни. Алкоголь также содержит избыточную энергию (около 30 кДж/г = 7,2 ккал/г). Избыточное потребление пищевой энергии приводит к увеличению веса и ожирению.

Адекватное потребление минералов (неорганических соединений), особенно *кальция* (800 мг/день), *железа* (10-20 мг/день) и *йода* (0,15 мг/день;), необходимо для правильного функционирования организма. Многие микроэлементы (As, F, Cu, Si, V, Sn, Ni, Se, Mn, Mo, Cr, Co) также необходимы. Обычная диета обеспечивает их достаточное количество, но чрезмерное потребление оказывает токсическое воздействие. Витамины (A, B1 , B2 , B6 , B12 , C, D2 , D3 , E, H (биотин), K1 , K2 , фолиевая кислота, ниацинамид, пантотеновая кислота) - это соединения, которые играют важную роль в обмене веществ (обычно выступают в качестве *коферментов*). Однако организм не может вырабатывать их (или получать в достаточном количестве). Дефицит витаминов (*гиповитаминоз*) может привести к таким заболеваниям, как ночная слепота (вит. А), цинга (вит. С), рахит (вит. D = кальциферол), анемия (вит. B12 = кобаламин; фолиевая кислота) и нарушения свертываемости крови (вит. К). С другой стороны, чрезмерное потребление некоторых витаминов, таких как витамины A и D, может быть токсичным (гипервитаминоз).

**Анаболизм и катаболизм**

Существует две фазы метаболизма: анаболизм и катаболизм.

*Анаболизм* - это фаза метаболического накопления и синтеза клеточных компонентов. Анаболизм не обеспечивает организм энергией, он требует ее. *Катаболизм* включает в себя расщепление сложных молекул до веществ, которые могут быть использованы для производства энергии. Химические промежуточные продукты анаболизма и катаболизма называются *метаболитами* (*например,* молочная кислота - это метаболит, образующийся при расщеплении глюкозы в отсутствие кислорода). И анаболизм, и катаболизм катализируются ферментными системами, расположенными в клетках организма. *Субстрат* - это вещество, на которое действует фермент. Ферментные системы избирательно превращают топливные субстраты в клеточную энергию и способствуют использованию энергии в процессе сборки молекул для образования энергетических субстратов и форм хранения энергии. Поскольку энергия организма не может быть запасена в виде тепла, клеточные окислительные процессы, высвобождающие энергию, представляют собой низкотемпературные реакции, преобразующие компоненты пищи в химическую энергию, которую можно запасти. Организм превращает углеводы, жиры и белки в промежуточное соединение - *аденозинтрифосфат* (АТФ). АТФ называют *энергетической валютой клетки*, поскольку почти все клетки организма хранят и используют АТФ в качестве источника энергии. Метаболические процессы, участвующие в образовании АТФ, позволяют сохранять, использовать и пополнять клеточную энергию.

**Жировая ткань**

Более 90 % энергии организма хранится в жировых тканях. Адипоциты, или жировые клетки, встречаются поодиночке или небольшими группами в рыхлой соединительной ткани. Во многих частях тела они служат подушкой для органов, например почек. Помимо изолированных групп жировых клеток, для хранения жира предназначены целые участки жировой ткани. В совокупности жировые клетки представляют собой большой орган тела, который метаболически активен в поглощении, синтезе, хранении и мобилизации липидов, которые являются основным источником топлива для организма. Некоторые ткани, например клетки печени, способны накапливать небольшое количество липидов, но когда эти липиды накапливаются, они начинают мешать работе клеток. Адипозная ткань не только служит местом хранения топлива для организма, но и обеспечивает изоляцию тела, заполняет щели и защищает органы. Исследования адипоцитов в лаборатории показали, что полностью дифференцированные клетки не делятся. Однако такие клетки имеют долгий срок жизни, и каждый, кто родился с большим количеством адипоцитов, рискует заболеть ожирением. Некоторые незрелые адипоциты, способные к делению, присутствуют в постнатальном периоде жизни; эти клетки реагируют на стимуляцию эстрогеном и являются потенциальным источником дополнительных жировых клеток в постнатальном периоде жизни. Отложение жира происходит в результате пролиферации этих существующих незрелых адипоцитов и может быть следствием избыточного потребления калорий, когда женщина кормит грудью, или во время стимуляции эстрогенами в период полового созревания. Увеличение количества жировых клеток также может происходить в позднем подростковом возрасте и у людей среднего возраста, которые уже имеют избыточный вес.

Существует два типа жировой ткани: белый жир и бурый жир. *Белый жир,* который, несмотря на свое название, имеет кремовый или желтый цвет, является преобладающей формой жировой ткани в постнатальном периоде жизни. Он составляет от 10 до 20 % массы тела у взрослых мужчин и от 15 до 25 % у взрослых женщин. При температуре тела липидный состав жировых клеток существует в виде масла. Оно состоит из *триглицеридов*, которые состоят из трех молекул жирных кислот, этерифицированных молекулой глицерина. Триглицериды, не содержащие воды, имеют самую высокую калорийность среди всех питательных веществ и являются эффективной формой хранения энергии. Жировые клетки синтезируют триглицериды из пищевых жиров и углеводов. Для транспортировки глюкозы в жировые клетки необходим инсулин. При ограничении потребления калорий по какой-либо причине триглицериды в жировых клетках расщепляются, а образующиеся жирные кислоты и глицерин высвобождаются в качестве источника энергии. *Бурый жир* отличается от белого жира своей *термогенной способностью* или способностью выделять тепло. Бурый жир - место *термогенеза, вызванного диетой,* и *термогенеза без дрожи* - обнаруживается в основном в раннем неонатальном периоде жизни у людей и у животных, которые находятся в спячке. У людей количество бурого жира уменьшается с возрастом, но его все еще можно обнаружить на шестом десятке лет. Это небольшое количество бурого жира оказывает минимальное влияние на энергозатраты.

*Метаболический дисгомеостаз* или *общий метаболический дисбаланс* представляет собой типичный патологический процесс, который развивается в результате действия эндогенных патогенных факторов (*врожденные дисметаболизмы*) или экзогенных патогенных факторов (*приобретенные дисметаболизмы*) и характеризуется метаболическими нарушениями на клеточном, тканевом, органном и интегральном уровнях.

Метаболические нарушения могут развиваться в любом процессе метаболической цепи и изменять как последующие, так и предшествующие метаболические реакции. Следствием дисметаболизма являются клеточные и тканевые патологические процессы (повреждение клеток, клеточная дистрофия, некроз, воспаление, атрофия, склероз).

Метаболические нарушения носят интегральный и комплексный характер. Только в научном и дидактическом аспектах можно говорить о метаболизме каких-либо отдельных веществ, а также об отдельных дисметаболизмах - нарушениях обмена углеводов, жиров и белков.

**Дисбаланс углеводного обмена**

 ***Переваривание и усвоение углеводов***

Диетические углеводы состоят из простых сахаров, сложных углеводов и непереваренных углеводов (т*. е.* волокон). Из-за содержания витаминов, минералов и волокон рекомендуется, чтобы основная часть углеводов в рационе содержалась в сложной форме, а не в виде простых сахаров, которые содержат мало питательных веществ. Особой диетической потребности в углеводах не существует. Все энергетические потребности организма могут быть удовлетворены за счет пищевых жиров и белков. Хотя некоторые ткани, например нервная система, нуждаются в глюкозе как источнике энергии, эта потребность может быть удовлетворена за счет превращения аминокислот и глицериновой части молекулы триглицерида в глюкозу. Жирные кислоты из триглицеридов превращаются в кетоны и используются для получения энергии другими тканями организма. Диета с дефицитом углеводов обычно приводит к потере тканевых белков и развитию кетоза. Поскольку белковый и жировой обмен увеличивает производство осмотически активных метаболических отходов, которые должны выводиться через почки, существует опасность обезвоживания и нарушения баланса электролитов. Количество углеводов, необходимое для предотвращения истощения тканей и кетоза, составляет от 50 до 100 г в день. На практике большую часть суточной потребности в энергии должны составлять углеводы. Это связано с тем, что белок является дорогим источником калорий, а также с тем, что рекомендуется, чтобы не более 30 % калорий в рационе поступало из жиров. Согласно АМДР, потребление углеводов должно быть ограничено до 45 % калорийности рациона, чтобы предотвратить высокое потребление жиров.

Углеводы обеспечивают от половины до двух третей энергетической потребности. Не менее 50 % пищевых углеводов состоит из *крахмала* (амилозы и амилопектина), полисахарида; другими важными пищевыми углеводами являются тростниковый сахар (сахароза = сахароза) и молочный сахар (лактоза). Переваривание углеводов начинается во рту. *Птиалин*, *α-амилаза, содержащаяся* в слюне, расщепляет крахмал до олигосахаридов (мальтоза, мальтотриоза, предельные декстрины) в нейтральной среде рН. Этот процесс пищеварения продолжается в проксимальном отделе желудка, но прерывается в дистальном отделе, когда пища смешивается с кислым желудочным соком.

Панкреатическая *α-амилаза* с оптимумом рН 8 подмешивается в химус в двенадцатиперстной кишке. Таким образом, переваривание полисахаридов может продолжаться до конечной стадии олигосахаридов, о которой говорилось выше. Углеводы могут усваиваться только в виде моносахаридов. Таким образом, ферменты *мальтаза* и *изомальтаза,* встроенные в люминальную мембрану щеточной каймы энтероцитов, расщепляют мальтозу, мальтотриозу и предельные декстрины до глюкозы в качестве конечного продукта. Как и в почечных канальцах, глюкоза сначала активно поглощается Na+ симпортным переносчиком SGLT1 в клетках слизистой оболочки, а затем пассивно диффундирует в портальную циркуляцию через GLUT2 , унипортный переносчик глюкозы (облегченная диффузия). Гидролиз сахарозы, лактозы и трегалозы катализируется другими ферментами щеточной каймы: *лактазой, сахаразной (сукразой*) и *трегалазой*. Помимо глюкозы, в результате этих реакций высвобождается *галактоза* (из лактозы), которая всасывается теми же переносчиками, что и глюкоза, и фруктоза, которая пересекает энтероциты с помощью пассивных унипортеров, GLUT5 в люминальной и GLUT2 в базолатеральной мембране.

Глюкоза - шестиуглеродная молекула; это эффективное топливо, которое при метаболизме в присутствии кислорода распадается с образованием углекислого газа и воды. Хотя многие ткани и системы органов способны использовать другие виды топлива, такие как жирные кислоты и кетоны, мозг и нервная система полагаются почти исключительно на глюкозу в качестве источника топлива. Нервная система не может ни хранить, ни синтезировать глюкозу; вместо этого она полагается на ежеминутное извлечение глюкозы из крови для удовлетворения своих энергетических потребностей. В состоянии сытости и раннего голодания для удовлетворения метаболических потребностей нервной системе требуется примерно 100-115 г глюкозы в день.

Печень регулирует поступление глюкозы в кровь. Глюкоза, поступающая с пищей, транспортируется из желудочно-кишечного тракта через воротную вену в печень, прежде чем попасть в кровеносную систему. Печень хранит и синтезирует глюкозу. Когда уровень сахара в крови повышается, печень забирает глюкозу из крови и запасает ее для дальнейшего использования. И наоборот, печень освобождает свои запасы глюкозы, когда уровень сахара в крови падает. Таким образом, печень действует как буферная система, регулирующая уровень сахара в крови. Уровень сахара в крови обычно отражает разницу между количеством глюкозы, высвобождаемой печенью в кровь, и количеством глюкозы, удаляемой из крови клетками организма. Избыток глюкозы хранится в двух формах. Она может преобразовываться в жирные кислоты и откладываться в жировых клетках в виде триглицеридов, или же она может откладываться в печени и скелетных мышцах в виде гликогена. Небольшое количество гликогена также хранится в коже и некоторых железистых тканях. Для правильного понимания углеводного обмена важны следующие термины:

1. ***Гликолиз - это*** анаэробное превращение глюкозы в лактат. Это происходит в эритроцитах, почечном медулле и скелетных мышцах. Аэробное окисление глюкозы происходит в ЦНС, сердце, скелетных мышцах и в большинстве других органов.

2. ***Гликогенез -*** синтез гликогена из глюкозы (в печени и мышцах), облегчает хранение глюкозы и помогает поддерживать постоянную концентрацию глюкозы в плазме крови. Гликоген, хранящийся в мышце, может быть использован только этой мышцей.

3. ***Гликогенолиз,*** или расщепление гликогена до глюкозы, контролируется действием двух гормонов: *глюкагона* и *эпинефрина.* Эпинефрин эффективнее стимулирует расщепление гликогена в мышцах, в то время как печень лучше реагирует на глюкагон. Синтез и распад гликогена очень важны, поскольку они помогают поддерживать уровень сахара в крови во время голодания и напряженных физических нагрузок. Только печень способна высвобождать свои запасы глюкозы в кровь для использования другими тканями, такими как мозг и нервная система. Гликоген распадается с образованием фосфорилированной молекулы глюкозы, а в таком виде она слишком велика, чтобы пройти через клеточную мембрану. В печени, но не в скелетных мышцах, есть фермент *глюкозо-6-фосфатаза,* который необходим для удаления фосфатной группы и поступления молекулы глюкозы в кровь.

4. ***Глюконеогенез*** - производство глюкозы (в печени и коре почек) из несахарных молекул, таких как аминокислоты (например, глутамин), лактат (образуется при анаэробном гликолизе в мышцах и эритроцитах) и глицерин (при липолизе). Хотя многие клетки используют жирные кислоты в качестве источника топлива, они не могут быть преобразованы в глюкозу. Глюкоза, образующаяся в процессе глюконеогенеза, либо хранится в печени в виде гликогена, либо поступает в общий кровоток. В периоды недостатка пищи или при низком содержании углеводов в рационе глюконеогенез обеспечивает глюкозу, необходимую для удовлетворения метаболических потребностей мозга и других глюкозозависимых тканей. Несколько гормонов стимулируют глюконеогенез, в том числе глюкагон, глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников и гормон щитовидной железы.

5. ***Липолиз*** - это расщепление триацилглицеринов на глицерин и свободные жирные кислоты.

6. ***Липогенез*** - это синтез триацилглицеринов (для хранения в жировых депо).

Внутренняя среда организма представляет собой среду обитания для клеток. По этим причинам поддержание оптимального постоянного уровня углеводов (*гликемический гомеостаз*) представляет собой необходимое условие для жизнедеятельности клеток. Роль гомеостаза концентрации глюкозы в крови лучше представляется тем, что если для большинства органов (сердце, мышцы) глюкоза представляет собой лишь альтернативный источник энергии, то для нервной ткани она является практически единственным источником энергии (при голодании мозг может использовать, в незначительных количествах, другие энергетические ресурсы, например кетоновые тела). Это налагает необходимость строгого поддержания гликемического гомеостаза. Сдвиги гликемии в сторону *гипогликемии* или *гипергликемии* приводят к клеточным патологическим процессам (прежде всего в мозге) с тяжелыми последствиями для организма.

**Общая этиология нарушений углеводного обмена**

* **Нарушение потребления углеводов**

Потребление углеводов может быть изменено в результате изменения алиментарной мотивации или доступности необходимых углеводов. Алиментарная мотивация имеет как общее, неспецифическое свойство к приему пищи (чувство голода), так и селективное свойство в виде специфической потребности в приеме только некоторых питательных веществ. Эта способность у человека проявляется в некоторых "кулинарных вкусовых предпочтениях" или во вкусовых извращениях (употребление мела беременными женщинами).

Чаще встречаются общие нарушения алиментарной мотивации, которые выражаются в неутолимом голоде (*гиперрексия, булимия*) с перееданием *(полифагия*), уменьшением (*гипорексия*) до полного отсутствия чувства голода (*анорексия*). Из этиологических факторов этих расстройств можно перечислить: нарушения нервной деятельности при неврологических и психических заболеваниях (например, шизофрения); расстройства пищеварительного тракта (например, анацидность желудка); алиментарные и кулинарные традиции (этнические, привычные); мотивация, рационально навязанная с целями ослабления ожидания и др.

Доступность питательных веществ является важным фактором нарушения углеводного обмена. В рацион человека входят следующие углеводы: *моносахариды* (глюкоза, фруктоза и галактоза); *дисахариды* (сахароза, лактоза и мальтоза); *полисахариды* (крахмал, гликоген и целлюлоза) (следует отметить, что пищевая целлюлоза не переваривается человеком, образуя лишь механические структуры, выполняющие опорную и абсорбирующую роль для пищеварительных ферментов и питательных веществ, естественный возбудитель моторики кишечника). Поступающие в организм углеводы используются им преимущественно как источники энергии (около 40 % всей необходимой организму энергии удовлетворяется за счет углеводов), а также играют пластическую роль в синтезе некоторых структурных веществ (ядерных кислот, гликозоаминогликанов). Все углеводы взаимозаменяемы, так как основным углеводом является *глюкоза.* Кроме экзогенных углеводов, они могут синтезироваться в организме из неуглеводных веществ (аминокислот, пирувата, глутамата и др.).

***Потребление углеводов.*** В связи с большим распространением в природе, доступностью и относительной дешевизной углеводов, спонтанный дефицит углеводов в рационе возникает редко. Чаще можно встретить обратную ситуацию, когда энергетические потребности организма удовлетворяются исключительно за счет избыточного потребления углеводов при частичном сокращении других пищевых ингредиентов, особенно белков.

Чрезмерное потребление углеводов проявляется *гипергликемией*, а алиментарный дефицит - *гипогликемией.*

Качественное неравномерное потребление углеводов, взаимное замещение углеводов в пищевом рационе не имеет патологических последствий, так как углеводы не являются незаменимыми веществами (эссенциальными веществами). Преимущественное потребление легкоусвояемых моносахаридов не вызывает патологических пищеварительных симптомов, а в основном метаболические эффекты, связанные с гипергликемией. Преимущественное потребление полисахаридов вызывает как метаболические, так и пищеварительные эффекты.

* **Расстройства переваривания углеводов - неправильное переваривание углеводов**

Переваривание углеводов представляет собой превращение сложных углеводов с гетерогенными свойствами (ди-олиго-полисахаридов) в генетически индифферентные элементарные углеводы - *моносахариды* (глюкозу, фруктозу и галактозу). Этот процесс происходит при прохождении пищевого болюса по пищеварительному тракту и его воздействии на пищеварительные ферменты: слюнную амилазу, панкреатическую амилазу, кишечные дисахаридазы (сахаразу, лактазу и мальтазу). Соответственно, нарушения усвоения углеводов могут развиваться на любом уровне этого ферментативного конвейера. Неправильное переваривание углеводов имеет в качестве этиологических факторов нарушения секреции слюнной амилазы, панкреатической амилазы и кишечного дисахаридаза.

Метаболические последствия неправильного переваривания углеводов - их дефицит с *гипогликемией*.

* **Нарушения всасывания углеводов в кишечнике - мальабсорбция**

Из всего спектра углеводов только моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза) всасываются из кишечника во внутреннюю среду организма. Всасывание моносахаридов происходит на всем протяжении пищеварительной трубки, начиная с ротовой полости, но наибольшее количество всасывается в тонком кишечнике. Всасывание моносахаридов представляет собой активный процесс, требующий затрат энергии. Поскольку всасывание моносахаридов происходит в основном на уровне тонкого кишечника, причинами мальабсорбции углеводов являются заболевания кишечника: воспаление (энтерит), генетические дефекты энтероцитов (врожденное отсутствие ферментов). Последствиями мальабсорбции углеводов являются патологические пищеварительные (наличие углеводов в кале, углеводная диспепсия и т.д...) и метаболические (дефицит углеводов - *гипогликемия*) эффекты.

* **Нарушения превращения промежуточных углеводов в печени**

Печень играет важную роль в гомеостазе углеводов - функции *глюкостата.* Основными метаболическими процессами в печени являются:

1. поглощение глюкозы, галактозы и фруктозы из портальной крови;
2. превращение фруктозы и галактозы в глюкозу;
3. синтез гликогена из глюкозы *(гликогеногенез*);
4. расщепление запасенного гликогена (*гликогенолиз*);
5. расщепление глюкозы до пирувиновой кислоты и ацетил-КоА (*гликолиз*);
6. окисление ацетил-КоА в митохондриях до конечных продуктов (углекислого газа и воды);
7. расщепление глюкозы в пентозо-фосфатном цикле с синтезом нуклеиновых кислот и донаторов протонов (NADPH);
8. синтез углеводов из несахарных продуктов - *глюконеогенез* из пировиноградной кислоты, лактата, аминокислот;
9. Синтез жиров из углеводов - *липогенез* из ацетата.

Каждая из этих функций играет важную роль не только для печени, но и для всего организма. По этим причинам нарушения метаболизма в печени имеют общие негативные последствия для всего организма.

Метаболическая недостаточность печени имеет сложные последствия для углеводного обмена, выражающиеся в неспособности гепатоцитов осуществлять гликогеногенез, снижении толерантности к углеводам и уменьшении запасов гликогена, интенсивной мобилизации жиров из жировой ткани. Печеночная недостаточность проявляется эпизодами завышенной гипергликемии после приема пищи, связанной с гипогликемией в межпищеварительный период.

