

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»

В. В. Лелевич  
В. М. Шейбак  
А. А. Масловская

## ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ДЕТСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Допущено  
Министерством образования Республики Беларусь  
в качестве учебного пособия  
для студентов учреждений высшего образования  
по специальности 1-79 01 02 «Педиатрия»

Гродно  
ГрГМУ  
2019

УДК 612.015.3-053.2(075.8)

ББК 28.073я73+57.3я73

Л 43

Авторы: зав. каф. биологической химии ГрГМУ, д-р мед. наук,  
проф. В. В. Лелевич;  
д-р мед. наук, проф. каф. биологической химии ГрГМУ  
В. М. Шейбак,  
канд. мед. наук, доц. каф. биологической химии ГрГМУ  
А. А. Масловская.

Рецензенты: проф., зав. каф. биохимии УО «Белорусский  
государственный медицинский университет»  
А. Д. Таганович;  
проф., зав. каф. биохимии УО «Гомельский  
государственный медицинский университет» А. И. Грицук;  
кафедра биохимии УО «Гомельский государственный  
медицинский университет».

**Лелевич В.В.**

Л 43

Обмен веществ в детском организме : учебное пособие  
по биологической химии для студентов педиатрического  
факультета / В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, А. А. Маслов-  
ская. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 212 с.

ISBN 978-985-595-128-6.

В книге обобщены и систематизированы новые данные об особенностях метаболизма в организме ребенка. Представлены данные по характеристике энергетического, углеводного, липидного, белкового, аминокислотного обменов в детском возрасте. Рассмотрены роль молока в питании детей и потребность в пищевых веществах у растущего организма в зависимости от возраста. Описаны особенности обмена витаминов, возрастное становление эндокринной системы и гормональной регуляции, а также специфика протекания метаболических процессов и функционирования отдельных органов и тканей (печень, кровь, нервная система, почки, соединительная ткань) в детском организме. Приведены основные биохимические показатели в биологических жидкостях ребенка.

Для студентов педиатрического факультета медицинских вузов, педиатров, неонатологов, клинических биохимиков.

УДК 612.015.3-053.2(075.8)

ББК 28.073я73+57.3я73

ISBN 978-985-595-128-6

© Лелевич В. В., Шейбак В. М., Масловская А. А., 2019

© ГрГМУ, 2019

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA	–	«Взрослый» гемоглобин А
HbD	–	Гемоглобин D
HbE	–	Гемоглобин E
HbF	–	Гемоглобин плода (фетальный гемоглобин)
HbM	–	Гемоглобин M
HbP	–	Примитивный гемоглобин
HbS	–	Гемоглобин S
IgA	–	Иммуноглобулин A
IgD	–	Иммуноглобулин D
IgE	–	Иммуноглобулин E
IgG	–	Иммуноглобулин G
IgM	–	Иммуноглобулин M
Met-Hb M	–	Метгемоглобин M
UCP1	–	Белок митохондриальной мембраны
АДФ	–	Аденозиндифосфат
АКТГ	–	Адренокортикотропный гормон
АлАТ (АЛТ)	–	Аланинаминотрансфераза
Арг-Гли-Асп	–	Последовательность аминокислот: аргинин-глицин-аспартат
АсАТ (АСТ)	–	Аспартатаминотрансфераза
АТФ	–	Аденозинтрифосфат
ГАГ	–	Гликозаминогликаны
ГАМК	–	Гамма-аминомасляная кислота
ГМФ	–	Гуанозинмонофосфат
ГС	–	Гепарансульфат
ГТГ	–	Гонадотропный гормон
ДВС-синдром	–	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	–	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	–	Дерматансульфат
ЖДА	–	Железодефицитные анемии
ЗВУР	–	Задержка внутриутробного развития
ИМФ	–	Инозинмонофосфат
КС	–	Кератансульфат
КЭБ	–	Коэффициент эффективности белка