После приема углеводов углеводы, которые всосались в кишечнике, поступают в печень с портальной циркуляцией. Поврежденные гепатоциты не способны усваивать углеводы крови для синтеза гликогена, поэтому эти углеводы попадают в системную циркуляцию с развитием *системной гипергликемии*. Снижение толерантности к углеводам можно выявить с помощью функциональной пробы с перегрузкой глюкозой, которая заключается в пероральном приеме 50 г глюкозы и определении исходной гликемии после приема и в течение 2,5 часов после приема. При печеночной недостаточности наблюдается начальная гипогликемия. После приема глюкозы развивается преувеличенная гипергликемия с поздним возвращением к нормальному значению гликемии. Алиментарная гипергликемия стимулирует секрецию инсулина, который в условиях некомпетентности гепатоцитов не обеспечивает синтез и хранение гликогена в печени и не снижает гипергликемию. Преувеличенная гипергликемия может вызывать *глюкозурию*. Напротив, в промежутках между приемами пищи недостаток гликогена в печени и неспособность ее осуществлять глюконеогенез заставляют эту гипогликемию сохраняться с характерными клиническими симптомами - нервной и мышечной астенией, слабостью, тремором. Тяжелая гипогликемия вызывает реакцию со стороны нервной и эндокринной систем: возбуждение симпатической нервной системы, повышенное выделение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников, повышенное выделение глюкокортикоидов и глюкагона из эндокринной части поджелудочной железы. Эти реакции в сочетании с истощением гликогена в печени стимулируют липолиз в жировой ткани, высвобождение свободных жирных кислот в кровь и развитие *транспортной гиперлипидемии* с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Из-за неспособности печени синтезировать белки, транспортирующие липиды (апопротеины), транспортная гиперлипидемия ассоциируется с *ретенционной гиперлипидемией*. Гиперлипидемия приводит к жировой инфильтрации и дистрофии печени, которая в итоге поражает в большей степени гепатоциты - в этот момент патогенетическая цепочка замыкается - первичные нарушения печени - истощение гликогена в печени - гиперлипидемия - жировая дистрофия печени - нарушения метаболизма в печени. Наряду с этим обильная секреция глюкокортикоидов усиливает протеолиз и глюконеогенез.

Проявлениями гипергликемии, помимо повышенного уровня глюкозы в крови, являются глюкозурия и полиурия, дегидратация, гемоконцентрация, полидипсия, в конечном итоге могут развиться интерстициальный отек, интумесценция и осмотическое повреждение клеток, синтез и преувеличенное отложение жиров в жировой ткани.

* **Эндокринные заболевания**

Углеводный обмен регулируется многими гормонами, которые обладают гипогликемическим (инсулин) и гипергликемическим (глюкагон, катехоламины, глюкокортикоиды и соматотропин) действием.

Комплексные нарушения углеводного обмена развиваются при дефиците инсулина, характерном для сахарного диабета.

*Нормогликемия* - нормальная концентрация глюкозы в крови поддерживается в очень узких границах - 5,5 - 6 ммоль/л (80-120 мг/дл; 0,08-0,12%). Нормогликемия является результатом двух равновесных процессов: непрерывного потребления глюкозы клетками организма и восполнения ее дефицита путем всасывания из желудочно-кишечного тракта, мобилизации углеводов из эндогенных запасов (гликогенолиз) и путем синтеза углеводов de novo из несахарных веществ (глюконеогенез). Абсолютное или относительное преобладание одного из этих двух процессов - потребления и всасывания - влияет на уровень гликемии и способствует его отклонению от нормы.

* **Гормональный контроль уровня глюкозы в крови**

Для удовлетворения своих энергетических потребностей организм использует глюкозу, жирные кислоты и другие субстраты в качестве топлива. Хотя дыхательная и кровеносная системы совместно обеспечивают организм кислородом, необходимым для метаболизма, именно печень, совместно с эндокринной поджелудочной железой, контролирует снабжение организма топливом. Поджелудочная железа состоит из двух основных типов тканей: ацини и островков Лангерганса. Ацини выделяют пищеварительные соки в двенадцатиперстную кишку, а островки Лангерганса выделяют гормоны в кровь. Каждый островок состоит из бета-клеток, выделяющих *инсулин* и *амилин*, альфа-клеток, выделяющих *глюкагон*, и дельта-клеток, выделяющих *соматостатин*. Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, способствуя перемещению глюкозы в ткани организма. Глюкагон поддерживает уровень глюкозы в крови, увеличивая высвобождение глюкозы из печени в кровь. Соматостатин подавляет высвобождение инсулина и глюкагона. Соматостатин также снижает активность желудочно-кишечного тракта после приема пищи. Считается, что, снижая активность желудочно-кишечного тракта, соматостатин продлевает время, в течение которого пища всасывается в кровь, а ингибируя инсулин и глюкагон, он продлевает использование поглощенных питательных веществ тканями.

Ткани организма получают глюкозу из крови. У людей, не страдающих диабетом, уровень глюкозы в крови натощак жестко регулируется в пределах 80-90 мг/дл. После приема пищи уровень глюкозы в крови повышается, и в ответ на это повышение выделяется инсулин. Примерно две трети глюкозы, поступающей с пищей, выводится из крови и хранится в печени в виде гликогена. В промежутках между приемами пищи печень высвобождает глюкозу, чтобы поддерживать ее уровень в крови в пределах нормы. Глюкоза является дополнительным топливом для таких тканей, как мышцы, жировая ткань и печень, которые в основном используют для получения энергии жирные кислоты и другие топливные субстраты. Глюкоза, которая не нужна для получения энергии, хранится в виде гликогена или преобразуется в жир. Когда ткани, такие как печень и скелетные мышцы, насыщаются гликогеном, дополнительная глюкоза преобразуется в жирные кислоты, а затем откладывается в виде триглицеридов в жировых клетках.

Когда уровень глюкозы в крови падает ниже нормы, как это происходит между приемами пищи, гликоген расщепляется в результате процесса, называемого *гликогенолизом,* и высвобождается глюкоза. Гликоген, хранящийся в печени, может попасть в кровь. Хотя в скелетных мышцах есть запасы гликогена, в них отсутствует фермент *глюкозо-6-фосфатаза*, который позволяет расщепить глюкозу настолько, чтобы она прошла через клеточную мембрану и попала в кровоток, что ограничивает ее полезность для мышечной клетки. Помимо мобилизации запасов гликогена, печень синтезирует глюкозу из аминокислот, глицерина и молочной кислоты в процессе, называемом *глюконеогенез*.

Концентрация глюкозы в крови представляет собой авторегулируемый механизм баланса гликолиза-глюконеогенеза. Следует отметить, что печень, в отличие от других органов, не обладает каким-либо механизмом усиления трансмембранного транспорта глюкозы. Благодаря тому, что глюкоза свободно диффундирует в гепатоциты, ее концентрация в крови и в печеночных клетках уравновешивается. Таким образом, гепатоцит все время имеет информацию о гликемии, оперативно реагируя на ее колебания путем усиления гликогеногенеза при гипергликемии и гликогенолиза при гипогликемии. Еще одной особенностью печени является *печеночная глюкокиназа* - фермент, стимулирующий фосфорилирование глюкозы, которая диффундирует в гепатоцит, превращаясь в глюкозо-6-фосфат и в конечном итоге в гликоген. Гепатоциты очень чувствительны к концентрации глюкозы в крови. Инсулин стимулирует синтез глюкокиназы и косвенно стимулирует синтез гликогена, который из-за своей высокой молекулярной массы и полимерной структуры не может диффундировать через цитоплазматическую мембрану клеток печени и удерживается внутриклеточно - таким образом избыток глюкозы удаляется из крови и накапливается в гепатоците.

***Инсулин.*** Хотя известно, что несколько гормонов повышают уровень глюкозы в крови, инсулин - единственный гормон, который оказывает непосредственное влияние на снижение уровня глюкозы в крови. Действие инсулина тройное: (1) он способствует поглощению глюкозы клетками-мишенями и обеспечивает хранение глюкозы в виде гликогена; (2) он предотвращает расщепление жира и гликогена; (3) он подавляет глюконеогенез и увеличивает синтез белка. Инсулин способствует отложению жира, увеличивая транспорт глюкозы в жировые клетки. Он также способствует синтезу триглицеридов из глюкозы в жировых клетках и тормозит внутриклеточное расщепление накопленных триглицеридов. Инсулин также препятствует распаду белков и увеличивает их синтез, усиливая активный транспорт аминокислот в клетки организма; он также препятствует глюконеогенезу, или образованию глюкозы из новых источников, главным образом из аминокислот. При достаточном количестве глюкозы и инсулина распад белка минимален, поскольку организм способен использовать глюкозу и жирные кислоты в качестве источника топлива. Детям и подросткам инсулин необходим для нормального роста и развития. Выброс инсулина из бета-клеток поджелудочной железы регулируется уровнем глюкозы в крови: он увеличивается при повышении уровня глюкозы в крови и уменьшается при снижении уровня глюкозы. Уровень инсулина в сыворотке крови начинает повышаться через несколько минут после приема пищи, достигает пика примерно через 3-5 минут, а затем возвращается к исходному уровню в течение 2-3 часов. Инсулин, секретируемый бета-клетками, попадает в портальную циркуляцию и направляется непосредственно в печень, где используется или расщепляется примерно 50 %. Период полураспада инсулина, который быстро связывается с периферическими тканями или разрушается печенью или почками, составляет примерно 15 минут после его попадания в общую циркуляцию. Чтобы начать свое воздействие на ткани-мишени, инсулин связывается с мембранным рецептором. Значительные исследования выявили семейство транспортеров глюкозы, называемых GLUT-1, GLUT-2 и так далее. GLUT-4 является инсулиннезависимым транспортером глюкозы для скелетных мышц и жировой ткани. Он изолирован внутри мембраны этих клеток и поэтому не может функционировать как транспортер глюкозы до тех пор, пока сигнал от инсулина не заставит его переместиться из неактивного участка в клеточную мембрану, где он облегчает поступление глюкозы. ГЛЮТ-2 является основным транспортером глюкозы в бета-клетки и клетки печени. Он имеет низкое сродство к глюкозе и действует как транспортер только при относительно высоком уровне глюкозы в плазме, например, после приема пищи. ГЛЮТ-1 присутствует во всех тканях. Он не требует действия инсулина и важен для транспорта глюкозы в нервную систему.

*Амилин* - это 37-аминокислотный пептид, который секретируется вместе с инсулином из бета-клеток поджелудочной железы в ответ на глюкозу и другие стимуляторы бета-клеток. Исследования показывают, что амилин действует как нейроэндокринный гормон, оказывая ряд эффектов, дополняющих действие инсулина в регулировании постпрандиального уровня глюкозы в крови. К ним относятся подавление секреции глюкагона и замедление скорости доставки глюкозы в тонкий кишечник для всасывания.

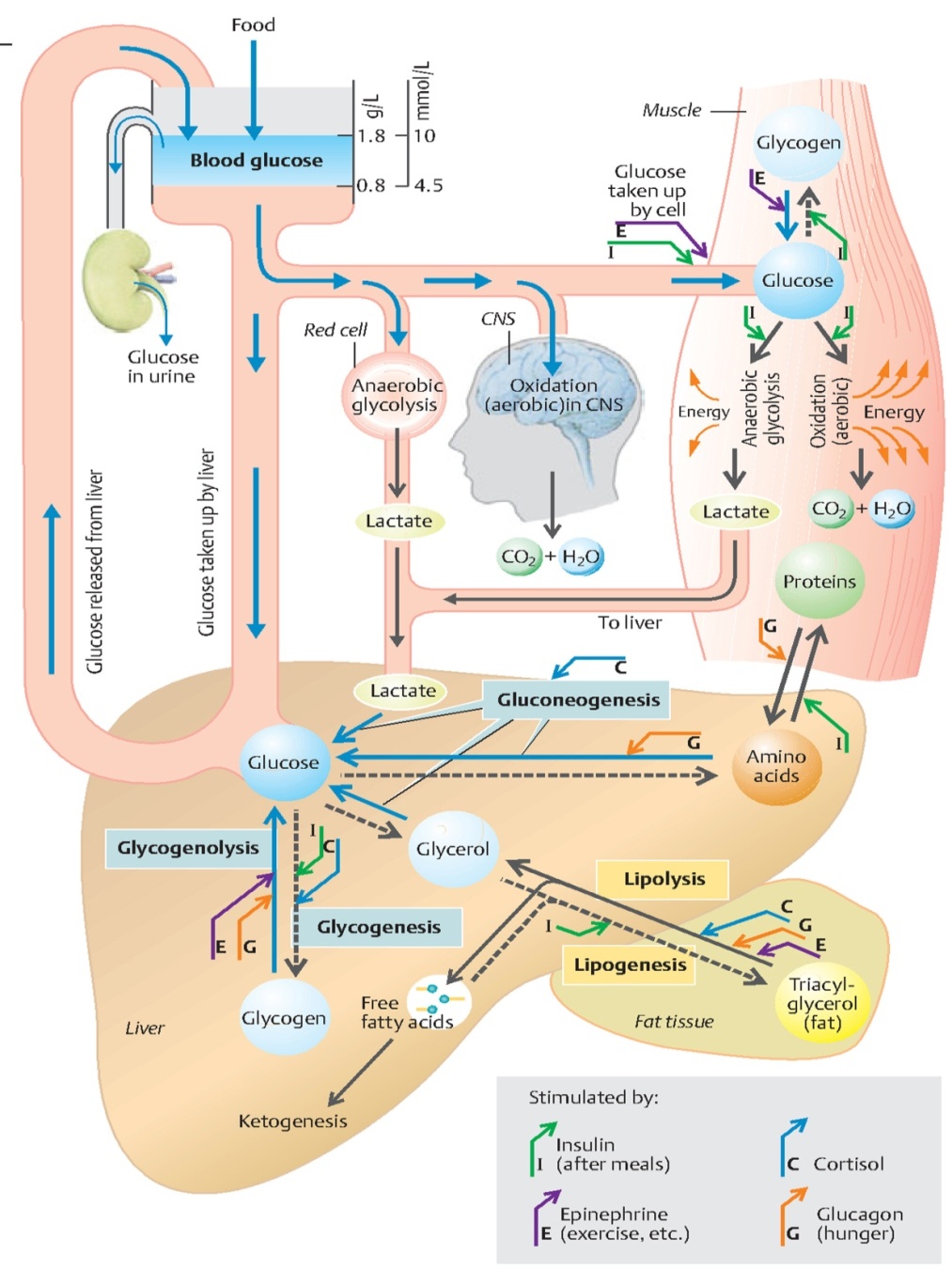
***Глюкагон****,* полипептидная молекула, вырабатываемая альфа-клетками островков Лангерганса, поддерживает уровень глюкозы в крови между приемами пищи и во время голодания. Как и инсулин, глюкагон перемещается по воротной вене в печень, где и оказывает свое основное действие. В отличие от инсулина, глюкагон вызывает повышение уровня глюкозы в крови. Наиболее сильным эффектом глюкагона является его способность запускать *гликогенолиз* или расщепление гликогена в печени как средство повышения уровня глюкозы в крови, обычно в течение нескольких минут. Глюкагон также увеличивает транспорт аминокислот в печень и стимулирует их превращение в глюкозу - процесс, называемый *глюконеогенезом*. Поскольку запасы гликогена в печени ограничены, глюконеогенез важен для поддержания уровня глюкозы в крови в течение длительного времени. Другие действия глюкагона проявляются только тогда, когда гормон присутствует в высоких концентрациях, обычно значительно превышающих те, которые обычно присутствуют в крови. При высоких концентрациях глюкагон активирует липазу жировых клеток, делая жирные кислоты доступными для использования в качестве энергии. В очень высоких концентрациях глюкагон может усиливать работу сердца, увеличивать приток крови к некоторым тканям, включая почки, усиливать секрецию желчи и подавлять секрецию желудочной кислоты. Как и в случае с инсулином, секреция глюкагона регулируется уровнем глюкозы в крови. Снижение концентрации глюкозы в крови до гипогликемического уровня вызывает немедленное повышение секреции глюкагона, а повышение концентрации глюкозы в крови до гипергликемического уровня приводит к снижению секреции глюкагона. Высокая концентрация аминокислот, как это происходит после приема белковой пищи, также может стимулировать секрецию глюкагона. Таким образом, глюкагон усиливает превращение аминокислот в глюкозу, поддерживая уровень глюкозы в организме. Уровень глюкагона также повышается во время напряженных физических упражнений, чтобы предотвратить снижение уровня глюкозы в крови.

***Глюкокортикоидные гормоны.*** Глюкокортикоидные гормоны, которые синтезируются в коре надпочечников вместе с другими кортикостероидными гормонами, имеют решающее значение для выживания в периоды голодания и голода. Они стимулируют глюконеогенез в печени, иногда вызывая 6-10-кратное увеличение печеночной продукции глюкозы. Эти гормоны также умеренно снижают потребление глюкозы тканями. У предрасположенных лиц длительное повышение уровня глюкокортикоидных гормонов может привести к гипергликемии и развитию сахарного диабета. У людей с диабетом даже преходящее повышение уровня кортизола может осложнить контроль. Существует несколько стероидных гормонов, обладающих глюкокортикоидной активностью; наиболее важным из них является *кортизол, на долю* которого приходится около 95 % всей глюкокортикоидной активности. Уровень кортизола повышается в периоды стресса, например, при инфекции, боли, травме, хирургическом вмешательстве, длительной и напряженной физической нагрузке, а также при сильном волнении. Гипогликемия - мощный стимул для секреции кортизола. Глюкокортикоиды являются антагонистами инсулина и стимулируют глюконеогенез путем активации некоторых специфических ферментов - аминотрансферазы, пируват-карбоксилазы, глюкозо-6-фосфатазы. Одновременно глюкокортикоиды стимулируют протеолиз в тканях, поставляя аминокислоты для глюконеогенеза.

***Катехоламины****.* Катехоламины, *эпинефрин* и *норадреналин,* помогают поддерживать уровень глюкозы в крови в периоды стресса. Эпинефрин подавляет выброс инсулина и способствует гликогенолизу, стимулируя превращение гликогена мышц и печени в глюкозу. Мышечный гликоген не может высвобождаться в кровь, однако мобилизация этих запасов для использования мышцами позволяет сохранить глюкозу в крови для использования другими тканями, такими как мозг и нервная система. Во время физических нагрузок и других видов стресса эпинефрин подавляет высвобождение инсулина из бета-клеток и тем самым уменьшает поступление глюкозы в мышечные клетки. Катехоламины также повышают активность липазы и тем самым увеличивают мобилизацию жирных кислот; этот процесс сохраняет глюкозу. Повышающий уровень глюкозы *в* крови эффект эпинефрина является важным гомеостатическим механизмом в периоды гипогликемии.

***Гормон роста.*** Гормон роста обладает множеством метаболических эффектов. Он увеличивает синтез белка во всех клетках организма, мобилизует жирные кислоты из жировой ткани и антагонизирует действие инсулина. Гормон роста снижает поглощение и использование глюкозы клетками, тем самым повышая уровень глюкозы в крови. Повышение уровня глюкозы в крови стимулирует дальнейшую секрецию инсулина бета-клетками. В норме секреция гормона роста подавляется инсулином и повышенным уровнем глюкозы в крови. Во время голодания, когда уровень глюкозы в крови и секреция инсулина снижаются, уровень гормона роста повышается. Физические нагрузки, такие как бег и езда на велосипеде, а также различные стрессы, включая анестезию, лихорадку и травмы, повышают уровень гормона роста. Хроническая гиперсекреция гормона роста, как это происходит при акромегалии, может привести к непереносимости глюкозы и развитию сахарного диабета. У людей, уже страдающих диабетом, умеренное повышение уровня гормона роста, возникающее в периоды стресса и роста детей, может вызвать весь спектр метаболических отклонений, связанных с нарушением регуляции, несмотря на оптимизированное лечение инсулином.

В отличие от других тканей организма, таких как печень и скелетные мышцы, которые используют для топлива жирные кислоты и другие субстраты, мозг и нервная система почти полностью полагаются на глюкозу для удовлетворения своих энергетических потребностей. Поскольку мозг не может ни синтезировать, ни хранить глюкозу дольше нескольких минут, для нормальной работы мозга требуется ее постоянное поступление из кровообращения. Тяжелая и длительная гипогликемия может вызвать смерть мозга, и даже умеренная гипогликемия может привести к значительной дисфункции мозга. Организм поддерживает систему контррегуляторных механизмов, чтобы противостоять ситуациям, вызывающим гипогликемию, и обеспечить функционирование мозга и выживание. Физиологические механизмы, предотвращающие или корректирующие гипогликемию, включают в себя действие контррегуляторных гормонов: глюкагона, катехоламинов, гормона роста и глюкокортикоидов.



**Рис. 1. Метаболизм глюкозы** (упрощенный обзор; из Despopoulos, Color Atlas of Physiology)

**Гипогликемия**

*Гипогликемия* представляет собой снижение уровня глюкозы в крови ниже 0,08% (4,4 ммоль/л).

Гипогликемия может быть результатом недостаточного поступления углеводов или интенсивного их катаболизма в организме. Причинами гипогликемии при недостаточном поступлении углеводов могут быть частичное или полное сахарное голодание, истощение эндогенных запасов гликогена при заболеваниях печени, почек, сепсисе, гипокортикозолизме, пангипопитуитаризме, преобладание гликогеногенеза над гликогенолизом при введении экзогенного инсулина. Другим важным этиологическим фактором гипогликемии является избыточная секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы (например, при опухоли инсулярного аппарата - *инсулиноме)*, которая увеличивает запасы глюкозы в виде гликогена и препятствует ее мобилизации даже в условиях гипогликемии. Частой причиной избыточного метаболизма глюкозы, приводящего к гипогликемии, является гиперфункция тканей и органов, особенно при мышечных нагрузках (масса скелетных мышц составляет 1/2 от общей массы тела).

*Компенсаторные реакции при гипогликемии* инициируются нервной системой - развитием чувства голода и специфического поведения, направленного на поглощение пищи, возбуждением симпатической нервной системы и эндокринными железами - гиперсекрецией кортикотрофина из аденогипофиза, глюкокортикоидов из коры надпочечников, катехоламинов из медуллы надпочечников, глюкагона из альфа-клеток поджелудочной железы в связи с подавлением секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Конечными результатами этих процессов являются торможение гликогеногенеза, стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза, усиление липолиза с интенсивной мобилизацией липидов из жировой ткани, и все это с целью восстановления нормогликемии и удовлетворения энергетических потребностей организма.

Гликогенолиз в печени и почках запускается при гипогликемии любого происхождения. Гликогенолиз контролируется в первую очередь внутриклеточными запасами энергии, но стратегическую позицию занимает аденилатциклаза - фермент, синтезирующий циклический АМФ. В состоянии покоя клетка имеет небольшие запасы AMPc. Возбуждение рецепторов аденилатциклазы адреналином или глюкагоном стимулирует каталитическую часть этого фермента, что приводит к высвобождению фосфорных радикалов из АТФ, их этерификации с рибозой и образованию AMPc. Конечным эффектом AMPc является активация внутриклеточных ферментов гликогенолиза. Инсулин оказывает прямо противоположное действие, снижая уровень AMPc в клетках. Таким образом, катехоламины и глюкагон усиливают гликогенолиз, а инсулин снижает его, одновременно активируя гликогеногенез.

Наряду с прямым воздействием на печеночные клетки, гипогликемия стимулирует выброс глюкагона из альфа-клеток поджелудочной железы, что также усиливает гликогенолиз. Все эти механизмы обеспечивают организм глюкозой до тех пор, пока печеночные и почечные хранилища гликогена не будут исчерпаны - примерно через 24 часа от начала углеводного голодания. С момента истощения запасов гликогена и развития критической для мозга гипогликемии в компенсаторных реакциях участвуют надпочечники с гиперсекрецией *глюкокортикоидов*, которые запускают глюконеогенез, стимулируя синтез глюконеогенетических ферментов, стимуляцию протеолиза в лимфоидных тканях, конъюнктиве и скелетных мышцах, поставляя таким образом необходимые аминокислоты для синтеза глюкозы по механизму глюконеогенеза. Итак, аминокислоты, высвобождающиеся в результате протеолиза, используются в синтезе глюкозы. Суть этой реакции заключается в поддержании нормального уровня гликемии для мозга, после того как запасы гликогена в печени были исчерпаны, путем новообразования глюкозы из несахарных продуктов - пировиноградной кислоты, глутамата и других аминокислот. У здоровых людей процессы глюконеогенеза антагонизируются инсулином. Наряду с распадом белков и использованием аминокислот для глюконеогенеза развиваются и некоторые патогенные эффекты, такие как лизис конъюнктивы, атрофия лимфоидной ткани с подавлением иммунитета, атрофия скелетных мышц.

Наряду с описанными эффектами, гипогликемия приводит к истощению запасов гликогена в печени, что усиливает липолиз в жировой ткани, связанный с повышением уровня липидов в крови - *транспортной гиперлипидемией* с липопротеинами очень высокой плотности (жирные кислоты, связанные с сериновым альбумином - ЛПВП). Гиперлипидемия вызывает сначала жировую инфильтрацию, а в конечном итоге - жировую дистрофию печени.

Гипогликемия имеет некоторые метаболические эффекты на уровне клеток. Из пластических метаболических эффектов гипогликемии можно назвать дефицит рибозо-6-фосфата (источником рибозы является глюкоза), снижение уровня АТФ в клетках. Также нарушается процесс синтеза протеогликанов.

*Механизмы образования кетоновых тел при* гипогликемии

Гипогликемия напрямую нарушает энергетический обмен в клетках, потребляющих глюкозу. Ингибирование пентозо-фосфатного шунта приводит к снижению уровня NADH и NADPH, которые являются основными донаторами протонов в процессах восстановления. Проявлением протонного дефицита является неспособность ресинтезировать жирные кислоты из ацетата с избыточным накоплением *ацетил-КоА*, что в конечном итоге конденсируется с образованием *кетоновых тел* - *кетогенезом.* Дефицит оксалоацетата (синтезируется путем декарбоксилирования пировиноградной кислоты, образующейся при гликолизе), делает невозможным участие ацетил-КоА в цикле Кребса. Это наряду с непрерывным образованием ацетата в процессах гликолиза и бета-окисления жирных кислот в печени приводит к накоплению избыточного количества ацетил-КоА, который в этих условиях дефицита глюкозы не может быть окислен в цикле Кребса, не используется в ресинтезе жирных кислот, находясь в "биохимическом тупике". В этих условиях ацетил-КоА конденсируется с образованием кетоновых тел - *бета-гидроксимасляной кислоты, ацетоацетата* и *ацетона*. Кетогенез проявляется кетонемией и кетонурией, метаболическим ацидозом.

Итак, метаболическими последствиями гипогликемии являются гликогенолиз с истощением запасов гликогена в печени, липолиз, протеолиз, глюконеогенез и кетогенез.

Влияние гипогликемии на органы различно. Наиболее чувствительными к гипогликемии являются: мозг, эритроциты, скелетные мышцы.

*Углеводный обмен в мозге* играет жизненно важную роль для этой ткани, являясь основным источником энергии. Поглощение глюкозы мозгом аналогично этому процессу в мышцах, а гексокиназа с Км = 10-6 М обеспечивает удержание глюкозы в клетках. Критический уровень гипогликемии для мозга составляет 2,7 ммоль/л или 0,05% (3,3 ммоль/л или 0,06% у мужчин и 2,2 ммоль/л или 0,04% у женщин) - ниже этой концентрации нервные клетки не способны поглощать глюкозу из крови, тормозятся все процессы энергогенеза, снижается внутриклеточный уровень АТФ, что нарушает функции клеточной мембраны, поддерживающей электрохимический градиент. Функциональная модификация нейронов проявляется снижением, наконец, полным торможением мембранного потенциала покоя, деполяризацией клетки и ареактивностью нейрона - торможением его деполяризацией. Клинические симптомы - частичное торможение центральной нервной системы (сердцебиение, тремор, слабость, апатия, беспокойство, сонливость, спутанность сознания), в конечном итоге - полное торможение (*гипогликемическая кома* - потеря сознания, торможение рефлексов и смерть через несколько минут). Патогенетическое лечение заключается в введении экзогенных углеводов - перорально или парентерально. Наряду с энергогенезом, на уровне мозга углеводы обеспечивают синтез некоторых нейромедиаторов, аминокислот, липидов и ядерных кислот. Несмотря на зависимость от глюкозы как источника энергии, при хроническом голодании мозг может утилизировать небольшое количество других энергетических веществ - кетоновых тел, глутамата, аспартата. Таким образом, прямыми последствиями гипогликемии для мозга являются гипоэнергетические повреждения клеток, которые могут привести к некрозу.

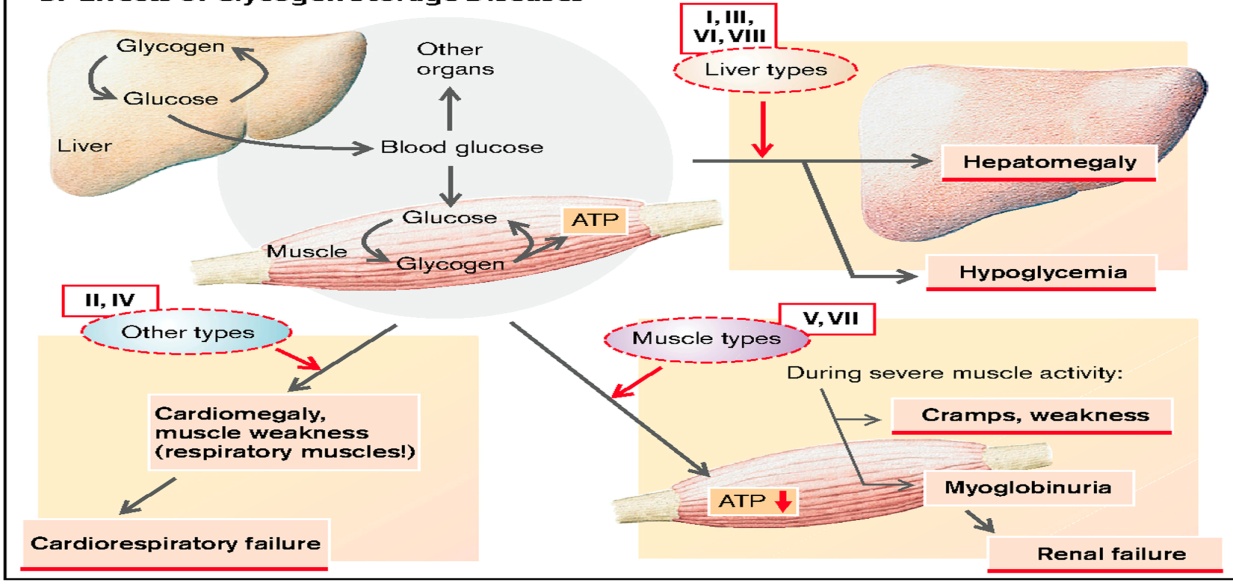
*Углеводный обмен в эритроцитах* определяется отсутствием клеточных органелл, в том числе митохондрий и реакций цикла Кребса, а также реакций дыхательной цепи. Энергогенез в эритроцитах исключительно анаэробный. Глюкоза поступает в эритроциты путем облегченной диффузии и подвергается гликолизу. Побочным продуктом гликолиза, который синтезируется в эритроцитах в больших количествах и выполняет множество функций, является *2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ).* Он выполняет буферную функцию и функцию энергетического резерва при недостатке креатинфосфата и гликогена. Кроме того, 2,3-ДФГ снижает сродство гемоглобина к O2 , что облегчает доставку кислорода к тканям.

*Углеводный обмен в мышцах* полностью ориентирован на удовлетворение собственных потребностей. Глюкоза поступает во внутриклеточное пространство исключительно путем облегченной диффузии, которой способствует инсулин. Гексокиназа миоцитов имеет Km гораздо ниже, чем Km гепатоцитов. В состоянии покоя в мышцах накапливается большое количество гликогена, который распадается при сокращении миоцита по окислительному и гликолитическому путям. Гликогенез в миоцитах - единственная анаэробная метаболическая реакция; ферменты для глюконеогенеза в мышечных клетках отсутствуют. Гликолиз - это процесс расщепления глюкозы до пировиноградной кислоты, которая в конечном итоге трансформируется с участием O2 в ацетил-КоА. При недостатке O2 происходит анаэробный гликолиз, который завершается синтезом промежуточного продукта метаболизма - *лактата*. Лактат, синтезируемый из пировиноградной кислоты, выделяется в кровь и может метаболизироваться в печени и переходить в углеводы. В полосатых мышцах активность гликолитических и митохондриальных ферментов очень высока. Почти весь пируват окисляется до ацетил-КоА, и это явление предотвращает накопление лактата в мышцах.

***Болезни хранения гликогена.*** Глюкоза хранится в мышцах и печени в виде гликогена. При его расщеплении выделяется глюкоза, которая используется на месте или поступает в другие органы. Если расщепление гликогена блокируется, возникает перегрузка гликогена и гипогликемия. Это происходит из-за дефицита ферментов (рис. 2).

Выделяют несколько типов: тип Ia (*фон Гирке;* дефицит глюкозо-6-фосфатазы); тип Ib (дефицит микросомальной глюкозо-6-фосфаттранслоказы); тип II (*Помпе*; дефицит лизосомальной "-глюкозидазы); тип III (*Форбс, Кори*; дефицит фермента дебранчера, наиболее распространенный тип); V тип (*McArdle;* дефицит мышечной фосфорилазы); VI тип (*Hers*; дефицит печеночной фосфорилазы); VIII тип (*Huijing*; дефицит печеночной фосфорилазы b-киназы). Очень редкий дефицит синтеза гликогена (тип IV; *Андерсен;* дефицит фермента разветвления) приводит к гликогенозу, поскольку аномальный тип гликогена откладывается в мозге, сердце, мышцах и печени. При типе VII (*Таури*; дефицит мышечной фосфофруктокиназы), напротив, глюкоза не может быть использована для обеспечения мышц энергией.

В зависимости от первичных последствий дефицита ферментов можно упростить классификацию, разделив гликогензависимые заболевания на *печеночные* (I, III, VI, VIII), *мышечные* (V, VII) и *прочие* (II, IV). При печеночных типах характерными признаками являются *гепатомегалия* (из-за избыточного отложения гликогена) и *гипогликемия*, а при мышечных - в основном энергетический дефицит. Физическая работа не повышает лактат плазмы и приводит к быстрой утомляемости, мышечным судорогам и болям в мышцах, а также к *миоглобинурии* (при V типе), которая может вызвать почечную недостаточность. Последствия II типа (кардиомегалия, слабость дыхательных мышц) и IV типа (печеночная недостаточность) часто заканчиваются смертью в детском возрасте.



**Рис. 2.** Болезнь **хранения гликогена**

(Из. С. Зильбернагль и Ф. Ланг; Цветной атлас патофизиологии).

**Гипергликемия**

*Гипергликемия* - представляет собой повышенный уровень глюкозы в крови более 6,6 ммоль/л или более 0,12 %. Превышение этого максимального уровня, в отличие от более низкого критического уровня, не представляет собой опасной ситуации, подобной гипогликемии. Биологическое значение завышенной гипергликемии связано с тем, что способность эпителиальных клеток почечных клубочков реабсорбировать глюкозу из первичной мочи и возвращать ее в кровоток ограничена концентрацией глюкозы в крови около 10 ммоль/л или 0,18 % (почечный порог глюкозы). Таким образом, количество глюкозы, превышающее этот уровень, остается в конечной моче (*глюкозурия*) и выводится из организма. Только в случаях с преувеличенно высоким уровнем гликемии (около 500 мг%) гипергликемия может привести к *гипергликемической некетодиабетической коме*.

В основном, патогенетическим механизмом гипергликемии является нарушение равновесия между поступлением и метаболизмом углеводов - либо повышенное поглощение глюкозы, либо пониженное ее потребление.

Повышение концентрации глюкозы в крови происходит из большего количества источников. Повышенное алиментарное поглощение вызывает *алиментарную гипергликемию*. Интенсивная мобилизация глюкозы из эндогенных запасов гликогена вызывает *транспортную гипергликемию*; это может происходить при перевозбуждении симпатической вегетативной системы (психоэмоциональный стресс, боль и т. д.), гиперсекреции катехоламинов из медуллы надпочечников (феохромоцитома) и гиперсекреции глюкагона. Гиперсекреция глюкокортикоидов (первичный и вторичный гиперкортикозолизм) приводит к гипергликемии за счет усиления катаболизма белков и усиления глюконеогенеза. Гипергликемия также может быть следствием неспособности осуществлять гликогеногенез и утилизацию глюкозы при инсулинодефиците - *сахарном диабете*. Гипергликемия при хроническом стрессе, синдроме Кушинга может рассматриваться как эффект гиперкортикозолизма. Из других факторов гипергликемии, усиливающих гликогенолиз, можно назвать адреналин, соматотропин, тироксин, которые активируют инсулиназу с гипоинсулиновым эффектом.

Снижение потребления глюкозы клетками не может служить причиной гипогликемии, поскольку метаболизм глюкозы в нервных клетках - основном потребителе глюкозы в крови - поддерживается на постоянном уровне даже в состоянии покоя, что необходимо для поддержания электрохимического градиента (потенциала покоя). Большинство случаев гипергликемии связано с неспособностью клеток использовать глюкозу в отсутствие инсулина (*сахарный диабет*). При отсутствии инсулина невозможны следующие процессы: трансмембранный транспорт глюкозы, гликогеногенез, липогенез. При недостатке инсулина при сахарном диабете глюкокортикоиды выполняют неконтролируемую глюконеогенетическую функцию, что усиливает гипергликемию.

*Компенсаторные реакции при гипергликемии*

Компенсаторные реакции при гипергликемии заключаются в усиленном запасании глюкозы, превращении ее в другие вещества, усиленном использовании и выведении из организма избытка глюкозы, и все это реализуется путем усиления гликогеногенеза, липогенеза, гликолиза и глюкозурии.

Гликогеногенез представляет собой анаболическую реакцию синтеза гликогена из глюкозы и, как любая другая анаболическая реакция, нуждается в энергии. Первым этапом гликогеногенеза является фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат при участии глюкокиназы, АТФ и инсулина. Далее глюкозо-6-фосфат превращается в глюкозо-1-фосфат, а тот - в глюкозоуридиндифосфат. Глюкозоуридиндифосфат представляет собой универсальное биохимическое соединение, коферментную форму глюкозы, очень реакционноспособную, которая взаимодействует с другими молекулами глюкозы, образуя полимеры, или взаимодействует с белками и липидами, образуя гликопротеины или гликолипиды соответственно. Глюкозоуридинфосфат при участии гликогенсинтетазы связывается с исходной молекулой гликогена, образуя цепь из сотен тысяч мономеров. Другой фермент разветвляет молекулу гликогена, связывая цепи между собой. Таким образом, синтезируется разветвленная молекула гликогена. Повышение секреции инсулина имеет и другой замечательный эффект, который выражается в усилении трансмембранного транспорта глюкозы из крови в жировые клетки, где в конечном итоге трансформируется в липиды, которые откладываются в клетках жировой ткани (липогенез).

Другая компенсаторная реакция при гипергликемии представлена снижением гликогенолиза и глюконеогенеза за счет ингибирования секреции катехоламинов, глюкагона и глюкокортикоидов. Гипосекреция и снижение уровня катехоламинов в крови тормозит гликогенолиз, а гипосекреция глюкокортикоидов уменьшает глюконеогенез. Другой навязанной реакцией, имеющей гомеостатическую особенность, является *глюкозурия*. Хотя она неблагоприятна для организма, так как увеличивает выведение некоторых питательных веществ, глюкозурия является экстренной реакцией для восстановления нормогликемии и физико-химических параметров крови (устранение гиперосмолярности крови), что может поддерживать патологические процессы (интумесценция клеток). Благодаря этим реакциям существует тенденция к возвращению гипергликемии к нормальному уровню.

Итак, последствиями стойкой гипергликемии являются: гиперсекреция инсулина, усиленный гликогеногенез с отложением глюкозы в виде гликогена, липогенез с усиленным отложением жировой ткани - ожирение и жировая инфильтрация органов и тканей.

***Гиперкетонемия и диабетический кетоацидоз***

*Кетоновые тела* (ацетон, бета-оксимасляная кислота и ацетилацетат) - распространенные продукты метаболизма, которые синтезируются в небольших количествах в процессе ацетатной конденсации (ацетат синтезируется из углеводов, жирных кислот и аминокислот). Кетоновые тела используются в цикле Кребса в качестве энергетического материала для сердечной и скелетной мускулатуры или преобразуются в жирные кислоты в печени. Гиперкетонемия представляет собой повышенную концентрацию кетоновых тел в крови в результате усиленного кетогенеза и часто встречается при сахарном диабете. Гиперкетонемия является основным метаболическим стержнем в синдроме, получившем название *диабетического кетоацидоза*.

Диабетический кетоацидоз - частое осложнение сахарного диабета. По некоторым статистическим данным, диабетический кетоацидоз встречается у детей-диабетиков в 13 случаях из 1000. Патогенез диабетического кетоацидоза определяется дефицитом инсулина и повышением соотношения глюкагон/инсулин одновременно с гиперсекрецией глюкокортикоидов. Снижение секреции инсулина, являющееся основной патогенетической петлей при сахарном диабете, делает невозможным гликогенез и липогенез, усиливает секрецию глюкагона, который стимулирует гликогенолиз и липолиз. Конечным результатом является гипергликемия, сопровождающаяся транспортной гиперлипидемией. Гипергликемия является результатом ингибирования гликолиза и снижения клиренса углеводов в крови, а гиперлипидемия - результатом ингибирования липогенеза. Одновременно с уменьшением периферического потребления глюкозы усиливается секреция глюкокортикоидов, что стимулирует протеолиз, глюконеогенез, усиливая гипергликемию. Суммарным эффектом дефицита инсулина с гиперсекрецией глюкагона и глюкокортикоидов является уменьшение запасов гликогена в печени, что также усиливает липолиз и усиливает гиперлипидемию. Гиперлипидемия приводит к усилению окисления жирных кислот и избыточной продукции *ацетил-КоА*. При недостатке окисления углеводов возникает дефицит оксалацетата, необходимого для введения ацетил-КоА в цикл Кребса, а также дефицит NADPH, необходимого для ресинтеза жирных кислот из ацетата. В таких условиях происходит повышенное образование кетоновых тел из избытка неутилизированного ацетил-КоА - *кетогенез*. Таким образом, в других отделениях кетогенез является результатом усиленной продукции ацетил-КоА в печени в сочетании со снижением периферического клиренса этих веществ (недостаток оксалацетата и NADPH). Следует отметить, что кетогенез инициируется не только дефицитом инсулина при сахарном диабете, но может развиваться и при многих других состояниях - инфекциях, инфаркте миокарда, цереброваскулярных катастрофах, травмах, беременности, эмоциональном стрессе, панкреатите.