КЭМ	–	Коэффициент энергетической метаболизации
ЛГ	–	Лютеинизирующий гормон
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛПВП	–	Лipoproteины высокой плотности
ЛПНП	–	Лipoproteины низкой плотности
ЛПОНП	–	Лipoproteины очень низкой плотности
ЛППП	–	Лipoproteины промежуточной плотности
мРНК	–	Матричная РНК
НАД	–	Никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДФ	–	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат окисленный
НАДФН+Н <sup>+</sup> (НАДФН <sub>2</sub> )	–	Никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
НЭЖК	–	Неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты
ОМФ	–	Оротидинмонофосфат
ПНЖК	–	Полиненасыщенные жирные кислоты
ПФП	–	Пентозофосфатный путь
РНК	–	Рибонуклеиновая кислота
СТГ	–	Соматотропный гормон
T <sub>3</sub>	–	Трийодтиронин
T <sub>4</sub>	–	Тироксин
ТТГ	–	Тиреотропный гормон
УДФ	–	Уридиндифосфат
УДФГТ	–	УДФ-глюкуронилтрансфераза
ФЖН	–	Физиологическая желтуха новорождённых
ФСГ	–	Фолликулостимулирующий гормон
Х4С	–	Хондроитин-4-сульфат
Х6С	–	Хондроитин-4-сульфат
ХМ	–	Хиломикроны
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЦТД	–	Цепь тканевого дыхания

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Биологическая химия изучает химическую природу веществ, входящих в состав живых организмов, превращение этих веществ, а также связь данных превращений с деятельностью отдельных тканей и всего организма в целом. Данные параметры существенно меняются на разных стадиях постнатального развития, и их знание имеет важное значение в формировании профессиональных компетенций врачей-педиатров. Характеристика метаболизма у ребенка в процессе роста организма не получила достаточного освещения в учебниках «Биологическая химия» А. Д. Тагановича и соавторов, «Биологическая химия» Т. Т. Березова, Б. Ф. Коровкина, рекомендуемых для студентов медицинских вузов. Эта информация была систематизирована в учебном пособии В. В. Лелевича и соавторов «Биохимические особенности детского организма» (2001). В данном издании авторы стремились отразить новейшие достижения этой весьма быстро развивающейся области знаний в последнее время.

В пособии описаны характерные черты основных видов обмена веществ в растущем организме: энергетического, углеводного, липидного, аминокислотного, водно-солевого. В зависимости от возраста рассмотрены потребности ребенка в пищевых веществах, особенности обмена витаминов, возрастное становление эндокринной системы и гормональной регуляции, а также специфика протекания метаболических процессов и функционирования отдельных органов и тканей (печень, кровь, нервная система, почки, соединительная ткань) у детей. Вместе с тем в пособии не повторяются данные о метаболизме при врожденных заболеваниях, имеющиеся в рекомендуемых учебниках.

Представленный в пособии материал позволит повысить уровень теоретической подготовки по биохимии детского организма студентам педиатрического факультета, он будет полезен при изучении медико-биологических и клинических дисциплин.

*Авторы*

## ВВЕДЕНИЕ

Биологическая химия – это наука о качественном составе, количественном содержании и преобразовании в организме соединений, образующих живую материю. Особенно бурный процесс развития биохимии характерен для нескольких последних десятилетий. Этому способствовало активное применение в биохимических исследованиях новых высокоэффективных и чувствительных методов. Важную роль в расширении возможностей научного поиска в биохимии сыграли рентгеноструктурный анализ, газовая, жидкостная и капиллярная хроматография, метод радиоактивно меченых атомов, инфракрасная и ультрафиолетовая спектрофотометрия, электрофорез и другие. Важными и приоритетными направлениями в биохимии и молекулярной биологии в последнее время являются генетическая инженерия и биотехнология. Они являются базой для создания и производства разнообразных препаратов для медицины – ферментов, гормонов, биологически активных пептидов, вакцин, моноклональных антител, простагландинов. В этой связи биохимия занимает важную роль в структуре медицинского образования. По существующему учебному плану в медицинских ВУЗах биохимия изучается на 2-м курсе на разных факультетах. С учетом специфики существующих типовых учебных программ по биохимии для разных специальностей в ходе учебного процесса реализуются определенные профильные отличия преподавания предмета на отдельных факультетах.

Преподавание биохимии на педиатрическом факультете проводится в объеме 180 аудиторных часов. Типовая учебная программа по биохимии для студентов педиатрического факультета в основном соответствует таковой для лечебного факультета. Однако, в соответствии с конечными целями подготовки врачей по специальности «Педиатрия» она включает в себя ряд профильных вопросов. В процессе преподавания дисциплины особый акцент делается на изучение специфических особенностей обмена веществ у здорового ребенка, в том числе в период новорожденности; формируются представления о заболеваниях, связанных с врожденными нарушениями

метаболизма, о способах их диагностики с использованием современных лабораторных технологий. Профилизация преподавания на педиатрическом факультете обеспечивается соответствующим набором методических рекомендаций и пособий.