В целом, основными проявлениями кетоацидоза являются гипергликемия, гиперосмолярность крови, осмотический диурез с полицитемической гиповолемией, электролитный дефицит, гиперкетонемия с метаболическим ацидозом. Клиническими симптомами кетоацидоза являются полиурия, тошнота, рвота, дыхание Куссмауля с запахом ацетона, тахикардия, метаболический ацидоз со снижением бикарбоната ниже 10 мэкв/л. Из других клинических симптомов можно отметить гипонатриемию ниже 120 мэкв/л, гиперкалиемию, гипергликемию более 600 мг% (0,6%), гиперлипидемию, повышение концентрации жирных кислот в крови, гиперкетонемию, кетонурию, повышение уровня амилазы, интерстициальную гиперосмию, клеточную дегидратацию, внутриклеточный алкалоз с внеклеточным ацидозом, снижение объема циркулирующей крови - гиповолемию, артериальную гипотонию и сосудистый коллапс.

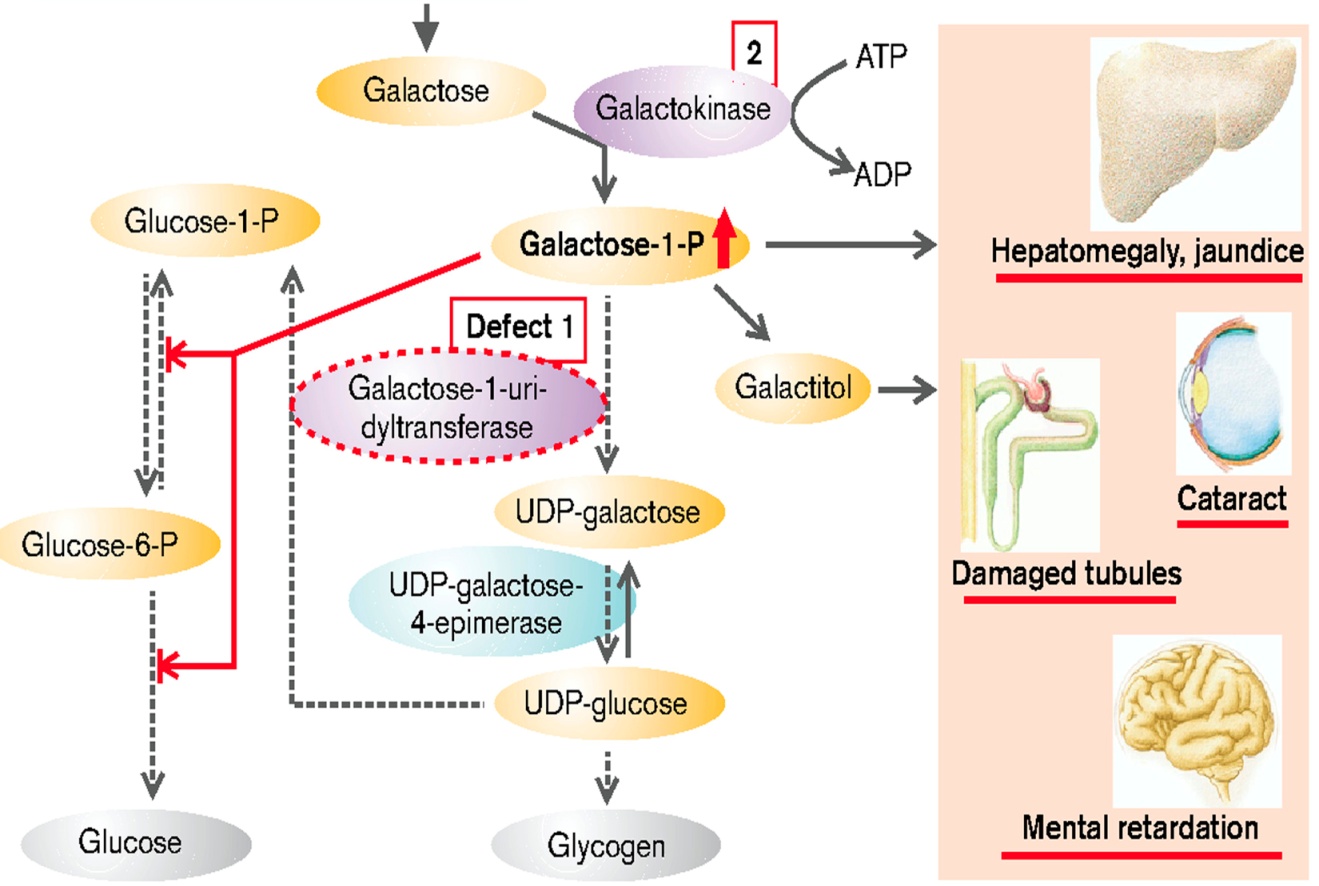
Патогенетическое лечение кетоацидоза заключается в восстановлении инсулина, коррекции объема циркулирующей крови, коррекции ацидоза и уровня электролитов крови.

*Алкогольный кетоацидоз.* В основе патогенеза алкогольного кетоацидоза лежит истощение, связанное с уменьшением объема циркулирующей крови, и прием алкоголя, что в сумме стимулирует кетогенез за счет уменьшения запасов гликогена в печени, усиления липолиза, синтеза кетоновых тел и снижения клиренса кетоновых тел в периферических тканях. Алкоголь сам по себе может индуцировать кетогенез в печени. Гиповолемия возникает в результате снижения потребления пищи и жидкости, рвоты, подавления секреции вазопрессина (прямой эффект алкоголя) и полиурии. Возбуждение вегетативной нервной системы приводит к увеличению секреции кортизола одновременно с ингибированием секреции инсулина, что усиливает липолиз с гиперлипидемией. Усиление окисления жирных кислот до ацетил-КоА в условиях дефицита оксалацетата и дефицита NADPH приводит к кетогенезу и гиперкетонемии.

*Гиперосмолярная, неацидотическая гипергликемическая кома* встречается при преувеличенной гипергликемии (350-3000 мг%; 0,35-3%), когда плазматическая гиперосмолярность превышает 460 мосм/л, но не сопровождается кетонемией. Эта разновидность комы составляет около 10-30% всех диабетических ком. В клинической картине преобладают полиурия, полидипсия, ночной диурез, тошнота, анорексия, рвота, вялость, дегидратация до 25 % общей воды. Патогенетическое лечение заключается в коррекции гипергликемии, гидро- и электролитной реконвалесценции.

**Галактоземия**

Галактоземия - это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма галактозы (рис. 3). В норме лактоза, основной углевод молока млекопитающих, расщепляется на глюкозу и галактозу в микроворсинках кишечника под действием лактазы. Затем галактоза в три этапа превращается в глюкозу. Выявлено два варианта галактоземии. При более распространенном варианте наблюдается полное отсутствие *галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы*. Редкий вариант возникает из-за дефицита *галактокиназы*. Поскольку дефицит галактокиназы приводит к более легкой форме заболевания, не связанной с умственной отсталостью, в данном обсуждении он не рассматривается. В результате отсутствия трансферазы галактоза-1-фосфат накапливается во многих местах, включая печень, селезенку, хрусталик глаза, почки, сердечную мышцу, кору головного мозга и эритроциты. Активируются альтернативные метаболические пути, что приводит к образованию *галактитола* (полиольного метаболита галактозы) и *галактоната*, окисленного побочного продукта избытка галактозы, которые также накапливаются в тканях. Долгосрочная токсичность при галактоземии по-разному приписывается этим промежуточным продуктам метаболизма.

****

**Рис. 3. Галактоземия** (по S. Silbernagl and F. Lang; Color Atlas of Pathophysiology)

Клиническая картина вариабельна, что, вероятно, отражает гетерогенность мутаций в гене галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, приводящих к галактоземии. Основная тяжесть поражения приходится на печень, глаза и мозг. Развивающаяся на ранних стадиях гепатомегалия обусловлена в основном жировыми изменениями, но со временем может развиться обширное рубцевание, напоминающее цирроз печени при злоупотреблении алкоголем. Развивается помутнение хрусталика (*катаракта*), вероятно, потому, что хрусталик поглощает воду и набухает, поскольку галактитол, вырабатываемый альтернативными путями метаболизма, накапливается и повышает его тонус. Неспецифические изменения появляются в центральной нервной системе, включая потерю нервных клеток, глиоз и отек, особенно в зубчатых ядрах мозжечка и оливарных ядрах продолговатого мозга. Аналогичные изменения могут происходить в коре головного мозга и белом веществе.

**Последствия углеводного дисгомеостаза**

Конечными последствиями гипогликемии являются гипоэнергетические повреждения клеток, преимущественно нейронов, связанные с неспособностью нейронов использовать другой энергетический субстрат, кроме глюкозы. Патологические процессы, запускаемые гипогликемией, проявляются в виде: повреждения клеток, дистрофии, некроза, атрофии, склероза. Повышенное отложение липидов в жировой ткани приводит к ожирению со всеми сопутствующими патологическими явлениями.

Патогенное действие гипергликемии определяется гиперосмолярностью крови и интерстиция, которые вызывают отек и интумесценцию клеток с осмотическим цитолизом.

Галактоземия приводит к повреждению клеток за счет инвазии органелл неиспользованной галактозой, вызывая отек, набухание клеток, гиперосмотические повреждения клеток, некроз, атрофию, склероз.

Гиперкетонемия проявляется кетоацидотической комой, патогенетическим механизмом которой является метаболический ацидоз и гиперосмолярность жидкостей организма, обусловленные гипергликемией. Гиперлипидемия является причиной жировой инфильтрации и жировой дистрофии печени, миокарда, почек, которые в конечном итоге приводят к некрозу, атрофии и склерозу.

**Дисбаланс белкового обмена**

**** Белки необходимы для роста и поддержания тканей организма, образования ферментов и антител, баланса жидкости и электролитов, а также для транспортировки питательных веществ. Примерно три четверти твердых веществ организма составляют белки. Белки необходимы для формирования всех структур организма, включая гены, ферменты, сократительные структуры в мышцах, матрикс костей и гемоглобин эритроцитов. Аминокислоты - это строительные блоки белков. Потребности организма в белках удовлетворяются за счет потребления животных и растительных белков. Помимо общего количества потребляемых белков, большое значение имеет состав аминокислот в этих белках, а также соотношение аминокислот. По возможности взаимного превращения аминокислот аминокислоты делятся на *незаменимые* (аминокислоты, которые не могут синтезироваться в организме и должны поступать с пищей) и *незаменимые* (аминокислоты, которые могут быть получены в организме путем превращения других аминокислот). К незаменимым аминокислотам относятся: аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. К незаменимым аминокислотам относятся: аланин, аспартат, аспарагин, цистеин, глутамат, глутаминовая кислота, глицин, пролин, серин и тирозин. Продукты, в которых эти незаменимые аминокислоты содержатся в достаточном количестве, - это молоко, яйца, мясо, рыба и птица. Сушеный горох и фасоль, орехи, семечки и зерновые содержат все незаменимые аминокислоты, но в менее достаточных пропорциях. Эти белки необходимо соединять друг с другом или с полноценными белками, чтобы удовлетворить потребности в аминокислотах для синтеза белка. Каждая аминокислота имеет кислотную группу (COOH) и аминогруппу. В отличие от глюкозы и жирных кислот, запасы избыточных аминокислот в организме ограничены. Большая часть накопленных аминокислот содержится в белках организма. Аминокислоты, превышающие количество, необходимое для синтеза белка, преобразуются в жирные кислоты, кетоны или глюкозу и хранятся или используются в качестве метаболического топлива. Поскольку жирные кислоты не могут быть преобразованы в глюкозу, организм должен расщеплять белки и использовать аминокислоты для получения глюкозы в периоды, когда метаболические потребности превышают потребление пищи. В печени есть ферменты и механизмы, необходимые для дезаминирования и преобразования аминогрупп аминокислот в мочевину. Распад или деградация белков и аминокислот происходит в основном в печени, которая также является местом глюконеогенеза. Основная роль белков в организме - преимущественно пластическая, энергетическая роль ограничена (только 10 % энергетических потребностей организма обеспечивается белковыми веществами). Использование белка в энергетической роли зависит от общей калорийности пищевого рациона - при снижении калорийности рациона увеличивается количество катаболически расщепляемых белков для высвобождения энергии.

**Переваривание и усвоение белка**

Переваривание белков начинается в желудке. HCl в желудке денатурирует белки и превращает три секретируемых пепсиногена в восемь различных *пепсинов*. При рН 2-5 эти эндопептидазы расщепляют белки в местах, где молекулы тирозина или фенилаланина включены в пептидную цепь. Пепсины становятся неактивными в тонком кишечнике (pH 7-8). Панкреатический сок также содержит проферменты других пептидаз, которые активируются в двенадцатиперстной кишке. Эндопептидазы *трипсин, химотрипсин* и *эластаза* гидролизуют белковые молекулы до короткоцепочечных пептидов. *Карбоксипептидазы А* и *В* (из поджелудочной железы), а также *дипептидазы* и *аминопептидазы* (ферменты щеточной каймы) действуют на белки в конце пептидной цепи, расщепляя их на трипептиды, дипептиды и (в основном) отдельные аминокислоты. Эти продукты расщепления всасываются в двенадцатиперстной и тощей кишке. *Аминокислоты (АК*) транспортируются рядом специфических переносчиков, аналогичных тем, что имеются в почках. Нейтральные (без чистого заряда) и анионные ("кислые") L-аминокислоты транспортируются с помощью Na+ симпортеров (вторичный активный транспорт) из просвета кишечника в клетки слизистой оболочки, откуда они пассивно диффундируют с переносчиками в кровь. Катионные ("основные") L-аминокислоты, такие как L-аргинин+ , L-лизин+ и L-орнитин+ , частично попадают в энтероциты с помощью Na+ независимых механизмов, поскольку мембранный потенциал является движущей силой для их поглощения. Анионные аминокислоты, такие как L-глутамат и L-аспартат, которые по большей части расщепляются в клетках слизистой оболочки, также имеют свои собственные (Na+ и K+ зависимые) системы переноса. Нейтральные аминокислоты используют несколько различных транспортеров. Нарушения всасывания АА могут быть врожденными и затрагивать различные группы аминокислот. Эти нарушения часто связаны с дефектами почечной канальцевой реабсорбции (почечная аминоацидурия, например, цистинурия). Дипептиды и трипептиды могут всасываться в виде интактных молекул с помощью симпортного переносчика. Переносчик движется под действием градиента H+ , который, в свою очередь, создается секрецией H+ (третичный активный H+ -пептидный симпорт). Аминокислоты обычно гораздо быстрее всасываются в виде дипептидов и трипептидов, чем в виде свободных аминокислот. Попадая в клетки, пептиды гидролизуются до свободных аминокислот.

Помимо липидов и углеводов, которые могут заменять друг друга, структурный гомеостаз организма нуждается в строгом соотношении потребления и выведения белков - *белковом балансе*. В организме происходит постоянный динамический процесс распада и ресинтеза белков из собственных структур. По этой причине структуры организма следует рассматривать как динамическое равновесие, а не как стационарное состояние. Так, период полураспада белков организма (период, в течение которого происходит обновление ½ общей массы белка) равен 3 неделям. Это означает, что ежедневно из структур организма расщепляется и вновь синтезируется 500 г белков.

В отличие от углеводов и жиров, которые состоят из водорода, углерода и кислорода, белки содержат 16 % азота, поэтому выделение азота является показателем потребления белка. Если количество азота, принятого с белками, эквивалентно количеству азота, выведенного из организма, то говорят, что человек находится в *азотном балансе*. Человек находится в *положительном азотном балансе*, когда количество азота, потребляемого с белком, превышает количество выделяемого. Это происходит во время роста, беременности, заживления после операции или травмы. *Отрицательный азотистый баланс* часто возникает при лихорадке, болезни, инфекции, травме, хронических заболеваниях или ожогах, когда азота выделяется больше, чем потребляется. Он представляет собой состояние распада тканей.

Суточное необходимое потребление белка для взрослых составляет 0,7 г/кг/24 ч, для детей - 2 г/кг, а для беременных и кормящих грудью женщин избыток белка составляет 20 % в сутки. Как уже было сказано выше, помимо общего количества поступающего в организм белка, большую роль играет и его аминокислотный состав, а точнее наличие незаменимых аминокислот в количестве, достаточном для синтеза собственных белков. С этой точки зрения наиболее качественными являются белки животного происхождения, растительные белки имеют некоторые недостатки (так, в кукурузе не хватает лизина и триптофана, а в фасоли - метионина, но сочетание этих двух продуктов содержит весь спектр аминокислот). Диеты с недостаточным содержанием белка могут привести к *квашиоркору*. При нехватке калорий и белка возникает *белково-калорийное недоедание*.

**Общая этиология дисбаланса белкового обмена**

* **Доступность и потребление белка**

*Чрезмерное потребление белка* вызывает только диспепсические явления: относительный дефицит пищеварительных ферментов с неполным перевариванием белка. Сохранение белков в каловых массах, которые транспортируются в толстую кишку, приводит к обильному росту микрофлоры и усилению гниения в кишечнике. Результатом усиленного гниения является выделение газов (аммиака, метана, сероводорода), которые вызывают кишечный метеоризм. Образование нелетучих веществ (фенола, крезола, индола, скатола, путресцина, кадаверина) приводит к желудочно-кишечной аутоинтоксикации. Комплекс явлений, вызванных избыточным потреблением белков, называют *протеиновой диспепсией* или *гнилостной диспепсией*.

* **Нарушения переваривания белков. Недостаточное пищеварение.**

Физиологически переваривание белков заключается в последовательном их расщеплении при прохождении через пищеварительную трубку и последовательном воздействии на них различных пищеварительных ферментов (см. выше). Причинами неправильного переваривания могут быть заболевания желудка, поджелудочной железы и кишечника.

* **Нарушения всасывания аминокислот. Белковая мальабсорбция.**

Основными причинами мальабсорбции являются, во-первых, белковое недопереваривание - белки не расщепляются до аминокислот. Невсасывание аминокислот находится в прямой зависимости от патологических процессов в слизистой оболочке кишечника - воспаления, атрофии и дистрофии. Поскольку конечный этап переваривания ди- и трипептидов происходит внутриклеточно, в энтероцитах, и сопряжен с процессом всасывания, эти два явления - мальдигестия и мальабсорбция - развиваются вместе.

Другим проявлением мальабсорбции является проникновение молекул белка или полипептидов во внутренние среды организма. Поскольку эти вещества обладают свойствами гетерогенных антигенов, а значит, имеют видовую и индивидуальную специфичность, их всасывание во внутренние среды организма и контакт с иммунной системой вызывают аллергические реакции - *алиментарную аллергию*.

* **Нарушения функций печени - печеночная недостаточность**

В организме печень выполняет функции *протеиностата (аминостата)*, участвуя в анаболических и катаболических белковых реакциях.

Белковый анаболизм, осуществляемый печенью, представлен в основном синтезом белков (белки для печени и белки на "экспорт", предназначенные для других органов), синтезом липопротеинов, синтезом белков свертывающей системы крови, синтезом мочевины из аммиака, синтезом мочевой кислоты, трансаминированием аминокислот. Синтез мочевины из аммиака представляет собой реакцию детоксикации и выведения аммиака из организма. Печень синтезирует собственные белки, специфичные для гепатоцитов, необходимые для их восстановления и регенерации. Также она синтезирует плазматические белки (альбумины, глобулины, кроме гамма-фракции, липопротеины, церулоплазмин, пропердин, псевдохолинэстеразу и др.) Катаболизм белков в печени представлен: протеолизом, деаминированием и декарбоксилированием аминокислот. Протеолиз является очень важной реакцией для осуществления глюконеогенеза - синтеза глюкозы из аминокислот. В процессе декарбоксилирования происходит синтез биогенных аминов (из триптофана - *триптамина*, из гистидина - *гистамина,* из тирозина - *тирамина*, из диоксифенилаланина - ДОФА - *дофамина*, из глутамата - *гамма-аминомасляной кислоты* и др...).

При печеночной недостаточности, развивающейся в результате первичных патологических процессов в печени (гепатиты, гепатозы, циррозы), нарушаются все обменные процессы белков. В результате возникают следующие клинические синдромы*: гипопротеинемия* (гипоальбуминемия с относительным преобладанием гамма-глобулинов), гипокоагуляция крови, дефицит липопротеинов и фосфолипидов, снижение уровня псевдохолинэстеразы и церулоплазмина, гипераминоацидемия, аминоацидурия, отрицательный азотистый баланс, аммонемия.

* **Эндокринные нарушения**

Наиболее важные последствия нарушения белкового обмена имеет нарушение секреции: соматотропина, половых гормонов, глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы.

* **Повышенное выведение белка из организма** с патологическими последствиями характерно для нефропатии с протеинурией, энтеритов, гнойных процессов.

**Протеиновый дисгомеостаз. Диспротеинемия. Гипопротеинемия.**

В норме в крови могут присутствовать следующие белковые вещества или их производные: альбумины, альфа-1, альфа-2, бета и гамма глобулины, белки гемокоагулянтной системы (протромбин, фибриноген и др.), белки неспецифической резистентности (белки системы комплимента, пропердин), белки антиоксидантной системы (церулоплазмин), белки в составе липопротеинов (апопротеины), аминокислоты, полипептиды, креатинин, мочевина, мочевая кислота.