У детей в процессе роста и развития происходят значительные изменения морфологических характеристик тканей, их химического состава и метаболизма, поэтому детский организм нельзя рассматривать как уменьшенную копию взрослого.

Существует целый ряд особенностей, отличающих организм ребенка от взрослого. Прежде всего это проявляется в наличии своеобразных черт у всех видов обмена веществ ребенка. Состояние метаболизма в каждом возрастном периоде обеспечивает оптимальное для роста соотношение пластических и биоэнергетических процессов. У детей интенсивность анаболизма превышает интенсивность катаболизма, у взрослых скорости этих процессов выравниваются. Для организма ребенка характерна высокая напряженность всех видов обмена, наиболее выраженная в раннем возрасте. Системы и механизмы регуляции (нервная система, эндокринные железы, почки) находятся у детей в процессе развития, что приводит к лабильности метаболизма, несовершенству биохимической адаптации, легкости возникновения патологических изменений в обмене веществ и появлению характерных отличий в признаках того или иного заболевания у детей по сравнению с клиническим течением той же патологии у взрослых. Все это требует от современного врача-педиатра глубоких теоретических знаний и эрудиции в вопросах биохимических особенностей детского организма, что помогает понять некоторые закономерности патогенеза и отличительные черты симптоматики целого ряда заболеваний детского возраста.

# Глава 1

## СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

### Содержание белков в тканях детского организма

В основе структуры любого организма и всех протекающих в нем реакций лежат белки. Любые изменения структуры и функции белков приводят к изменению жизнеспособности клетки, ткани и организма в целом. Развитие индивидуума в онтогенезе происходит в соответствии с особенностями его генома и видовой последовательности реализации генетической информации, закрепленной предшествующей эволюцией и унаследованной от родителей. В определенные периоды происходят события, включающие/выключающие механизмы регуляции некоторых групп генов, ответственных за морфофункциональное становление, единство, эффекторную и регуляторную эффективность неспецифических и специфических процессов. Конечным итогом реализации экспрессии генов является изменение количественного и качественного содержания белка в организме.

Содержание белка в тканях меняется в процессе развития организма. Так, у плода общее количество белка составляет 10%, у новорожденного – 12%, у взрослых – 18-20% от массы тела. Баланс белка поддерживается процессами постоянного биосинтеза и деградации.

Таблица 1. – Содержание общего белка, альбуминов и глобулинов в сыворотке детей (г/л)

Возраст	Общий белок	Альбумины	Глобулины
Новорожденные	47 - 65	23,0 - 46,0	11,7 - 35,0
1-й месяц	41 - 55	25,5 - 38,5	9,4 - 29,7
2-й месяц	47 - 59	26,3 - 44,8	9,3 - 27,7
6-й месяц	54 - 68	28,6 - 49,6	12,9 - 33,4
1 год	57 - 78	28,5 - 51,1	15,4 - 38,0
1-4 года	59 - 79	37,0 - 52,0	18,0 - 42,0
5-14 лет	62 - 82	37,0 - 52,0	18,0 - 42,0



Наиболее интенсивно происходит биосинтез белка в печени, скелетных мышцах, коже и клетках мозга. В тканях плода преимущественно содержатся гидрофильные белки, и только к концу внутриутробного развития у плода активируется синтез гидрофобных белков соединительной ткани.

Каждый возраст имеет свой белковый состав тканей и органов. В тканях эмбриона различные белки появляются на разных временных этапах развития. Образование альбуминов начинается на 8-й неделе, а к 13-й неделе в плазме определяется уже около различных 10 белков. В разные периоды онтогенеза гены, ответственные за биосинтез полипептидных цепей, функционируют неодинаково. Это приводит к образованию белков, отличающихся по аминокислотному составу и функциональным свойствам (*изоферменты*).

Одной из существенных особенностей белкового состава на ранних этапах онтогенеза является биосинтез эмбриональных белков типа фетопротеинов. Основную роль при этом играют клетки трофобласта и печень плода. Максимальная концентрация  $\alpha$ -фетопротеина в крови плода наблюдается в конце 3 месяца внутриутробного развития; но к концу беременности концентрация этого белка в крови плода снижается до 0,5 г/л. В амниотической жидкости содержание  $\alpha$ -фетопротеина в 100 раз ниже. После рождения ребенка уровень  $\alpha$ -фетопротеина в плазме снижается примерно в 600 раз, поэтому количественное его определение возможно только с помощью *радиоиммунных методов*.