*Нормопротеинемия*. Общее количество белков в крови составляет около 75 г/л. Нарушения белкового гомеостаза крови могут быть как количественными, так и качественными с изменениями белкового спектра в плазме крови.

*Гипопротеинемия* представляет собой снижение общего количества белка в крови ниже 70 г/л.

Причинами гипопротеинемии являются: недостаточное поступление экзогенного белка, неабсорбция и неправильное переваривание белков в желудочно-кишечном тракте, нарушения в процессе синтеза белка, усиление катаболизма белка, чрезмерная потеря белков.

Недостаточное потребление белков приводит к развитию *отрицательного азотистого баланса -* состояния, при котором физиологическое использование эндогенного азота (белков) (физиологический распад структур, репаративные и регенеративные процессы) не восстанавливается адекватным потреблением азота. Такие же последствия имеют неправильное переваривание и мальабсорбция белков.

Снижение синтеза собственных белков при нормальном поступлении белков, а также их адекватном переваривании и всасывании может развиться при нарушении протеосинтетической функции печени. Печень синтезирует практически все белки плазмы крови (за исключением иммуноглобулинов, которые синтезируются плазматическими клетками, происходящими из В-лимфоцитов). При снижении белковосинтетической функции печени наблюдается преимущественно пониженный уровень альбуминов в крови (*гипоальбуминемия*) одновременно с повышенным уровнем глобулинов, что проявляется сниженным соотношением альбумины/глобулины - менее 1,5. При повышенном количестве макромолекулярных белков в крови снижается их стабильность в растворах, что имеет диагностическое значение и может быть выявлено с помощью печеночных белковых седиментационных зондов, точнее, более легкой седиментации под влиянием алкоголя, тимола. Дефицит белков свертывания крови (протромбина, фибриногена) вызывает *геморрагический синдром*.

Массивная потеря плазматических белков может наблюдаться при ожогах, связанных с плазморрагией, упорной диареей, но наиболее часто гипопротеинемия встречается при нефротическом синдроме. Нефротический синдром характеризуется дистрофией почечных клубочков и их неспособностью реабсорбировать в кровь белки из первичной мочи (гломерулярного фильтрата). Поскольку физиологически через гломерулярные капилляры фильтруются преимущественно альбумины с низкой молекулярной массой, именно эти белки в основном теряются, и клиническим следствием этого является *гипоальбуминемия*. Их низкая молекулярная масса и соответственно высокая плотность белковых частиц в крови объясняют, почему эти белки обеспечивают онкотическое давление крови. Именно поэтому гипоальбуминемия вызывает гипоонхию, полиурию и экстравазацию жидкости из сосудов в интерстициальное пространство (отек) и в серозные полости организма (гидропсия).

Гипопротеинемия любой этиологии имеет общие клинические проявления. Так, гипоальбуминемия приводит к гипоонхии, полиурии, отекам, дегидратации и гидропсии. Дефицит белков со специфическими функциями - например, белка свертывания крови, церулоплазмина, белков системы комплемента - вызывает соответственно снижение свертываемости крови, уменьшение антиоксидантных способностей и снижение неспецифического иммунитета организма.

*Гипераминоацидемия.* Снижение способности печени осуществлять трансаминирование аминокислот делает невозможным синтез неэссенциальных аминокислот, в результате чего даже эти аминокислоты становятся эссенциальными и останавливают синтез белка. Неиспользуемые для синтеза белка аминокислоты накапливаются в крови (*гипераминоацидемия*), выводятся с мочой (*аминоацидурия*) и в итоге приводят к развитию отрицательного азотистого баланса.

*Гипераммониемия.* Снижение детоксикационной функции печени нарушает превращение аммиака в мочевину и приводит к *гипераммониемии* - важному патогенетическому компоненту печеночной комы. При печеночной коме наблюдается тенденция к ощелачиванию крови - метаболический алкалоз. Параллельно аммониемия возбуждает дыхательный центр, вызывая одышку, которая проявляется глубоким и редким дыханием (дыхание Куссмауля), гипервентиляцией легких, избыточной элиминацией СО2 и, как следствие, развитием респираторного алкалоза. Следует отметить, что высокое накопление кетоновых тел, также характерное для печеночной недостаточности, может вызвать метаболический ацидоз.

Снижение детоксикационной функции печени приводит к аутоинтоксикации желудочно-кишечного тракта токсичными продуктами метаболизма, синтезируемыми микрофлорой кишечника в процессе гниения.

Последствиями нарушения белкового обмена являются: клеточные патологические процессы - дистрофия, некроз, гипорегенерация, склероз и патологические интегральные процессы - снижение свертываемости крови, иммунодефицит, гипореактивность.

**БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (БЭН)**

Тяжелый ПЭМ - серьезное, часто смертельно опасное заболевание, поражающее детей. Оно распространено в странах с низким уровнем дохода, где им могут страдать до 25 % детей и где оно является одним из основных факторов высокой смертности среди детей младше 5 лет. Снижение потребления пищи может также происходить из-за резкого роста цен, как это наблюдалось в первой половине 2008 года. В развитых странах ПЭМ встречается у пожилых и ослабленных пациентов в домах престарелых и больницах.

*Недоедание* определяется по *индексу массы тела* (ИМТ, вес в килограммах, деленный на рост в метрах в квадрате). Индекс массы тела менее 16 кг/м2 считается недостаточным питанием (нормальный диапазон от 18,5 до 25 кг/м2 ). В более практическом смысле ребенок, чей вес составляет менее 80 % от нормы (указанной в стандартных таблицах), считается недоедающим. Однако потеря веса может быть замаскирована генерализованным отеком, о чем речь пойдет ниже. Другими полезными параметрами являются оценка жировых запасов (толщина кожных складок), мышечной массы (уменьшение окружности средней части плеча) и белков сыворотки крови (измерение альбумина и трансферрина позволяет оценить достаточность висцерального белкового компонента).

**Маразм и квашиоркор**

У недоедающих детей ПЭМ проявляется в виде целого ряда клинических синдромов, каждый из которых характеризуется недостаточным потреблением белка и калорий для удовлетворения потребностей организма. Два конца спектра синдромов ПЭМ известны как *маразм* и *квашиоркор*. С функциональной точки зрения в организме существуют два дифференциально регулируемых белковых компартмента: *соматический*, представленный белками скелетных мышц, и *висцеральный*, представленный запасами белка в висцеральных органах, прежде всего в печени. Как мы увидим, соматический компартмент сильнее страдает при маразме, а висцеральный компартмент сильнее истощается при квашиоркоре.

Считается, что у ребенка маразм, когда вес снижается до 60% от нормы для пола, роста и возраста. У ребенка, страдающего маразмом, наблюдается задержка роста и потеря мышечной массы, что является следствием катаболизма и истощения соматического белкового компартмента. По-видимому, это адаптивная реакция, обеспечивающая организм аминокислотами в качестве источника энергии. Висцеральный белковый компартмент, который, предположительно, является более ценным и критическим для выживания, истощается лишь незначительно, и поэтому уровень альбумина в сыворотке крови либо нормален, либо снижен незначительно. Помимо мышечных белков, подкожный жир также мобилизуется и используется в качестве топлива. Выработка лептина низкая, что может стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось к выработке высокого уровня кортизола, способствующего липолизу. При такой потере мышечной массы и подкожного жира конечности истощены; для сравнения, голова кажется слишком большой для тела. Присутствуют анемия и проявления множественного дефицита витаминов, а также признаки иммунодефицита, особенно Т-клеточно-опосредованного иммунитета. Поэтому обычно присутствуют сопутствующие инфекции, которые предъявляют дополнительные требования к питанию. К сожалению, изображения детей, умерших или близких к смерти от маразма, стали почти обычным явлением в телевизионных и газетных репортажах о голоде и катастрофах в различных регионах мира.

*Квашиоркор* возникает, когда белковое голодание относительно больше, чем сокращение общего количества калорий. Это наиболее распространенная форма ПЭМ, наблюдаемая у африканских детей, которых слишком рано отлучили от груди и впоследствии кормили почти исключительно углеводной пищей (название "квашиоркор" происходит из языка ганского племени гана и описывает болезнь младенца, вызванную появлением другого ребенка). Распространенность квашиоркора также высока в бедных странах Юго-Восточной Азии. Менее тяжелые формы могут встречаться во всем мире у людей с хроническими диарейными состояниями, при которых белок не всасывается, или у людей с хронической потерей белка из-за таких состояний, как белково-потерянные энтеропатии, нефротический синдром или после обширных ожогов. В США были зарегистрированы случаи квашиоркора, вызванного "причудливыми" диетами или заменой молока напитками на основе риса.

При квашиоркоре выраженное белковое голодание связано с тяжелой потерей висцерального белкового компартмента, а возникающая *гипоальбуминемия* приводит к генерализованным или зависимым отекам. Потеря веса у таких пациентов маскируется повышенной задержкой жидкости. В отличие от маразма, здесь наблюдается относительное сбережение подкожного жира и мышечной массы. У детей с квашиоркором наблюдаются характерные поражения кожи с чередованием зон гиперпигментации, десквамации и гипопигментации, что создает впечатление "шелушащейся краски". Изменения волос включают общую потерю цвета или чередование полос бледных и более темных волос. Другие признаки, отличающие квашиоркор от маразма, включают увеличенную печень с жировой прослойкой (в результате снижения синтеза белка-носителя липопротеинов), а также развитие апатии, вялости и потерю аппетита. Вероятен дефицит витаминов, а также дефекты иммунитета и вторичные инфекции.

Как уже говорилось, маразм и квашиоркор - это два конца спектра, и между этими состояниями существует значительное дублирование.

*Вторичный ПЭМ* часто развивается у хронически больных, пожилых и прикованных к постели пациентов. Для оценки пищевого статуса пожилых людей часто используется 18-пунктовый опросник, известный как Mininutritional Assessment (MNA). По оценкам, более 50 % пожилых людей в домах престарелых в Соединенных Штатах страдают от недоедания. Потеря веса более чем на 5 %, связанная с ПЭМ, увеличивает риск смертности пациентов домов престарелых почти в пять раз. У прикованных к постели или госпитализированных недоедающих пациентов повышается риск инфекции, сепсиса, ухудшения заживления ран и смерти после операции.

**Кахексия**

ПЭМ - распространенное осложнение у пациентов со СПИДом или поздними стадиями рака, и в этих случаях оно известно как *кахексия*. Кахексия встречается примерно у 50 % онкологических больных, чаще всего у людей с раком желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и легких, и является причиной около 30 % смертей от рака. Это крайне изнурительное состояние, характеризующееся резкой потерей веса, усталостью, атрофией мышц, анемией, анорексией и отеками. Смертность обычно является следствием атрофии диафрагмы и других дыхательных мышц. Точные причины кахексии неизвестны, но ясно, что ее развитию способствуют агенты, выделяемые опухолями, и реакции хозяина. К кахексическим агентам, вырабатываемым опухолями, относятся:

**- PIF *(****фактор, вызывающий протеолиз*) - гликозилированный полипептид, выделяемый с мочой худеющих пациентов с раком поджелудочной железы, молочной железы, толстой кишки и другими видами рака.

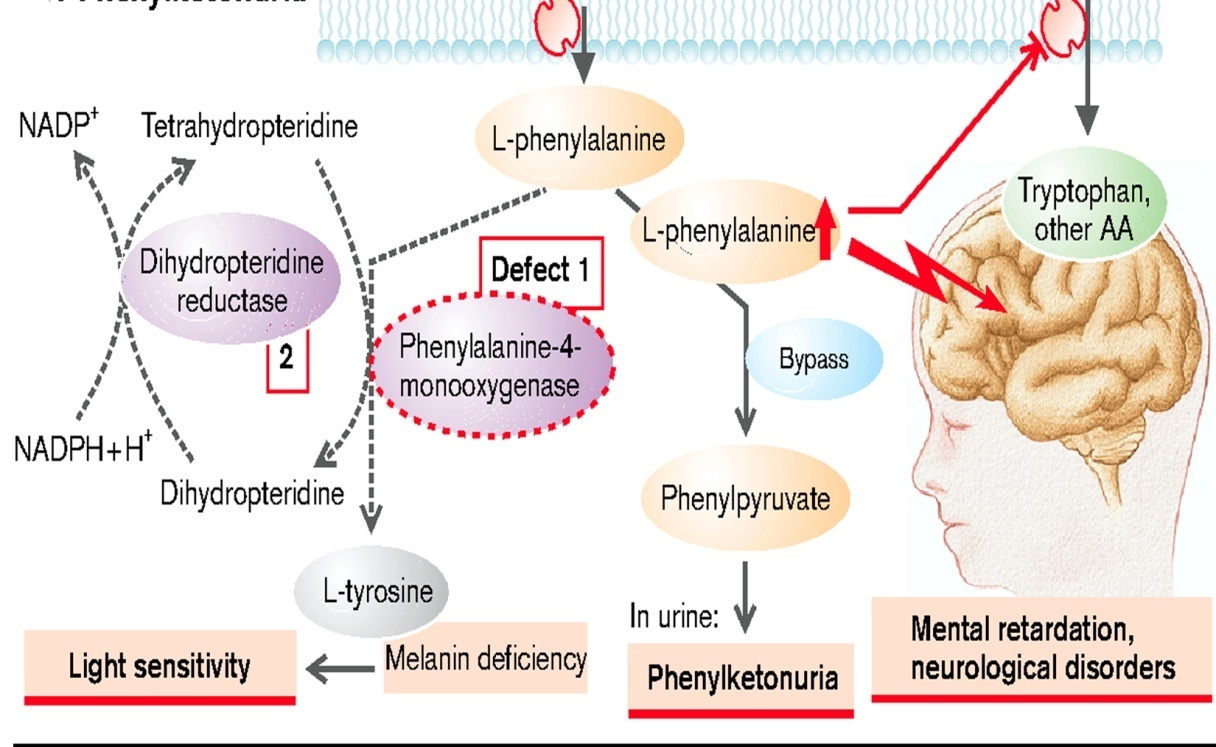
**- LMF** (*липид-мобилизующий фактор*), который увеличивает окисление жирных кислот, и провоспалительные цитокины, такие как TNF (первоначально известный как *кахетин*), интерлейкин-2 (IL-2) и IL-6. TNF и IL-6 вызывают острофазовый ответ организма, повышая секрецию С-реактивного белка и фибриногена, а также снижая концентрацию альбумина в плазме.

Фактор, вызывающий протеолиз (PIF), и провоспалительные цитокины вызывают разрушение скелетных мышц через NFκB-индуцированную активацию (*ядерный фактор каппа-бета*) убиквитинового протеасомного пути, что приводит к деградации тяжелой цепи миозина. Более поздние данные также указывают на то, что изменения в миофибриллярной мембране скелетных мышц с потерей *дистрофина,* вызванные изменениями в дистрофин-гликопротеиновом комплексе, способствуют атрофии мышц по механизму, сходному с тем, который имеет место при некоторых мышечных дистрофиях.

**Фенилкетонурия** (ФКУ)

ПКУ характеризуется нарушениями метаболизма фенилаланина, приводящими к *гиперфенилаланинемии* (рис. 4). ПКУ является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в подавляющем большинстве случаев ПКУ обусловлено дефицитом фермента *фенилаланингидроксилазы* (ФАГ). Младенцы с мутациями, приводящими к отсутствию активности ФАГ, имеют классические признаки ПКУ, в то время как дети с остаточной активностью до 6% имеют более легкую форму заболевания. Более того, некоторые мутации приводят лишь к умеренному повышению уровня фенилаланина в крови без сопутствующих неврологических повреждений. Это последнее состояние называют *доброкачественной гиперфенилаланинемией.* Измерение уровня фенилаланина в сыворотке крови позволяет отличить доброкачественную гиперфенилаланинемию от классического ПКУ. При ПКУ его концентрация обычно превышает 600 мкМ (нормальная концентрация фенилаланина, напротив, составляет менее 120 мкМ).

Биохимическая аномалия при ПКУ заключается в неспособности превращать фенилаланин в тирозин. У нормальных детей менее 50 % потребляемого с пищей фенилаланина необходимо для синтеза белка. Остальная часть необратимо преобразуется в тирозин с помощью ФАГ в печени в рамках сложного метаболического пути.



**Рис. 4. Механизмы фенилкетонурии** (по S. Silbernagl and F. Lang; Color Atlas of Pathophysiology)

У людей с "классическим" ПКУ наблюдается тяжелый дефицит ФАГ, что приводит к *гиперфенилаланинемии* и ее патологическим последствиям. При блоке метаболизма фенилаланина из-за недостатка PAH в работу вступают мелкие шунтирующие пути, дающие *фенилпировиноградную кислоту, фенилмолочную кислоту, фенилуксусную кислоту* и о-гидроксифенилуксусную *кислоту*, которые при PKU выделяются с мочой в больших количествах. Некоторые из этих аномальных метаболитов выделяются с потом, а фенилуксусная кислота, в частности, придает пораженным младенцам сильный затхлый или мускусный запах. Считается, что избыток фенилаланина или его метаболитов способствует повреждению мозга при ПКУ. Пораженные дети при рождении нормальны, но в течение нескольких недель у них повышается уровень фенилаланина в плазме крови, что определенным образом нарушает развитие мозга. Обычно к 6 месяцам жизни становится очевидной тяжелая умственная отсталость. Около трети таких детей никогда не смогут ходить, а две трети не смогут говорить. Судороги, другие неврологические аномалии, снижение пигментации волос и кожи, экзема часто сопровождают умственную отсталость у детей, не получающих лечения. Гиперфенилаланинемии и обусловленной ею умственной отсталости можно избежать, ограничив потребление фенилаланина в раннем возрасте. Поэтому для выявления ФКУ в ближайшем постнатальном периоде регулярно используется несколько скрининговых процедур.

**Дисбаланс липидного обмена**

В рационе среднестатистического американца около 33 % калорий содержится в виде жиров. В отличие от глюкозы, которая дает всего 4 ккал/г, каждый грамм жира дает 9 ккал/г. Еще от 30 до 50 % углеводов, потребляемых с пищей, преобразуются в триглицериды для хранения. Триглицерид содержит три жирные кислоты, соединенные молекулой глицерина. Жирные кислоты и триглицериды могут поступать из пищевых источников, синтезироваться в организме или мобилизоваться из жировых депо. Избыток углеводов преобразуется в триглицериды и транспортируется в жировые клетки для хранения. Один грамм безводного (не содержащего воды) жира хранит в себе в шесть раз больше энергии, чем один гидратированный грамм гликогена. Одна из причин наибольшей потери веса в начале голодания или программы похудения заключается в том, что именно в это время организм использует свои водосодержащие запасы гликогена. Позже, когда организм начинает использовать энергию, запасенную в виде триглицеридов, потери воды уменьшаются, и потеря веса становится платообразной. Мобилизация жирных кислот для использования в производстве энергии облегчается действием *липаз* (ферментов), которые расщепляют триглицериды на три жирные кислоты и молекулу глицерина. Активация липаз и последующая мобилизация жирных кислот стимулируется эпинефрином, глюкокортикоидными гормонами, гормонами роста и глюкагоном. После расщепления триглицеридов содержащиеся в них жирные кислоты и глицерин попадают в кровь и направляются в печень, где выводятся из крови и используются в качестве источника энергии или преобразуются в кетоны. Для эффективного сжигания жирных кислот необходим баланс между углеводным и жировым обменом. Соотношение использования жирных кислот и углеводов изменяется в ситуациях, благоприятствующих расщеплению жиров, например при сахарном диабете и голодании. В таких ситуациях печень вырабатывает больше кетонов, чем может использовать; их избыток попадает в кровь. Кетоны могут быть важным источником энергии, поскольку даже мозг приспосабливается к использованию кетонов во время длительного голодания. Однако проблема возникает, когда расщепление жира ускоряется и производство кетонов превышает их использование тканями. Поскольку кетоны - это органические кислоты, при их избыточном количестве возникает *кетоацидоз*.

Диетические жиры состоят в основном из триглицеридов (смесь жирных кислот и глицерина). Жирные кислоты бывают насыщенными (без двойных связей), мононенасыщенными (одна двойная связь) или полиненасыщенными (две или более двойных связей). Насыщенные жирные кислоты повышают уровень холестерина в крови, в то время как мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры снижают уровень холестерина. Насыщенные жиры обычно поступают из животных источников и остаются твердыми при комнатной температуре. За исключением кокосового и пальмового масел (которые являются насыщенными), ненасыщенные жиры содержатся в растительных маслах и обычно жидкие при комнатной температуре. Диетические жиры обеспечивают организм энергией, служат переносчиками жирорастворимых витаминов, предшественниками простагландинов и являются источником жирных кислот. Полиненасыщенная жирная кислота линолевая кислота - единственная необходимая жирная кислота. Дефицит линолевой кислоты приводит к дерматиту. Адекватное потребление установлено как для линолевой, так и для -линоленовой кислот. Поскольку растительные масла являются богатыми источниками линолевой кислоты, этот уровень может быть достигнут при включении в рацион двух чайных ложек растительного масла в день. Жир - самый концентрированный источник энергии. Совет по продовольствию и питанию установил приемлемый диапазон распределения макронутриентов (AMDR) для жиров не менее 20 %, чтобы предотвратить падение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), связанное с диетами с очень низким содержанием жиров. Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину, от 25 до 35 % калорий в рационе должны составлять жиры. Холестерин является основным компонентом клеточных мембран и синтезируется организмом. Ежедневная диетическая рекомендация по содержанию холестерина составляет менее 300 мг.