### **Увеличение концентрации $\alpha$ -фетопротеина в крови у взрослых характерно для злокачественных новообразований печени**

Повышение содержания  $\alpha$ -фетопротеина в амниотической жидкости наблюдается при врожденных пороках развития, что используется для антенатальной диагностики. Длительное сохранение синтеза больших количеств  $\alpha$ -фетопротеина или его усиление (интенсификация) отмечается при затянувшейся физиологической желтухе новорожденных, атрезии желчных путей, а также при врожденном и неонатальном гепатитах (*гепатит новорожденных*).

Содержание общего белка в сыворотке крови здоровых новорожденных составляет около  $56,8 \pm 0,4$  г/л. С возрастом концентрация белка увеличивается, достигая уровня взрослых ( $68,3 \pm 1,9$  г/л) к 3-4 годам, при этом индивидуальные колебания показателей в раннем возрасте могут быть значительно больше, чем во взрослом.

В течение первых месяцев жизни концентрация **глобулиновых фракций** низкая, что приводит к относительной *гиперальбуминемии* до 66-76%. В периоде между 2-м и 12-м месяцами концентрация  $\alpha_2$ -глобулинов временно превышает взрослый уровень.

Количество **фибриногена** при рождении гораздо ниже, чем у взрослых (около 2,0 г/л), но к концу первого месяца достигает обычной нормы (4,0 г/л).

Низкий уровень белка в плазме крови у детей первых месяцев жизни объясняется незрелостью ферментов печени, в частности, ретикулоэндотелиальной системы. Отличается у детей также соотношение белков плазмы крови – альбуминов и глобулинов. С возрастом происходит повышение уровня общего белка в крови, главным образом, за счет увеличения концентрации альбуминов и  $\gamma$ -глобулинов. Динамика количества общего белка, альбуминов и глобулинов в сыворотке детей (г/л) представлена в таблице 1.

У новорожденных в первые дни жизни наряду с альбуминами, имеющими относительно небольшую молекулярную массу (70000 Да), с мочой выводятся высокомолекулярные белки (150000 Да и выше), что является следствием повышенной проницаемости базальных мембран клеток почечных клубочков и недостаточной реабсорбции белка в почечных канальцах. Состояние почечного фильтра у новорожденных относительно нормализуется в течение 1-й недели жизни: высокомолекулярные белки в моче исчезают. Однако низкомолекулярные белки (альбумины) обнаруживаются в моче, хотя их экскреция на протяжении первых 4 месяцев значительно уменьшается.

## Изменение белкового состава организма в онтогенезе

У человеческого эмбриона примерно с 6 недели синтезируется эмбриональный гемоглобин, состоящий из  $2\alpha 2\varepsilon$  полипептидных цепей. Это так называемый примитивный гемоглобин (HbP). Он обнаруживается в крови эмбриона до 12 недели, затем этот тип гемоглобина исчезает.

С 6-8 недели внутриутробного развития начинает синтезироваться гемоглобин плода (HbF), состоящий из  $2\alpha 2\gamma$  цепей.

В условиях относительной кислородной недостаточности внутриутробный (*фетальный*) гемоглобин имеет более высокое сродство к кислороду материнской крови. Таким образом, отличительной особенностью эритроцитов новорожденных является то, что в этих клетках 50-80% гемоглобина представлено HbF. Этот вариант гемоглобина есть и в крови взрослого человека, но в норме он составляет менее 1% от общего количества гемоглобина крови взрослого и определяется в 1-7% от общего числа эритроцитов крови. Однако у плода эта форма гемоглобина является доминирующей, основной.

*Повышенное сродство HbF к кислороду и позволяет сравнительно малому объёму крови плода выполнять кислородоснабжающие функции более эффективно.* Однако HbF обладает меньшей стойкостью к разрушению и меньшей стабильностью в физиологическом диапазоне pH и температур организма.

В течение последнего триместра беременности и вскоре после рождения ребёнка HbF постепенно, в течение первых нескольких недель или месяцев жизни, параллельно увеличению объёма крови, замещается «взрослым» гемоглобином A (HbA), менее активным транспортёром кислорода, но более стойким к разрушению и более стабильным при различных значениях pH крови и температуры тела. Такое замещение происходит вследствие постепенного снижения продукции  $\gamma$ -цепей глобина и постепенного увеличения синтеза  $\beta$ -цепей созревающими эритроцитами.

Повышенное сродство к кислороду HbF определяется его первичной структурой: в  $\gamma$ -цепях вместо лизина-143 ( $\beta$ -143 лизин у HbA) находится серин-143, имеющий незаряженную

(полярную) гидроксильную группу. В связи с этим молекула HbF имеет меньшее количество положительно заряженных боковых радикалов, и основной конкурент за связь гемоглобина с кислородом – **2,3-дифосфоглицерат** – в меньшей степени связывается с гемоглобином. В таких условиях кислород получает приоритет и в большей степени связывается с гемоглобином.

Содержание HbF варьирует от 82-85% (у недоношенных) до 70% (у доношенных), то есть по мере созревания плода уровень фетального гемоглобина крови снижается. Примерно с 6 месяца жизни концентрация HbF в крови находится на уровне взрослых (составляет 1-2% от общего количества гемоглобина).

В дальнейшем с возрастом у людей могут образовываться *минорные формы гемоглобина*: HbA<sub>2</sub>, состоящий из 2 α 2 δ цепей, а также HbA<sub>1B</sub> и HbA<sub>1C</sub>, у которых N-концевые остатки валина в β-цепи связаны с глюкозо-6-фосфатом. Увеличение указанных форм гемоглобина наблюдается при гипергликемическом синдроме (сахарный диабет 1 и 2 типа, метаболический синдром).

### **Иммуноглобулины у детей**

Иммуноглобулины – это группа белков плазмы крови, выполняющих функцию специфической иммунологической защиты. Они образуются в организме при контакте с токсинами, антигенами паразитарной, микробной, вирусной и другой природы.

Всего в организме человека вырабатывается 5 типов иммуноглобулинов, каждый из которых выполняет свою функцию. Они обозначаются заглавными буквами латинского алфавита: A, M, G, D, E.

**Иммуноглобулин А (IgA)** защищает слизистые оболочки человека. Он связывает микробы и вирусы непосредственно в полости рта, в дыхательных путях, пищеварительном тракте и не дает им проникнуть во внутренние органы (легкие, сердце, печень).

**Иммуноглобулин М (IgM)** вырабатывается В-лимфоцитами.

**Иммуноглобулин G (IgG)** вырабатываются при попадании в организм вирусов, микробов, аллергенов.

**Иммуноглобулин Е (IgE)** синтезируется в ответ на размножение в организме паразитов (глистные инвазии) и контролируют развитие аллергических реакций.

Содержание **иммуноглобулина D (IgD)** менее 1%, а его функции до конца не ясны.

Плод начинает вырабатывать собственные иммуноглобулины между 10-й и 12-й неделями внутриутробного развития. Он синтезирует значительное количество **IgG** сам и, кроме того, получает их через плаценту от матери. Материнские антитела класса **G** защищают новорожденных и детей первых месяцев жизни от дифтерии, вирусов полиомиелита, кори, краснухи и от микробных инфекций.

Если микробы или вирусы, проникают через плаценту, иммунная система плода отвечает увеличением количества **IgM**.

Выработка **IgA** начинается с четвертого месяца жизни ребенка, но лишь к 4 годам его концентрация приближается к значениям взрослых. Эти антитела не проникают через плаценту, а значит, у детей первых лет жизни есть физиологический дефицит **IgA**. Дефицит **IgA** уменьшается, если ребенок получает грудное молоко.

В первые годы жизни ребенка отмечается физиологическая гипогаммаглобулинемия, и появляется восприимчивость к инфекциям. Поэтому именно с 3 месяца целесообразно начинать активную иммунизацию детей (прививки).

Содержание собственных **IgG** у детей достигает уровня взрослых к 1-6 годам жизни, причем эти сроки подвержены значительным индивидуальным колебаниям.

При электрофорезе белков плазмы крови иммуноглобулины располагаются в зоне  $\gamma$ -глобулинов. **IgG** составляют 70-80% общего количества иммуноглобулинов. Они несут антитела против большинства антигенов, чем и обусловлена их особенно важная функция в защитных реакциях. Относительное содержание остальных иммуноглобулинов следующее: **IgM** – 5-10 %, **IgA** – 10-15%; **IgD** – 1%; **IgE** – 0,01 % от общего количества иммуноглобулинов.