**Переваривание липидов**. Среднее потребление жиров (сливочное масло, масло, маргарин, молоко, мясо, колбасы, яйца, орехи и т. д.) составляет примерно 60-100 г/день, но существует широкий диапазон индивидуальных колебаний (10-250 г/день). Большинство жиров в рационе (90 %) - это нейтральные жиры или триацилглицерины (триглицериды). Остальные - это фосфолипиды, эфиры холестерина и жирорастворимые витамины (витамины A, D, E и K). Более 95 % липидов обычно всасываются в тонком кишечнике. Липиды плохо растворимы в воде, поэтому для их переваривания в водной среде желудочно-кишечного тракта, а также для их последующего всасывания и переноса в плазму крови требуются специальные механизмы. Хотя небольшие количества неразложившегося триацилглицерина могут всасываться, пищевые жиры должны быть гидролизованы ферментами, прежде чем они смогут эффективно усвоиться. Оптимальная ферментативная активность требует предварительного механического эмульгирования жиров (в основном в дистальном отделе желудка), поскольку эмульгированные липидные капли (1-2 мкм) обеспечивают гораздо большую поверхность (по отношению к массе жира) для липаз. *Липазы*, ферменты, переваривающие жиры, происходят из язычных желез, дна желудка (главные и слизистые клетки шейки) и поджелудочной железы. Около 10-30% потребляемых жиров гидролизуется в желудке, а остальные 70-90% расщепляются в двенадцатиперстной и верхней части тощей кишки. Лингвальная и желудочная липазы имеют кислый оптимум рН, в то время как панкреатическая липаза имеет оптимум рН 7-8. Липазы становятся активными на границе раздела жир/масло и вода. Панкреатическая липаза (*гидролаза триацилглицерола*) развивает свою липолитическую активность (максимум 140 г жира/мин) в присутствии колипазы и Ca2+ . Про-колипаза в панкреатическом соке дает колипазу после активации трипсином. В большинстве случаев панкреатические липазы расщепляют триацилглицерин (ТГ) по 1st и 3rd эфирной связи. Избыток Ca2+ или недостаток моноацилглицерола приводит к превращению жирных кислот в кальциевое мыло, которое впоследствии выводится из организма.

*Фосфолипаза А2* (образуется из про-фосфолипазы А2  в панкреатическом соке и активируется трипсином) расщепляет 2nd  эфирную связь фосфолипидов (в основном фосфатидилхолина = лецитина), содержащихся в мицеллах. Для этой реакции необходимо присутствие желчных солей и Ca2+ . Неспецифическая карбоксилэстераза (неспецифическая липаза = гидролаза эфиров холестерина) в секрете поджелудочной железы также действует на эфиры холестерина в мицеллах, а также на все три эфирные связи ТГ и эфиры витаминов A, D и E. Эта липаза также присутствует в грудном молоке человека (но не в коровьем), поэтому вскармливаемые грудью младенцы получают вместе с молоком пищеварительный фермент, необходимый для расщепления молочного жира. Поскольку фермент чувствителен к температуре, пастеризация человеческого молока значительно снижает способность младенца переваривать молочный жир. 2-Моноацилглицерины, длинноцепочечные свободные жирные кислоты и другие липиды объединяются с желчными солями и спонтанно образуют *мицеллы* в тонком кишечнике. (Поскольку короткоцепочечные жирные кислоты относительно полярны, они могут всасываться напрямую и не нуждаются в желчных солях или мицеллах). Диаметр мицелл составляет всего 20-50 нм, а отношение их поверхности к объему примерно в 50 раз больше, чем у липидных капель в эмульсиях. Они способствуют тесному контакту между продуктами переваривания жиров и стенкой тонкой кишки и поэтому необходимы для всасывания липидов. Полярная сторона соответствующих веществ (в основном конъюгированных желчных солей, 2-моноацилглицерина и фосфолипидов) обращена к водной среде, а неполярная - к внутренней части мицеллы. Полностью аполярные липиды (например, эфиры холестерина, жирорастворимые витамины и липофильные яды) находятся внутри мицелл. Таким образом, аполярные липиды остаются в липофильной среде (углеводородном континууме) во время всех этих процессов, пока не достигнут липофильной мембраны щеточной каймы эпителия. Затем они всасываются клетками слизистой оболочки путем растворения в мембране или с помощью пассивного транспортного механизма (например, переносчиков в случае свободных жирных кислот). Хотя всасывание жиров завершается к тому времени, когда химус достигает конца тощей кишки, желчные соли, высвобожденные из мицелл, всасываются только в терминальной части подвздошной кишки и затем рециркулируют (энтерогепатическая циркуляция).

**Распределение и хранение липидов.** Липиды в крови транспортируются в липопротеинах (ЛП), которые представляют собой молекулярные агрегаты (микроэмульсии) с ядром из очень гидрофобных липидов, таких как триацилглицерины (ТГ) и эфиры холестерина (ХО-эфиры), окруженные слоем амфипатических липидов (фосфолипиды, холестерин). ЛП также содержат несколько типов белков, называемых *аполипопротеинами*.

ЛП различают по размеру, плотности, липидному составу, месту синтеза и содержанию аполипопротеинов. *Аполипопротеины* (Apo) выполняют функции *структурных элементов* ЛП (например, ApoAII и ApoB48), *лигандов* (ApoB100, ApoE и др.) для рецепторов ЛП на мембранах клеток-мишеней ЛП, а также *активаторов ферментов* (например, ApoAI и ApoCII).

*Хиломикроны переносят* липиды (в основном триацилглицерин, ТГ) из кишечника на периферию (через кишечную лимфу и системную циркуляцию), где их *апо CII* активирует *эндотелиальную липопротеиновую липазу* (ЛПЛ), которая расщепляет ФФА из ТГ. ФФА в основном поглощаются миоцитами и жировыми клетками. С помощью ApoE остатки хиломикронов доставляют остальную часть своих ТГ, холестерина и эфиров холестерина в гепатоциты путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Холестерин (CHO) и ТГ, поступившие из кишечника и вновь синтезированные в печени, экспортируются в составе *VLDL (липопротеинов очень низкой плотности)* из печени на периферию, где они с помощью своего ApoCII также активируют LPL, что приводит к высвобождению FFA. Это приводит к потере ApoCII и появлению ApoE. *Остаются остатки VLDL* или *IDL* (*липопротеины промежуточной плотности*). Ка. 50 % ЛПНП возвращается в печень (в основном связанный своими ApoE на рецепторах ЛПНП) и перерабатывается и выводится из печени как VLDL. Остальные 50% ЛПНП превращаются в *ЛПНП (липопротеин низкой плотности*) после контакта с печеночной липазой (что приводит к потере ApoE и появлению ApoB100). Две трети ЛПНП доставляют свои CHO и CHO-эфиры в печень, другая треть переносит свои CHO во внепеченочные ткани. Связывание апоВ100 с рецепторами ЛПНП необходимо для обоих процессов. *Липопротеины высокой плотности (ЛПВП*) обмениваются определенными апопротеинами с хиломикронами и VLDL и поглощают избыток ХО из внепеченочных клеток и крови. Благодаря апоАИ они активируют плазменный фермент LCAT (лецитин-холестерин-ацилтрансферазу), который отвечает за частичную этерификацию ХО. ЛПВП также доставляют холестерин и CHO-эфиры в печень и железы, вырабатывающие стероидные гормоны и имеющие рецепторы ЛПВП (яичники, яички, кора надпочечников).

***Триацилглицерол (ТГ).*** Диетические ТГ расщепляются в желудочно-кишечном тракте на свободные жирные кислоты (СЖК) и 2-моноацилглицерол (МГ). Поскольку короткоцепочечные ФЖК растворимы в воде, они могут всасываться и транспортироваться в печень через воротную вену. Длинноцепочечные ФАПы и 2-моноацилглицеролы не растворяются в воде. Они ресинтезируются до ТГ в клетках слизистой оболочки. ФАПы, необходимые для синтеза ТГ, переносятся ФАП-связывающими белками от клеточной мембраны к месту их синтеза, т.е. в гладкий эндоплазматический ретикулум. Поскольку ТГ не растворимы в воде, они впоследствии загружаются в *хиломикроны*, которые экзоцитируются во внеклеточную жидкость, затем попадают в лимфу кишечника (таким образом минуя печень), откуда, наконец, попадают в большую циркуляцию. (Плазма становится мутной примерно на 20-30 минут после приема жирной пищи из-за содержания в ней хиломикронов). Печень также синтезирует ТГ, забирая необходимые ФАПы из плазмы или синтезируя их из глюкозы. Печеночные ТГ загружаются на VLDL и затем секретируются в плазму. Поскольку экспортная способность этого механизма ограничена, избыток ФАФ или глюкозы может привести к накоплению ТГ в печени (жировая печень).

***Свободные жирные кислоты (СЖК)*** являются высокоэнергетическими субстратами, используемыми для энергетического метаболизма. Жирные кислоты, циркулирующие в крови, в основном транспортируются в виде ТГ (в липопротеинах), в то время как ФЖК в плазме крови связаны с альбумином. Жирные кислоты удаляются из ТГ хиломикронов и VLDL *липопротеиновой липазой* (LPL), локализованной на люминальной поверхности эндотелия капилляров многих органов (в основном в жировой ткани и мышцах). ApoCII на поверхности ТГ и VLDL активирует LPL. Инсулин, выделяемый после приема пищи, индуцирует ЛПЛ, что способствует быстрому расщеплению реабсорбированных диетических ТГ. ЛПЛ также активируется гепарином (из эндотелиальной ткани, тучных клеток и т. д.), который способствует выведению хиломикронов в мутную плазму; поэтому его называют *клиренс-фактором*. Альбумин-комплексные ФФА в плазме крови в основном транспортируются к следующим целевым объектам: 1) сердечная мышца, скелетные мышцы, почки и другие органы, где они окисляются до CO2 и H2 O в митохондриях (окисление) и используются в качестве источника энергии; 2) жировые клетки, которые либо хранят ФФА, либо используют их для синтеза ТГ. Когда потребность в энергии возрастает или потребление снижается, ФАПы расщепляются от триацилглицерина в жировых клетках *(липолиз*) и транспортируются туда, где они необходимы. Липолиз стимулируется эпинефрином, глюкагоном и кортизолом и ингибируется инсулином; 3) печень, где ФАПы окисляются или используются для синтеза ТГ.

***Холестерин (CHO).*** Эфиры холестерина (CHO-эфиры), как и ТГ, являются аполярными липидами. В водной среде организма они могут транспортироваться только в составе липопротеинов (или связанных с белками) и могут быть использованы в метаболизме только после превращения в ХО, который является более полярным. Сложные эфиры ХО служат хранилищем, а в некоторых случаях и транспортной формой ХО. Эфиры ХО присутствуют во всех липопротеинах, но наиболее многочисленны (42 %) в ЛПНП.

Холестерин является важной составляющей клеточных мембран. Кроме того, он является предшественником желчных солей, витамина D и стероидных гормонов. Ежедневно около 0,6 г ХО теряется с калом (в виде копростерола) и со слизью с кожи. Потери желчных солей составляют около 0,5 г/день. Эти потери (за вычетом потребляемого с пищей CHO) должны компенсироваться за счет непрерывного ресинтеза CHO в кишечном тракте и печени. Поступающий с пищей CHO всасывается частично как таковой, а частично в этерифицированной форме. Перед реабсорбцией эфиры ХО расщепляются неспецифической карбоксилэстеразой поджелудочной железы до ХО, который всасывается в верхней части тонкого кишечника. Клетки слизистой оболочки содержат фермент, который переэтерифицирует часть поглощенного ХО: ACAT (ацил-КоА-холестерин ацилтрансфераза), так что и холестерин, и ХО-эфиры могут быть интегрированы в хиломикроны. ХО и ХО-эфиры в остатках хиломикронов (см. выше) транспортируются в печень, где лизосомальные кислые липазы снова расщепляют ХО-эфиры до ХО. Этот ХО и ХО, полученный из других источников (ЛПНП, ЛПВП), покидают печень: 1. путем выведения в желчь; 2. путем превращения в желчные соли, которые также поступают в желчь; 3. путем включения в VLDL, печеночный липопротеин для экспорта липидов в другие ткани. Под влиянием ЛПЛ из VLDL образуются IDL, а затем LDL. ЛПНП транспортируют ХО и ХО-эфиры к клеткам с рецепторами ЛПНП (печеночные и внепеченочные клетки). Плотность рецепторов на поверхности клеток регулируется в зависимости от преобладающей потребности в CHO.

Как и печеночные клетки (см. выше), внепеченочные клетки захватывают ЛПНП путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, а лизосомальные кислые липазы восстанавливают CHO-эфиры до CHO. Затем клетки могут встраивать ХО в свои клеточные мембраны или использовать его для синтеза стероидов. Избыток холестерина приводит к (а) ингибированию синтеза ХО в клетках (3-HMG-CoA-редуктаза) и (б) активации ACAT, фермента, который этерифицирует и накапливает ХО в виде его эфира.

**Общая этиология дисбаланса липидного обмена**

* **Нарушения в потреблении липидов**

К пищевым липидам относятся: *триглицериды* (нейтральные липиды), *фосфолипиды, холестерин, липорастворимые витамины* и *липопротеины.* Из триглицеридов известны животные липиды и растительные масла. В состав животных жиров входят в основном насыщенные жирные кислоты. В состав растительных масел входят преимущественно моно- и полиненасыщенные: олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты.

Биологическая роль липидов в основном энергетическая и пластическая. Они обеспечивают до 40 % всей энергии, потребляемой организмом. Пластическая роль липидов обусловлена тем, что ненасыщенные жирные кислоты являются структурными элементами биологических мембран, холестерин служит сырьем для синтеза многих веществ - желчных кислот, стероидов, из полиненасыщенных жирных кислот синтезируются простагландины и другие биологические вещества.

Алиментарный дефицит липидов, хотя и редко встречается количественно, иногда может проявляться частичной нехваткой различных липидных веществ. Дефицит триглицеридов компенсируется как за счет энергетического замещения другими веществами (например, углеводами), так и за счет синтеза липидов de novo (из ацетата).

Ненасыщенные жирные кислоты представляют собой незаменимые вещества, поскольку организм не способен их синтезировать, поэтому их поступление в организм просто необходимо. Суточная потребность в ненасыщенных жирных кислотах составляет 6 г для взрослого человека. Дефицит ненасыщенных жирных кислот возникает при недостатке в рационе растительного масла, и проявления этого дефицита зависят от биологической роли этих веществ в организме. Так, при дефиците ненасыщенных жирных кислот на уровне цитоплазматической мембраны изменяются механические свойства этих мембран, вязкость и текучесть, трансмембранный обмен, снижается синтез простагландинов. Липосолюбильные витамины A, D, E, K также представляют собой незаменимые вещества с важной биологической ролью в регенерации и пролиферации, в фосфорно-кальциевом обмене, нормальном функционировании антиоксидантной и коагуляционной систем.

Чрезмерное потребление липидов оказывает пищеварительное и метаболическое воздействие. Из пищеварительных эффектов можно выделить: повышенное выделение желчи, гиперкинез желчного пузыря, повышенное выделение панкреатического сока. Повышенное всасывание липидов вызывает *алиментарную гиперлипидемию* - повышенную концентрацию жиров в крови. Стойкая и частая гиперлипидемия имеет как минимум два следствия: повышенное отложение липидов в жировой ткани (*ожирение*) и инфильтрация с развитием жировой дистрофии в паренхиматозных органах (печень, сердце, половые железы).

* **Нарушения переваривания липидов - *мальдигестия липидов***

Из общего количества поступающих в организм липидов, 99% составляют нейтральные липиды - триглицериды. Для нормального всасывания и усвоения липидов из пищеварительной трубки обязательны следующие условия: наличие желчных кислот, необходимых для эмульгирования жиров, наличие липолитических ферментов, необходимых для расщепления липидов, способность слизистой оболочки кишечника всасывать продукты липолиза и способность энтероцитов ресинтезировать триглицериды и образовывать хиломикроны. Таким образом, соответственно, наиболее частыми причинами нарушения переваривания липидов являются: недостаточность желчи (соответственно, недостаточное количество желчных кислот), недостаточность липазы, дефекты и повреждения энтероцитов.

Желчные кислоты, синтезируемые в печени из холестерина, секретируются в двенадцатиперстную кишку и представляют собой амфипатические вещества, обладающие гидрофобными и гидрофильными свойствами. Благодаря этим свойствам желчные кислоты обладают детергентными свойствами - эмульгируют жиры, образуя устойчивую, тонкую суспензию в водной среде. Эмульгирование липидов значительно увеличивает поверхность контакта с липазой, что усиливает липолиз. Другой структурой, образующейся из желчных кислот с липидами, являются *мицеллы.* Мицеллы представляют собой эмульсию, состоящую из множества мелких капель (нанометров), образованных из мономолекулярного слоя желчных кислот, холестерина, жирных кислот и фосфолипидов. Благодаря этому суспензия мицелл прозрачна, а мельчайшие мицеллы легко всасываются эпителиальными клетками кишечника. При недостатке желчных кислот в желудочно-кишечном тракте эмульгирование липидов не может происходить так же хорошо, как образование мицелл, что нарушает расщепление липидов панкреатической липазой и приводит к развитию неполного переваривания жиров.

Недопереваривание липидов приводит к другим патологическим явлениям в желудочно-кишечном тракте - стеаторее, недоперевариванию других питательных веществ (белков, сахаров), образованию мыла и нарушениям всасывания минеральных веществ. При неполном переваривании липидов нарушается усвоение липорастворимых витаминов и холестерина с последующими последствиями: гиповитаминоз, недостаточный синтез желчных кислот.

* **Нарушения всасывания липидов - мальабсорбция липидов**

Нарушение всасывания жиров (жировая мальабсорбция) может быть следствием неправильного переваривания липидов, точнее, следствием недостаточного эмульгирования и образования мицелл (триглицериды всасываются только в виде мицелл), недостаточного липолиза (всасываются только моно- и диглицериды), патологических процессов на уровне кишечного эпителия (атрофия, воспаление).

Под действием панкреатической липазы триглицериды расщепляются на ди- и моноглицериды (также образуется небольшое количество свободных жирных кислот). Из этих продуктов липолиза только жирные кислоты с цепью короче 10 углеводов из молока могут непосредственно всасываться в кровь. Моно- и диглицериды поглощаются эпителиальными клетками кишечника, где они подвергаются переэтерификации (ресинтезу) в триглицериды. Этот процесс может нарушаться при повреждениях энтероцитов (энтерит, атрофия, дистрофия), гиповитаминозе А и В, дефиците глицерофосфата, торможении фосфорилирования (интоксикация монойодиуксусной кислотой), торможении синтеза фосфолипидов в отсутствие холина. В дальнейшем, ресинтезированные в энтероците триглицериды, собираются в *хиломикроны*, выделяются в лимфу и таким путем попадают в системную циркуляцию.

* **Нарушения обмена промежуточных липидов при печеночных заболеваниях**

Функции печени в отношении липидного обмена являются как анаболическими, так и катаболическими. Из катаболических процессов следует отметить липолиз и окисление жирных кислот, а из анаболических: синтез жирных кислот, липогенез, биосинтез холестерина, синтез желчных кислот, а также синтез фосфолипидов и липопротеинов. Среднее содержание липидов в печени составляет около 1 % от массы органа.

Печеночная недостаточность, вызванная неметаболическими нарушениями (воспалением, дистрофией и фиброзом), приводит к вторичным нарушениям метаболических функций печени, в том числе к нарушениям жирового обмена. Из основных липидных нарушений при печеночной недостаточности можно выделить: неспособность к расщеплению липидов и холестерина с удержанием их в ткани печени, что приводит к стеатозу, жировой инфильтрации и жировой дистрофии печени; неспособность к синтезу фосфолипидов, липопротеинов, жирных кислот; нарушения процессов обмена углеводов - нарушения гликогеногенеза, снижение запасов гликогена в печени, кетогенез. Обобщенные патологические процессы проявляются истощением запасов гликогена, метаболическим ацидозом, кетонемией, вторичной жировой инфильтрацией и жировой дистрофией печени.

* **Эндокринные нарушения**

Нарушения липидного обмена могут быть следствием дефицита инсулина, гипосекреции тироксина, гиперсекреции глюкокортикоидов.

***Гиперлипидемия***

*Гиперлипидемия* представляет собой повышенную концентрацию липидов в крови.

*Нормолипидемия - это* постоянная концентрация липидов, а также нормальный спектр липидов в крови.

Общее количество липидов в крови составляет 0,5±0,2%. В отличие от углеводов, гомеостаз липидов в крови поддерживается не очень строго, их концентрация сильно колеблется. Также не существует критических значений для липидемии, важнее спектр липидов в крови, длительность этих колебаний и состояние органов, осуществляющих липидный обмен. Биохимически липиды крови представлены триглицеридами, неэстерифицированными жирными кислотами, жирными кислотами с короткой цепью, фосфолипидами и холестерином. Все эти вещества транспортируются в различных формах, которые имеют биологическое и биохимическое значение. Общей особенностью является то, что все липидные продукты в крови связаны с белками - *липопротеинами*.