Различают 4 подкласса **IgG**: **IgG<sub>1</sub>**, **IgG<sub>2</sub>**, **IgG<sub>3</sub>**, **IgG<sub>4</sub>**. На долю **IgG<sub>1</sub>** приходится 60-65%, **IgG<sub>2</sub>** – 20-25%, **IgG<sub>3</sub>** и **IgG<sub>4</sub>** – 10-20%. Первые три подкласса **IgG** осуществляют активацию

комплемента по классическому пути, что обуславливает их важнейшую роль в образовании иммунных комплексов «антиген-антитело» и нейтрализацию токсинов.

IgG<sub>3</sub> и IgG<sub>4</sub> участвуют в инициации аллергических реакций немедленного типа, присоединяясь (подобно IgE) к тучным клеткам, базофилам и эозинофилам.

При дефиците IgG<sub>2</sub> создается повышенная чувствительность к ряду инфекций, в том числе вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus*.

Синтез собственных IgM осуществляется плодом уже на 5 неделе внутриутробного развития. Плод отвечает повышением синтеза IgM на антигенную стимуляцию – поступление антигенов через плаценту, следовательно, количество этих иммуноглобулинов может нарастать при внутриутробном инфицировании плода (*врожденный сифилис, токсоплазмоз*). Повышение у новорожденного уровня IgM более 300 мг/л свидетельствует о внутриутробном контакте плода с антигенами.

Дефицит IgM у детей раннего возраста проявляется рецидивирующими инфекциями: стафилококковой пиодермией, менингококковой септициемией, язвенным колитом с длительной диареей.

IgA включает в себя два вида специфических белков: сывороточный (IgA<sub>1</sub>) и секреторный (IgA<sub>2</sub>). Первый обнаруживается в сыворотке крови, второй – преимущественно в секретах слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, в мокроте, слюне, слезной жидкости, молозиве и молоке.

Грудное вскармливание обеспечивает новорожденным защиту от инфекции. В молозиве, а позднее и в зрелом молоке содержатся преимущественно IgA и в значительно меньшей степени IgM и IgG.

Для новорожденных грудное молоко является главным источником IgA, так как локальный синтез данного иммуноглобулина лимфоидной тканью кишечника находится в этот период еще на низком уровне. Наивысшая концентрация IgA имеется в молозиве в первые дни лактации, в течение дальнейших 2-3 недель содержание IgA в молоке снижается в 10

раз. Секреторный IgA<sub>2</sub> участвует в формировании местного иммунитета слизистых оболочек.

Локальный синтез IgA<sub>2</sub> происходит уже на ранних этапах жизни ребенка. Содержание секреторного IgA<sub>2</sub> в организме новорожденного уже через 3 недели после рождения приближается к таковому у взрослого человека. Наиболее выраженная стимуляция образования IgA<sub>2</sub> достигается после попадания антигена (в особенности представленного живыми вирусами и бактериями) на слизистые оболочки.

Уровень сывороточного IgA (IgA<sub>1</sub>), в отличие от секреторного, увеличивается у ребенка вплоть до 10-15-летнего возраста.

IgD в сыворотке крови здоровых новорожденных **не обнаруживаются до 6-12 месяцев жизни**. Появление этих иммуноглобулинов в крови совпадает с началом их активного синтеза В-лимфоцитами ребенка. Внутриутробная гипоксия плода, сопровождающая отягощенную беременность (экстрагенитальная патология беременных), приводит к **появлению IgD у новорожденных**. Гемолитическая болезнь новорожденных, гипербилирубинемия, асфиксия новорожденных также приводят к ранней (преждевременной) стимуляции клона В-лимфоцитов, продуцирующих IgD.

IgE содержатся в плазме в очень низких концентрациях, однако именно с этим классом иммуноглобулинов связана аллергическая реактивность. В состав IgE входят реагены, то есть сенсibilизирующие антитела. После контакта с аллергеном IgE играет роль пускового механизма аллергических реакций немедленного типа. Этому способствует свойство IgE накапливаться преимущественно в коже и слизистых оболочках, где они фиксируются на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов, тромбоцитов крови.

В результате присоединения специфического антигена происходит дегрануляция этих клеток и выброс биологически активных веществ, что и лежит в основе возникновения многих аллергических состояний.

Количество IgD и IgE в сыворотке крови ребенка становится таким же, как у взрослых, к 11-15 годам жизни.

## Глава 2 ФЕРМЕНТЫ

### Изменение ферментного состава в онтогенезе

Ферментный состав клеток определяется функциональными особенностями органов и тканей.

В ядре клетки содержится генетическая информация о синтезе огромного количества белков (ферментов). Однако клетки никогда не синтезируют все ферменты одновременно. Количество и разнообразие белков и, в частности, ферментов определяется степенью их участия в метаболизме. В процессе роста меняется метаболическая активность тканей, т.е. изменяется скорость обмена веществ и отдельных метаболических путей, поэтому в ходе развития от оплодотворенного яйца до взрослого организма наблюдается выраженная **динамика экспрессии ферментов**. Это значит, что синтез ферментов происходит в различных тканях с разной скоростью. Кроме того, в клетке синтезируются только те ферменты и в таких количествах, которые необходимы для выполнения физиологических функций именно на данном этапе онтогенеза, в конкретной метаболической ситуации. Данный факт является отражением метаболической адаптации организма, особенностей функционирования органов и систем на определенном этапе онтогенеза.

Возрастные изменения метаболизма, включающие изменение ферментного состава и активности ферментов в клетках, идут параллельно с дифференцировкой тканей и обусловлены генетическими и эпигенетическими механизмами, т.е. являются следствием **дифференциальной экспрессии генов, процесса**, находящегося под существенным влиянием **факторов внешней среды**. В результате дифференциальной экспрессии одни гены *репрессируются*, а с других *продолжается считывание* генетической информации. На различных этапах развития происходит **включение** новых регуляторных генов и, как следствие этого, появление ферментов (или изоферментов), характерных для более зрелых тканей, в соответствии со значимостью и функцией фермента в клетке.



Активность ферментов в тканях может варьировать вследствие **изменения их количества** (в результате увеличения или уменьшения скорости синтеза или распада), **изменения качественного состава** (набора) ферментов (исчезновение одних ферментов, появление других).

Некоторые ферменты **отсутствуют** на ранних (доэмбриональных) стадиях развития. Например, неоплодотворенная яйцеклетка находится как бы в дремлющем, нефункционирующем состоянии; следовательно, у нее нет необходимости в активном протекании метаболических путей, обеспечивающих клетку энергией. Поэтому в неоплодотворенной яйцеклетке не содержатся цитохромоксидаза (*фермент дыхательной цепи, участвующей в образовании АТФ*) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ, *фермент гликолиза – метаболического пути, также осуществляющего энергообеспечение клетки*). Однако эти ферменты **экспрессируются** (появляются) сразу после оплодотворения яйцеклетки, как только начинается развитие эмбриона (деление клеток).

В печени плода практически отсутствуют реакции глюконеогенеза (*путь синтеза глюкозы из неуглеводных предшественников и промежуточных продуктов обмена веществ*), поскольку во внутриутробном периоде плод постоянно получает глюкозу трансплацентарно из крови матери. Способность печени к глюконеогенезу быстро повышается после рождения за счет экспрессии ключевых ферментов этого метаболического пути, что дает возможность поддерживать уровень гликемии в промежутках между приемами пищи.

В клетках печени у новорожденных быстро происходит увеличение активности галактокиназы, что вызвано поступлением в организм большого количества дисахарида лактозы (*глюкоза+галактоза*), содержащегося в материнском молоке. Во внутриутробном периоде этот фермент в тканях отсутствует.

В раннем неонатальном периоде активность ряда ферментов снижается, особенно тех из них, которые связаны со специфическими особенностями обмена веществ, развитием органов и тканей во внутриутробном периоде. К этой группе

относятся ДНК-полимеразы, ферменты анаэробного гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП).

ДНК-полимераза (фермент синтеза ДНК) чрезвычайно активна во внутриутробном периоде и на первом году жизни ребенка в связи с высокой интенсивностью деления клеток и, следовательно, высокой потребностью в удвоении генетического материала. С замедлением темпа деления клеток активность этого фермента снижается.

Анаэробный гликолиз, активно протекающий у плода и новорожденного, и обеспечивающий устойчивость организма к гипоксии, постепенно сменяется к 3-4 месяцу жизни аэробным гликолизом, более эффективно обеспечивающим потребности организма в энергии.

Активность ферментов ПФП у плода в 2 раза выше, чем у новорожденного, что обусловлено необходимостью синтеза фосфопентоз (компонентов нуклеиновых кислот), а также НАДФН, участвующих в синтезе жирных кислот и холестерина – компонентов мембран пролиферирующих клеток.