По транспортной форме липидные продукты в крови делятся на *хиломикроны, альфа-липопротеины*, *пре-бета-липопротеины* и *бета-липопротеины*. В соответствии с липидными веществами в их составе (триглицериды, фосфолипиды, холестерин, жирные кислоты) липопротеины имеют различную плотность, и по этому признаку они делятся на *липопротеины с очень низкой плотностью, низкой плотностью, высокой плотностью* и *очень высокой плотностью*. Так, в других отделениях формой транспорта липидов в крови являются хиломикроны, липопротеины с очень низкой плотностью (пре-бета-липопротеины, VLDL), липопротеины с низкой плотностью (бета-липопротеины, LDL), липопротеины высокой плотности (альфа-липопротеины, HDL) и липопротеины очень высокой плотности (жирные кислоты в соединении с альбумином, VHDL).

*Хиломикроны* представляют собой транспортную форму экзогенных липидов от пищеварительной трубки к органам и формируются из триглицеридов, непосредственно всасывающихся из кишечника и ресинтезирующихся в энтероците (88%), фосфолипидов (8%), холестерина (4%) и белков (1%). Хиломикроны имеют низкую плотность - ниже 1,006 (около 0,96). Хиломикроны проходят следующий путь: эпителиальная клетка кишечника - лимфа грудного протока - верхняя полая вена - легочное кровообращение - системное кровообращение. Хиломикроны в крови подвергаются двум процессам - *липопексии* и *липолизу*, с помощью этих процессов кровь освобождается от липидов. Липопексия представляет собой процесс фиксации липидов на поверхности мезенхимальных клеток, особенно в легких. Таким образом, легкие представляют собой первый метаболический барьер для липидов, всосавшихся в кишечнике. Из других органов, в которых фиксируются хиломикроны, можно отметить миокард, жировую ткань, сосудистые эндотелиальные клетки. Вторым процессом, последовательным за липопексией, является *липолиз хиломикронов*. Липолиз представлен рядом последовательных процессов. Вначале хиломикроны стимулируют тучные клетки и эндотелиальные клетки, которые выделяют гепарин. Гепарин стимулирует липазу из вышерасположенных липопектических органов, а липаза, в свою очередь, расщепляет липиды до неэстерифицированных жирных кислот. Наличие хиломикронов в крови делает плазму крови опалесцирующей, поэтому липопротеиновая липаза, расщепляющая хиломикроны крови, названа "*фактором клиренса плазмы*". Таким образом, липиды из хиломикронов расщепляются до жирных кислот, которые транспортируются в ткани для хранения и потребления.

*Липопротеины очень низкой плотности (пре-бета липопротеины) (VLDL)* имеют размер 30-80 нм и плотность 1,006-1,019. Они состоят из триглицеридов (50%), холестерина (25%) и фосфолипидов (25%). VLDL представляют собой транспортную форму для эндогенных триглицеридов, синтезируемых в печени, в другие органы потребления - жировую ткань, мышцы и т.д. Поскольку VLDL также гидролизуются плазматической и цитоплазматической липопротеиновой липазой, образующиеся жирные кислоты доступны для потребления всеми тканями.

*Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (бета-липопротеины)* имеют плотность 1,019-1,063 и диаметр частиц около 20 нм. Они образуются в крови в результате высвобождения триглицеридов из VLDL под действием липопротеиновой липазы и представляют собой транспортную форму для холестерина к органам. ЛПНП состоят из холестерина (50 %), фосфолипидов (40 %) и триглицеридов (10 %). Вещества из состава ЛПНП используются органами потребления: жирные кислоты - как источник энергии, а холестерин - для обновления плазматических мембран, синтеза желчных кислот, кортикостероидов.

*Липопротеины высокой плотности (альфа-липопротеины) (ЛПВП)* имеют плотность 1,063-1,21 и диаметр 5-30 нм. В их составе преобладают фосфолипиды (50 %), холестерин (35 %) и триглицериды (15 %). ЛПВП синтезируются в печени в виде предшественников, а в крови они обогащаются холестерином и обратимо превращаются в ЛПНП. Таким образом, ЛПВП представляют собой форму транспортировки фосфолипидов к органам, а избытка холестерина (неиспользованного холестерина) - в печень, где он используется для синтеза желчных кислот или выводится из организма.

*Липопротеины очень высокой плотности (VHDL)* имеют высокую плотность 1,21 и состоят из жирных кислот в соединении с плазматическим альбумином. Они представляют собой транспортную форму неэстерифицированных жирных кислот, образующихся в жировой ткани в результате липолиза и их транспортировки к органам потребления. Хотя концентрация ЛПНП в крови равна всего 20 мг%, что составляет лишь 3% от общего количества липидов крови, благодаря очень интенсивному метаболизму ЛПНП обеспечивают около 80% энергетических потребностей организма.

*Фосфолипиды* представляют собой соединение глицерина, в котором две гидроксильные группы этерифицированы жирными кислотами, а третья гидроксильная группа - фосфатным радикалом. Из группы фосфолипидов следует упомянуть: холин, инозитол и т.д.. Около 3/4 всех фосфолипидов печени и других органов составляют соединения, содержащие *холин* и этаноламин, в то время как остальные фосфолипиды составляют лишь ¼ от всего количества. Фосфолипиды являются важнейшими соединениями клеточной мембраны. Благодаря своим амфипатическим свойствам (гидрофильным и гидрофобным) молекулы фосфолипидов образуют билипидные слои (гидрофильная часть направлена наружу, а гидрофобная - внутрь слоя). Наибольшее количество фосфолипидов из организма находится в клеточных мембранах, поэтому лишь небольшое их количество входит в состав мицелл или в растворы. В растворах фосфолипиды связаны с белками, образуя *липопротеины*. В виде липопротеинов фосфолипиды транспортируются из эндоплазматического ретикулума, где они синтезируются, к цитоплазматической мембране или мембране клеточных органелл. Биосинтез фосфолипидов в печени удовлетворяет следующие потребности: снабжение диацилглицеридами, необходимыми для синтеза триглицеридов (нейрональных липидов) в печени, облегчение мобилизации липидов из гепатоцитов, обновление фосфолипидов и восстановление клеточных мембран гепатоцитов, синтез фосфолипидов, которые транспортируются в крови (альфа-липопротеины) в другие органы. Биосинтез фосфолипидов представляет собой одну из важнейших функций печени, утрата которой приводит к тяжелым последствиям как для печени, так и для всего организма. Такие же последствия могут наблюдаться при врожденной неспособности печени синтезировать транспортные белки, что нарушает нормальный транспорт холестерина и фосфолипидов в крови.

Для липидов, в отличие от углеводов, важна не пониженная, а повышенная концентрация липидов в кровотоке - *гиперлипидемия*. Виды гиперлипидемии различают в зависимости от происхождения и химического состава липидов, которые обусловливают эту гипергликемию. Повышение уровня липидов в крови может касаться холестерина, триглицеридов или того и другого (*гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия* или *комбинированная гиперлипидемия*). *Гиперлипопротеинемия* в настоящее время является всеобъемлющим термином.

*Алиментарная гиперлипидемия* развивается через 2-3 часа после приема липидов, достигая максимума через 4-6 часов и возвращаясь к нормальному значению примерно через 9 часов. Алиментарная гиперлипидемия обусловлена всасыванием липидов из кишечника и представлена большим количеством хиломикронов, синтезируемых в эпителиальных клетках кишечника в процессе ресинтеза триглицеридов, и VLDL (пре-бета-липопротеины, ресинтезируемые в печени из поглощенных жирных кислот). Гиперлипидемия приводит к липопексии - фиксации липидов легочных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток. При этом происходит высвобождение гепарина из тучных клеток и базофилов, который активирует липопротеиновую липазу. В результате триглицериды из хиломикронов и пре-бета-липопротеинов расщепляются до неэстерифицированных жирных кислот, которые фиксируются и транспортируются плазматическими альбуминами. В конечном итоге жирные кислоты используются органами потребления - печенью и жировой тканью, которые ресинтезируют триглицериды, миокардом и скелетными мышцами, которые потребляют соответственно 0,8 и 0,1 мэкв жирных кислот на каждые 100 г ткани в час. Алиментарная гиперлипидемия усиливается при блокаде макрофагальной системы, спленэктомии, снижении липопектических процессов в печени (фиброз, уменьшение паренхимы). Следует отметить, что алиментарный избыток NaCl ингибирует плазматическую липопротеиновую липазу, поэтому сохранение алиментарной гиперлипидемии в течение длительного времени. Гиперлипидемия может быть результатом избыточного поступления в организм не только липидов, но и углеводов, количество которых превышает анаболические возможности печени и мышц, и неиспользованные углеводы подвергаются липогенезу. Алкоголь, являясь субстратом для синтеза жирных кислот, также может вызывать гиперлипидемию.

*Транспортная гиперлипидемия* представляет собой мобилизацию запасов липидов из жировой ткани и их транспортировку к органам потребления. Липолиз в жировой ткани запускается снижением запасов гликогена в печени, истощением, гиперсекрецией катехоламинов при возбуждении симпатической нервной системы, гиперсекрецией АКТГ и глюкокортикоидов при стрессовой реакции, гиперсекрецией тироксина, физической нагрузкой и т.д... В результате липолиза высвобождаются неэстерифицированные жирные кислоты, которые связываются с альбуминами плазмы. Таким образом, транспортная гиперлипидемия представлена повышенным уровнем VHDL в плазме крови. Ненасыщенные жирные кислоты транспортируются с кровью в печень, где превращаются в триглицериды и холестерин, в миокард и скелетные мышцы, где используются в качестве энергетических ресурсов.

*Ретенционная гиперлипидемия* представляет собой длительное сохранение в крови липидов, когда способность органов к их метаболизму снижается. При атеросклерозе снижается реактивность липопротеиновой липазы на гепарин, поэтому липолиз тормозится. При нефритическом синдроме из-за альбуминурии снижается концентрация альбумина в крови и соответственно снижаются липопектическая и липолитическая способности плазмы (гипопротеинемия тормозит липолиз из-за снижения поглощения и связывания триглицеридов со специфическими клеточными рецепторами на эндотелиальных клетках и других клетках мезенхимального или паренхиматозного происхождения). При нефрозе липолитическая способность почек подавлена, что также способствует сохранению гиперлипидемии. При сахарном диабете дефицит инсулина приводит к снижению гликогенеза и уменьшению запасов гликогена в печени, что запускает липолиз в жировой ткани. Этот процесс усиливается тем, что сам инсулин антагонизирует липолиз. Таким образом, гиперлипидемия, которая изначально присутствует и обусловлена снижением липолиза, дополняется транспортной гиперлипидемией, вызванной дефицитом инсулина. Это приводит к избыточному синтезу в печени триглицеридов из жирных кислот, присутствующих в плазме крови, что в конечном итоге приводит к жировой инфильтрации органа. Из-за снижения концентрации инсулина, фосфоглюконатного цикла глюкозы и NADPH возникает дефицит и невозможность повторного синтеза жирных кислот. В этих условиях избыток ацетил-КоА, неиспользованный в синтезе жирных кислот, используется для синтеза кетоновых тел - *кетогенез* с *кетонемией* и *кетонурией*. При атеросклерозе гиперлипидемия является следствием ингибирования гепарина и, в конечном счете, ингибирования липопротеиновой липазы.

***Врожденная гиперлипидемия*** - представляет собой генетический дефект ферментов, участвующих в липидном обмене.

При *врожденной гиперлипидемии I типа наблюдается* недостаток липопротеинлипазы - фермента, расщепляющего триглицериды плазмы из хиломикронов и пре-бета-липопротеинов (VLDL). Это приводит к высокому уровню липидов в крови еще до еды и длительной гиперлипидемии после приема липидов. Наличие хиломикронов в крови (гиперхиломикронемия) вызывает отложение липидов в коже - *ксантомы*, в печени и селезенке - гепато-спленомегалию, иногда может вовлекаться и поджелудочная железа, с соответствующими клиническими синдромами. Поскольку уровень холестерина и фосфолипидов в крови не повышен, при гиперлипидемии I типа отсутствует риск развития атеросклероза. Алиментарное ограничение липидов и углеводов может улучшить клинические синдромы при этом типе гиперлипидемии.

*Врожденная гиперлипидемия II типа* характеризуется повышенным содержанием холестерина в крови преимущественно в виде бета-липопротеинов (ЛПНП). Клинически проявляется отложением липидов (холестерина) в коже, сухожилиях и кровеносных сосудах даже у молодых людей. При этом типе гиперлипидемии риск развития атеросклероза очень высок. Терапия заключается в снижении потребления холестерина, торможении синтеза эндогенного холестерина и усиленном его выведении из организма.

*Врожденная гиперлипидемия III типа* - проявляется повышенным уровнем триглицеридов и холестерина в крови. Клинически проявляется атеросклерозом коронарных и периферических артерий и встречается преимущественно у взрослых.

*IV тип гиперлипидемии* - повышенная концентрация пре-бета-липопротеинов (VLDL) одновременно с глюцидной гиперлипидемией. Этот тип гиперлипидемии называют также *эндогенной гиперлипидемией*, поскольку в ее патогенезе имеет место повышенный синтез печенью триглицеридов из пищевых углеводов. Для этого типа гиперлипидемии характерно снижение толерантности к глюкозе.

*Гиперлипидемия V типа* - это сочетание эндогенной гипертриглицеридемии с экзогенной триглицеридемией с высоким содержанием холестерина и триацилглицеридов. При этом типе гиперлипидемии высок риск развития атеросклероза, ксантоматоза, панкреатита, невропатии, гиперурикемии и снижения толерантности к глюкозе

***Гиперхолестеринемия***

В отличие от триглицеридов, которые используются только в качестве энергетических ресурсов, холестерин и его эфиры являются необходимыми соединениями клеточных мембран и предшественниками для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D. Метаболизм холестерина осуществляется в печени, желчном пузыре, кишечнике и системе внутрипеченочной рециркуляции (печень-желчный- тонкий кишечник-vena porta- печень). Алиментарный холестерин и желчные кислоты являются компонентами мицелл в тонком кишечнике, которые поглощаются энтероцитами, где расщепляются на триглицериды, желчные кислоты и холестерин. Триацилглицериды и холестерин включаются в состав хиломикронов и таким образом всасываются в портальную кровь. Следует отметить, что всасывание холестерина в кишечнике ограничено максимальным значением 0,5 г в сутки, излишки выводятся с калом. Холестерин из хиломикронов задерживается в печени, где он превращается в желчные кислоты (преобладающий процесс) или этерифицируется и в виде эфиров включается в мембрану гепатоцитов (второстепенный процесс). Желчные кислоты, попавшие в энтероциты из мицелл, выводятся в кровь, достигают печени и снова возвращаются в желчь. Следует отметить, что реабсорбированные и возвращенные в печень желчные кислоты выполняют обратную негативную роль, например, ингибируют неосинтез желчных кислот из холестерина. Таким образом, больше желчных кислот будет реабсорбировано в кровь и доставлено в печень, меньше холестерина будет использовано для их синтеза и больше будет количество неиспользованного холестерина. Напротив, интенсивное выведение желчных кислот с калом приведет к снижению холестерина, что повлечет за собой его интенсивную утилизацию для синтеза желчных кислот, уменьшая тем самым накопление холестерина в организме. Этот принцип регуляции уровня холестерина используется в медицинской практике для снижения холестеринемии и соответственно риска развития атеросклероза с помощью холестирамина - вещества, образующего с жирными кислотами из кишечника невсасывающиеся соединения, которые выводятся с калом. Другим источником холестерина в организме является эндогенный холестерин, синтезируемый слизистой оболочкой кишечника и печенью из *ацетил-КоА* (около 2-4 г/сут). Сумма печеночного холестерина (экзогенного и эндогенного) выводится в кровь двумя путями: в виде бета-липопротеинов с низкой плотностью (VLDL) и альфа-липопротеинов с высокой плотностью.

Из общего количества циркулирующего холестерина 70% приходится на эфиры ненасыщенных жирных кислот, а 30% - на свободный холестерин. Эфиры холестерина с ненасыщенными жирными кислотами из бета-липопротеинов (ЛПНП) являются обычной специфической формой транспорта холестерина в периферические органы, клетки которых имеют специальные рецепторы для этих комплексов. Мембранные рецепторы являются ключевым механизмом процесса деградации холестерина. Инсулин и тироксин стимулируют синтез рецепторов и соответственно усиливают обмен холестерина в крови. Свободный холестерин и AMPc ингибируют синтез рецепторов и соответственно снижают метаболизм. После закрепления на мембранных рецепторах ЛПНП (бета-липопротеины) проникают в лизосомы клетки, где расщепляются до свободного холестерина, трудно диссоциируемого, который является составной частью альфа-липопротеинов. Альфа-липопротеины (ЛПВП) содержат всего 20 % холестерина - это форма конъюгации и возврата свободного, неиспользованного холестерина в печень, где он выделяется с желчью. Таким образом, эти два класса липидов представляют собой метаболический антагонизм: ЛПНП (бета-липопротеины) переносят холестерин из печени в органы, способствуя развитию гиперхолестеринемии и являясь атерогенным фактором, а ЛПВП (альфа-липопротеины) переносят холестерин из органов в печень, что приводит к снижению концентрации холестерина в крови и является неатерогенным фактором.

**Гиперхолестеринемия** представляет собой повышенную концентрацию холестерина в крови.

В целом, гиперхолестеринемия может быть конечным результатом избыточного потребления холестерина, повышенного синтеза холестерина, пониженного синтеза желчных кислот из холестерина, пониженного количества клеточных рецепторов для ЛПНП, пониженной концентрации ЛПВП (форма транспорта холестерина в печень).

У большинства пациентов с *гиперхолестеринемией* (> 200-220 мг/дл сыворотки крови) отмечается повышенная семейная распространенность заболевания, но причина остается неизвестной (*полигенная гиперхолестеринемия*). Однако важную роль играет избыточный вес и диета. Снизить уровень холестерина ЛПНП можно, прежде всего, отдавая предпочтение в рационе растительным (ненасыщенным) жирам. Животные (насыщенные) жиры, напротив, повышают синтез холестерина в печени и, как следствие, снижают плотность рецепторов ЛПНП, что приводит к повышению концентрации богатого холестерином ЛПНП в сыворотке крови (ЛПНП-холестерин > 135 мг/дл). В результате повышается связывание ЛПНП с рецептором-скавенджером, который опосредует включение холестерина в макрофаги, кожу и стенки сосудов. Таким образом, гиперхолестеринемия является фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

При *семейной гиперхолестеринемии* (*гиперлипопротеинемия типа IIa*) уровень холестерина в плазме крови заметно повышен с рождения, поэтому инфаркт миокарда может развиться даже у детей. Основной причиной являются дефекты в гене высокоаффинного рецептора ЛПНП, который препятствует поглощению ЛПНП клетками. Дефект может вызывать: 1) уменьшение транскрипции рецептора; 2) белки рецептора остаются в эндоплазматическом ретикулуме; 3) уменьшение встраивания рецептора в клеточную мембрану; 4) уменьшение связывания ЛПНП; или 5) аномальный эндоцитоз. Холестерин в сыворотке крови повышается в результате, во-первых, снижения поглощения клетками богатых холестерином ЛПНП и, во-вторых, синтеза внепеченочными тканями большего количества холестерина, поскольку сниженное поглощение ЛПНП в этих тканях не может подавить действие 3-HMGCoA-редуктазы. Лечение заключается, помимо соответствующей диеты, во введении ионообменных смол (*холестирамин*), которые связывают желчные соли в кишечнике и тем самым препятствуют их энтерогепатической рециркуляции. Это увеличивает свежий синтез желчных солей из холестерина в печени и тем самым снижает внутриклеточную концентрацию холестерина.

*Атеросклероз* представляет собой отложение липидов (в основном холестерина и его эфиров) на интиме и частично в среднем слое артерий, образуя на уровне стенок сосудов бляшки или атеромы. Эти атеромы состоят из эфиров холестерина, а также из триглицеридов, глюкозаминогликанов, коллагена, эластина, кальция, макрофагов и клеточных остатков. Образовавшаяся атерома может обтурировать просвет артерии, что приводит к ишемии внутренних органов (мозга, сердца, почек и т. д.). При разрушении фиброзной оболочки бляшек они становятся центрами агрегации тромбоцитов, отложения фибрина и тромбогенеза. Этиологическими факторами атеросклероза считаются гиперлипидемия, особенно повышенный уровень холестерина (ЛПНП), гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП; артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, тромбогенные факторы.

Основным морфологическим проявлением атеросклероза является образование атеромы, которое представляет собой сложный процесс. У здорового человека ЛПНП переносит холестерин к эндотелию и другим клеткам, где он используется для формирования клеточных мембран. В случае гиперлипидемии с ЛПНП (эквивалент *гиперхолестеринемии*) липопротеины взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами и фагоцитируются моноцитами, которые мигрируют и захватывают субэндотелиальное пространство. В лизосомах моноцитов холестерин освобождается от ЛПНП с синтезом эфиров холестерина, которые в итоге образуют капли с "пенистой" цитоплазмой. В субэндотелиальном пространстве "пенистые клетки" погибают с высвобождением холестерина, что формирует атероматозную бляшку. Таким образом, ЛПНП, как и ВЛПНП, представляют собой два очень атерогенных липопротеина. ЛПВП представляют собой антагонисты ЛПНП (*антиатерогенные факторы*). Эти липопротеины имеют молекулярную массу в 10 раз меньше молекулярной массы атерогенных липопротеинов, благодаря чему ЛПВП легко проходят сосудистую стенку, проникают в межэндотелиальные пространства, извлекают холестерин из клеток и из других липопротеинов с помощью фермента *лецитин-холестерин-ацилтрансферазы* и транспортируют избыток холестерина в печень, где он превращается в основном в желчные кислоты. Таким образом, патогенией атеросклероза можно считать не только гиперхолестеринемию, но и *дислипопротеинемию* - преобладание ЛПНП и ЛПВП над ЛПВП.

Факторами риска развития атеросклероза являются: ожирение, сахарный диабет, гипоксия, избыточное потребление пищи, никотин, алкоголь.

Профилактическими факторами атеросклероза являются: ограничение поступления липидов и холестерина с пищей, употребление растительного масла, содержащего полиненасыщенные кислоты), употребление целлюлозы (связывает холестерин в кишечнике и способствует его выведению, уменьшает холестеринемию), прием веществ, препятствующих всасыванию холестерина в пищеварительном тракте (например, бета-цитостерин - растительный стероид), вещества, снижающие холестеринемию - эстрогены, тироксин, никотиновая кислота, пиридоксин. бета-цитостерин - растительный стероид), веществ, снижающих холестеринемию - эстрогенов, тироксина, никотиновой кислоты, пиридоксина, веществ, снижающих кишечную реабсорбцию желчных кислот, что обязывает печень использовать для синтеза желчных кислот избыток холестерина из организма (холестирамин) или веществ, снижающих синтез холестерина - клофибрат.

**Нарушения липидного обмена в органах**

Жировая инфильтрация и жировая дистрофия печени представляют собой патологические процессы, характеризующиеся избыточным накоплением липидов в гепатоцитах в результате местных патологических процессов в печени (повреждения клеток, некроз, воспаление) или при общих дисметаболизмах (гиперлипидемия при ожирении, дислипидемия, гипергликемия, недостаточное питание) (рис. 5).

*Липидная инфильтрация печени* представляет собой повышенное накопление в печени липидов, составляющих более 1% от общей массы органа, без повреждения клеточных органелл и является обратимой формой. *Липидная дистрофия печени* является результатом избыточной и стойкой инфильтрации печени липидами, которая сопровождается функциональными и структурными изменениями органелл и носит необратимый характер.

Из основных причин жировой инфильтрации и дистрофии печени следует вспомнить: токсические повреждения клеток (действие гепатотоксических веществ - алкоголя, хлороформа, четыреххлористого углерода), гипоксию, инфекции (гепатиты), сахарный диабет, полное и частичное белковое голодание, повышенное потребление липидов, повышенная мобилизация эндогенных липидов из хранилищ, истощение запасов гликогена в печени, гиперсекреция катехоламинов и глюкокортикоидов, сахарный диабет.

В патогенезе жировой инфильтрации и жировой дистрофии печени основную роль играют: гиперлипидемия, особенно гиперхиломикронемия, снижение липолитической и окислительной активности гепатоцитов, снижение способности печеночных клеток к синтезу фосфолипидов.

В зависимости от патогенеза и этиологии различают несколько форм жировой инфильтрации печени.

*Алиментарная жировая инфильтрация* представляет собой вторжение в печень хиломикронов из пищеварительного тракта в результате избыточного потребления липидов.

*Транспортная жировая инфильтрация* является следствием повышенной мобилизации липидов из жировой ткани (гиперлипидемия с ВГНП). Интенсивный липолиз может быть инициирован снижением запасов гликогена в печени (голодание), активацией симпатической системы и гиперсекрецией катехоламинов (стресс), гипоксией, истощением, гиперсекрецией АКТГ и глюкокортикоидов (синдром Кушинга или болезнь Кушинга), а также гиперсекрецией соматотропина (гигантизм или акромегалия).



**Рис. 5. Жировая печень**. **А**, Схема возможных механизмов, приводящих к накоплению триглицеридов в жировой печени. Дефекты на любом из этапов поглощения, катаболизма или секреции могут приводить к накоплению липидов. **B**, Деталь жирового изменения печени, полученная при высокой мощности. В большинстве клеток хорошо сохранившееся ядро вдавлено в смещенный ободок цитоплазмы вокруг жировой вакуоли (из Robbins-Cotran; Pathological Basis of Disease).

Большую патогенетическую роль имеет способность гепатоцитов освобождаться от липидов. Этот процесс включает в себя липолиз и окисление жирных кислот в гепатоцитах, а также синтез фосфолипидов и липопротеинов. Фосфолипиды, в отличие от нейтральных липидов, обладают гидрофильными способностями и обеспечивают тонкую дисперсию липидов, в таком виде выводящихся из гепатоцита. Основным фосфолипидом печени является *лецитин, для* синтеза которого необходим *холин*. Для синтеза холина необходимы метильные группы, которые дарит метионин, а метионин, в свою очередь, представляет собой аминокислоту из молочного казеина. Кроме того, для синтеза холина необходим витамин В12 . Все вышеперечисленные вещества, которые участвуют в липидном обмене и помогают гепатоциту освободиться от жиров, называются *липотропными*. Эндогенным очень активным липотропным веществом является *липокаин,* секретируемый гамма-клетками малых протоков поджелудочной железы.

Недостаточность синтеза альбумина в печени снижает способность крови транспортировать жирные кислоты, освобожденные из жировой ткани, к потребляющим тканям. Недостаточность синтеза в печени других транспортных белков (*альфа- и бета-глобулинов*) нарушает транспорт триглицеридов, жирных кислот, холестерина, фосфолипидов, что приводит к жировой инфильтрации и жировой дистрофии в органах. Это происходит при хроническом белковом голодании или при приеме веществ, подавляющих синтез белка (например, антибиотиков).

Итак, липидный гомеостаз печени представляет собой равновесие между двумя процессами: синтезом и метаболизмом липидов и их выведением из печени. При их нарушении развиваются жировые изменения в гепатоцитах. Последствиями жировой дистрофии печени являются дистрофия и некроз клеток, атрофия и склероз органа.

**Нарушения липидного обмена в головном мозге**

Почти половина массы мозга состоит из липидов, представленных в основном фосфолипидами, сфингомиелинами, холестерином и лишь небольшим количеством жирных кислот и нейтральных жиров. Все эти вещества используются преимущественно в синтетических процессах и не применяются для хранения. Все липиды мозга производятся на месте из углеводов. Митохондрии нейронов не способны окислять жирные кислоты, поэтому вся необходимая энергия поступает за счет углеводного обмена. Только в небольшом количестве, при истощении, мозг может использовать кетоновые тела (в основном бета-оксимасляную кислоту).

Из врожденных аномалий липидного обмена в головном мозге следует помнить о *липидозах.* Липидозы - это нарушения жирового обмена, при которых дефекты ферментов и других белков вызывают накопление (и, соответственно, отложение) липидов. К липидозам головного мозга относят *ганглиозидоз, сфингомиелиноз, глюкоцереброзидоз. Ганглиозидозы* (болезнь Тей-Сакса и Сандхоффа) обусловлены различными дефектами гексозаминидаз или галактозидаз. В большинстве форм накопление ганглиозидов приводит к тяжелейшим церебральным нарушениям и смерти в раннем детстве. При болезни Рефсума блокируется расщепление фитановой кислоты (дефект фитановой кислоты-гидроксилазы), в результате чего она накапливается и, встраиваясь в миелин, приводит к полинейропатии. При болезни Нимана-Пика (пять фенотипов, A-E) происходит накопление *сфингомиелина* и холестерина в лизосомах. При типах А (80% всех случаев заболевания) и В наблюдается дефицит *сфингомиелиназы*, а при типе С1 - дефицит белка (NPC1), который играет важную роль во внутриклеточном распределении холестерина. Последствиями типа А являются увеличение нескольких органов и тяжелые неврологические отклонения, которые могут привести к летальному исходу уже в детском возрасте.

Последствиями липидного дисгомеостаза являются: жировая инфильтрация и жировая дистрофия клеток, атероматоз, клеточный некроз, атрофия, склероз.

**ОБЕЗЬЯНА**

Избыточная жировая ткань (известная как *ожирение*) и избыточная масса тела связаны с увеличением частоты возникновения нескольких наиболее важных заболеваний человека, включая диабет 2 типа, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, гипертонию и рак.

Ожирение - серьезная проблема общественного здравоохранения, которая еще около десятка лет назад была характерна только для развитых стран. С тех пор оно стало важной проблемой здравоохранения и в развивающихся странах, а в некоторых странах ожирение сосуществует с недоеданием в отдельных семьях. В Соединенных Штатах ожирение достигло масштабов эпидемии. С 1960 по 2004 год распространенность ожирения выросла с 13 до 32 %; в настоящее время 66 % взрослых в США имеют избыточный вес или ожирение, а 16 % детей - избыточный вес. Рост ожирения в США связан с повышенной калорийностью рациона, в основном за счет увеличения потребления рафинированных сахаров, подслащенных напитков и растительных масел.

Ожирение определяется как накопление жировой ткани, которое в достаточной степени ухудшает здоровье. Избыточный вес лучше всего оценивать по *индексу массы тела* или ИМТ. По практическим соображениям вес тела, который обычно хорошо коррелирует с ИМТ, часто используется в качестве суррогата для измерения ИМТ. Нормальный диапазон ИМТ составляет от 18,5 до 25 кг/м2 , хотя в разных странах этот диапазон может отличаться. Люди с ИМТ выше 30 кг/м2 классифицируются как страдающие ожирением; люди с ИМТ от 25 кг/м2 до 30 кг/м2 считаются имеющими избыточный вес. Для простоты, если не указано иное, термин "ожирение" будет применяться как к людям с ожирением, так и с избыточным весом.

Описаны два типа ожирения, основанные на распределении жира: ожирение верхней части тела и ожирение нижней части тела. *Ожирение верхней части тела* также называют *центральным, абдоминальным* или *мужским* ожирением. Ожирение нижней части тела известно как *периферическое, ягодично-бедренное* или *женское* ожирение. Исследования показывают, что распределение жира может быть более важным фактором заболеваемости и смертности, чем избыточный вес или ожирение. Наличие избыточного жира в брюшной полости в соотношении с общим количеством жира в организме является независимым предиктором факторов риска и смертности. Одной из особенностей абдоминального жира является то, что жирные кислоты, высвобождающиеся из брюшной полости, поступают непосредственно в печень, прежде чем попасть в системную циркуляцию, оказывая потенциально большее влияние на печеночную функцию. Считается, что более высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот у людей с ожирением, особенно с ожирением верхней части тела, связан со многими неблагоприятными последствиями ожирения. Как правило, у мужчин больше внутрибрюшного жира, а у женщин - подкожного. С возрастом доля внутрибрюшного жира по отношению к подкожному увеличивается. После менопаузы женщины, как правило, приобретают более центральное распределение жира. Висцеральный жир также связан с нарушениями обмена веществ и уровня половых гормонов.

В самом простом понимании ожирение - это болезнь калорийного дисбаланса, возникающая в результате избыточного поступления калорий сверх их потребления организмом. Однако патогенез ожирения чрезвычайно сложен и еще не до конца изучен. Проводимые исследования выявили сложные гуморальные и нейронные механизмы, контролирующие аппетит и сытость. Эти нейрогуморальные механизмы реагируют на генетические, пищевые, экологические и психологические сигналы и запускают метаболический ответ через стимуляцию центров, расположенных в гипоталамусе. Несомненно, генетические факторы играют важную роль в контроле веса, но ожирение - это заболевание, которое зависит от взаимодействия множества факторов. В конце концов, независимо от генетической предрасположенности, ожирение не возникло бы без потребления пищи.

В упрощенном виде нейрогуморальные механизмы, регулирующие энергетический баланс, можно разделить на три составляющие:

1. *Периферическая*, или *афферентная, система* генерирует сигналы из различных мест. Ее основными компонентами являются *лептин* и *адипонектин*, вырабатываемые жировыми клетками, *грелин* из желудка, *пептид YY* (PYY) из подвздошной и толстой кишки, а также *инсулин* из поджелудочной железы.

* **Лептин.** Название "*лептин"* происходит от греческого термина leptos, означающего "тонкий". Лептин, 16-килограммовый гормон, синтезируемый жировыми клетками, является продуктом *гена ob*. Мыши с генетическим дефицитом лептина (мыши ob/ob) или лептиновых рецепторов (мыши db/db) не способны ощущать достаточность жировых запасов, переедают и набирают вес, ведя себя так, как будто они недоедают. Таким образом, ожирение у этих животных является следствием отсутствия сигнала о достаточности энергии, который в норме подается лептином.

Хотя в общем смысле уровень лептина регулируется достаточностью жировых запасов, точные механизмы, регулирующие выход лептина из жировой ткани, до конца не определены, однако установлено, что секреция лептина стимулируется при избытке жировых запасов. В гипоталамусе лептин стимулирует нейроны POMC/CART, вырабатывающие анорексигенные нейропептиды (в первую очередь меланоцит-стимулирующий гормон), и ингибирует нейроны NPY/AgRP, вырабатывающие нейропептиды, вызывающие потребление пищи (орексигенные). При недостаточных запасах жира в организме секреция лептина снижается, а потребление пищи увеличивается. В дополнение к этим эффектам лептин может функционировать как провоспалительный цитокин и участвовать в регуляции кроветворения и лимфопоэза.

* **Адипонектин.** Инъекции *адипонектина* мышам стимулируют окисление жирных кислот в мышцах, что приводит к уменьшению жировой массы. Этот гормон вырабатывается в основном адипоцитами. Его уровень в крови очень высок, примерно в 1000 раз выше, чем у других полипептидных гормонов, и ниже у людей с ожирением, чем у худых. Адипонектин, который называют "*молекулой сжигания жира*" и "ангелом-хранителем против ожирения", направляет жирные кислоты в мышцы для их окисления. Он уменьшает поступление жирных кислот в печень и общее содержание печеночных триглицеридов, а также снижает выработку глюкозы в печени, что приводит к повышению чувствительности к инсулину и защите от метаболического синдрома. Адипонектин циркулирует в виде комплекса из трех, шести или даже более агрегатов мономерной формы и связывается с двумя рецепторами - AdipoR1 и AdipoR2 . Эти рецепторы встречаются во многих тканях, включая мозг, но AdipoR1 и AdipoR2 наиболее высоко экспрессируются в скелетных мышцах и печени, соответственно. Связывание адипонектина с рецепторами запускает сигналы, активирующие циклическую аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу, которая, в свою очередь, фосфорилирует и инактивирует ацетил-коэнзим А карбоксилазу, ключевой фермент, необходимый для синтеза жирных кислот.
* ***Грелин*** вырабатывается в желудке и в аркуатном ядре гипоталамуса. Это единственный известный гормон кишечника, который увеличивает потребление пищи (*орексигенный эффект*). Его введение грызунам вызывает прожорливое питание, даже после повторного введения. Длительные инъекции вызывают набор веса, увеличивая потребление калорий и снижая использование энергии. Грелин действует, связываясь с рецептором секретогена гормона роста, который в изобилии присутствует в гипоталамусе и гипофизе. Уровень грелина повышается перед едой и снижается через 1-2 часа после приема пищи. Однако у людей с ожирением постпрандиальное подавление уровня грелина ослаблено, что приводит к сохранению ожирения.
* ***Пептид YY***. PYY секретируется эндокринными клетками подвздошной и толстой кишки. Уровень PYY в плазме крови низкий во время голодания и повышается вскоре после приема пищи. Внутривенное введение PYY снижает потребление энергии, а его уровень обычно повышается после операции желудочного шунтирования. Эти наблюдения привели к тому, что в настоящее время ведутся работы по получению PYY для лечения ожирения. *Амилин*, пептид, секретируемый вместе с инсулином из β-клеток поджелудочной железы и снижающий потребление пищи и набор веса, также рассматривается для лечения ожирения и диабета. И PYY, и амилин действуют централизованно, стимулируя нейроны POMC/CART в гипоталамусе, что приводит к снижению потребления пищи.

1. *Аркуатное ядро в гипоталамусе* обрабатывает и интегрирует нейрогуморальные периферические сигналы и генерирует эфферентные сигналы. Оно содержит два подмножества нейронов первого порядка: (1) нейроны *POMC* (про-опиомеланокортин) и *CART* (транскрипты, регулируемые кокаином и амфетамином) и (2) нейроны, содержащие NPY (нейропептид Y) и AgRP (агути-родственный пептид). Эти нейроны первого порядка взаимодействуют с нейронами второго порядка.
2. *Эфферентная система* , передающая сигналы, генерируемые нейронами второго порядка гипоталамуса, для контроля потребления пищи и расхода энергии. Гипоталамическая система также взаимодействует с центрами переднего и среднего мозга, которые контролируют вегетативную нервную систему.

Нейроны POMC/CART способствуют расходу энергии и снижению веса за счет выработки анорексигенного α-меланоцит-стимулирующего *гормона* (MSH) и активации меланокортиновых рецепторов 3 и 4 (MC3/4R) в нейронах второго порядка. Нейроны NPY/AgRP способствуют потреблению пищи (*орексигенный эффект*) и набору веса за счет активации рецепторов Y1/5 во вторичных нейронах.



**Рис. 6. Регулирование энергетического баланса.**

Жировые ткани генерируют афферентные сигналы, влияющие на активность гипоталамуса, который является центральным регулятором аппетита и сытости. Эти сигналы уменьшают потребление пищи, подавляя анаболические схемы, и увеличивают расход энергии за счет активации катаболических схем. PYY - пептид YY. (Из книги Robbins-Cotran; Pathological Basis of Disease)

**Роль жировой ткани в развитии ожирения**

Помимо лептина и адипонектина, жировая ткань вырабатывает цитокины, такие как TNF, IL-6, IL-1 и IL-18, хемокины и стероидные гормоны. Повышенная продукция цитокинов и хемокинов жировой тканью у пациентов с ожирением создает хроническое субклиническое (бессимптомное) воспалительное состояние, включающее высокий уровень циркулирующего С-реактивного белка. Благодаря своей многообразной деятельности жировая ткань участвует в контроле энергетического баланса и энергетического обмена, функционируя как связующее звено между липидным обменом, питанием и воспалительными реакциями. Таким образом, адипоцит, которому отводилась неясная и пассивная роль "Золушки среди клеток метаболизма", теперь является "красавицей бала" на переднем крае метаболических исследований.

Общее количество адипоцитов формируется в детском и подростковом возрасте, и оно выше у людей с ожирением, чем у худых. У взрослых количество адипоцитов остается постоянным, даже после потери или увеличения веса, но происходит непрерывный оборот клеточной популяции. По оценкам, ежегодно обновляется около 10 % адипоцитов, независимо от уровня массы тела человека. Таким образом, хотя жировая масса взрослого человека может увеличиваться за счет увеличения существующих адипоцитов, их количество жестко контролируется и предопределяется в детском и подростковом возрасте. У людей, которые худеют после диетических режимов, хорошо известные трудности с поддержанием потери веса отчасти являются следствием отсутствия снижения количества адипоцитов и повышенного аппетита, вызванного дефицитом лептина.

***Общие последствия ожирения***

Ожирение, особенно центральное, повышает риск развития ряда заболеваний, включая диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Ожирение является основной движущей силой группы изменений, известных как *метаболический синдром,* характеризующийся висцеральным или внутрибрюшным жировым слоем, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, непереносимостью глюкозы, гипертонией, гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП.

- Ожирение ассоциируется с *инсулинорезистентностью* и *гиперинсулинемией*, важными признаками диабета 2-го типа, а снижение веса приводит к улучшению состояния. Предполагается, что избыток инсулина, в свою очередь, может играть роль в задержке натрия, увеличении объема крови, выработке избыточного количества норадреналина и пролиферации гладких мышц, которые являются отличительными признаками гипертонии. Независимо от природы патогенетических механизмов, риск развития гипертонии у лиц, ранее страдавших нормотензией, увеличивается пропорционально весу.

- У людей с ожирением обычно наблюдается гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП, а это может повышать риск развития *ишемической болезни сердца* у людей с сильным ожирением. Следует подчеркнуть, что связь между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями не является однозначной, и такая связь может быть связана скорее с сопутствующими диабетом и гипертонией, чем с весом.

- Ожирение ассоциируется с *неалкогольной жировой болезнью печени*. Это состояние чаще всего встречается у пациентов с сахарным диабетом и может прогрессировать до фиброза и цирроза. Холелитиаз (желчные камни) встречается в шесть раз чаще у тучных людей, чем у худых. Увеличение общего холестерина в организме, повышенный оборот холестерина и усиленное выведение холестерина с желчью предрасполагают к образованию богатых холестерином желчных камней.

- Ожирение ассоциируется с *гиповентиляцией* и *гиперсомноленцией*. Гиповентиляционный синдром - это совокупность дыхательных аномалий у людей с сильным ожирением. Его называют *пиквикским синдромом, по имени* толстяка, который постоянно засыпал в романе Чарльза Диккенса "Пиквикские книжки". Характерна повышенная сонливость, как ночью, так и днем, которая часто сопровождается апноэ во время сна, полицитемией и в конечном итоге правосторонней сердечной недостаточностью.

- Заметное ожирение предрасполагает к развитию *дегенеративного заболевания суставов* (остеоартрита). Эта форма артрита, которая обычно возникает у пожилых людей, во многом объясняется кумулятивным эффектом повышенной нагрузки на суставы, несущие вес.