Синтаза жирных кислот особенно активна в тканях плода во внутриутробном периоде, когда этот фермент обеспечивает наработку жирных кислот для построения фосфолипидов мембран и накопление жировой ткани к моменту рождения. Сразу после рождения активность этого фермента снижается (поскольку у новорожденного активно протекает *липолиз*) и остается низкой в течение всего периода грудного вскармливания (т. к. питание молоком обеспечивает поступление в организм ребенка необходимого количества готовых жирных кислот). После прекращения грудного вскармливания активность синтазы жирных кислот снова увеличивается.

С возрастом у ребенка повышается активность ферментов окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования. Это свидетельствует о нарастании в тканях интенсивности обменных процессов, в целом, и окислительно-восстановительных процессов – в частности.

Активность оксидоредуктаз в разных органах изменяется неодинаково. Наиболее значительно она увеличивается в печени. Активность многих ферментов, повышаясь после рождения,

достигает уровня взрослых в разное время, в зависимости от органа, ткани, а также от особенностей генотипа ребенка.

В ходе индивидуального развития организма, вследствие избирательной экспрессии генов, появляются тканеспецифические спектры изоферментов. У взрослых в сердце содержится изоформа лактатдегидрогеназы ЛДГ<sub>1</sub>, в печени – ЛДГ<sub>5</sub>. В ткани печени и миокарде эмбриона преобладает фракция ЛДГ<sub>3</sub>. В процессе роста активность ЛДГ<sub>1</sub> в миокарде нарастает, а в печени количество этого изофермента снижается, уступая место ЛДГ<sub>5</sub>.

В сыворотке крови у новорожденных и детей первого года жизни повышена активность ряда ферментов, вследствие более высокой проницаемости клеточных мембран. По мере снижения проницаемости мембран активность этих ферментов приближается к уровню взрослых. Это имеет место в отношении *аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, фруктозо-1,6-дифосфата альдозазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы.*

Одним из мощных факторов, влияющих на становление активности ферментов органов и тканей растущего организма, является питание. У детей с внутриутробной гипотрофией (*ЗВУР, задержка внутриутробного развития*), развивающейся в результате недостаточного поступления компонентов пищи или гипоксии, активность пищеварительных ферментов и ферментов плазмы крови значительно снижается. Существенно отличается активность ферментов в эритроцитах, лейкоцитах и плазме крови у здоровых доношенных новорожденных от показателей у недоношенных детей, а также у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии и гипоксии.

### **Изменение активности ферментов при патологии (энзимопатии)**

**Энзимопатии (ферментопатии)** в широком смысле слова – патологические изменения активности ферментов. В более узком смысле этим термином обозначают наследственные заболевания, связанные с нарушением структуры и функции ферментных систем, вследствие чего нарушается течение соответствующих химических реакций и развиваются патологические состояния.

Энзимопатии бывают:

1. **Врожденные** – отмечается обусловленное генетически отсутствие, недостаток или дефект структуры какого-либо фермента;

2. **Приобретенные** – изменения активности фермента наступают вторично, в ходе патологического процесса.

Следствием врожденных энзимопатий является отставание ребенка в психофизическом развитии. Энзимопатии могут сопровождаться явлениями *токсического симптомокомплекса, характеризоваться признаками упорного рахита, остеодистрофий, поражением печени и почек.*

Ряд наследственных энзимопатий протекает без заметного нарушения общего состояния больного: *цистинурия, пентозурия, альбинизм.* Часто наследственные энзимопатии у детей связаны с нарушением обмена аминокислот, например *фенилкетонурия, алкаптонурия.* Возможны патологические состояния, обусловленные нарушением процессов реабсорбции в почечных канальцах (*фосфатдиабет, синдром де Тони-Дебре-Фанкони*), связанные с нарушением обмена углеводов (*галактоземия, фруктоземия, гликогенозы*) и билирубина (*синдром Криглер-Найяра, болезнь Жильбера*).

Наиболее распространенным является полное или частичное отсутствие ферментной активности, хотя встречаются и такие наследственные энзимопатии, когда активность ферментов чрезмерно повышена или происходит образование патологических ферментов. Причиной энзимопатий служат мутации генов, ответственных за синтез белковой молекулы энзима, вследствие нарушения матрицы нуклеиновых кислот или изменения их структуры.

Возможны следующие варианты нарушений синтеза ферментов:

1. фермент не синтезируется совсем, так как отсутствует ген;

2. нарушена последовательность аминокислот в молекуле фермента;

3. отсутствует или нарушен синтез кофермента (кофактора);

4. активность фермента изменяется в связи с нарушениями в других ферментных системах;

5. блокада метаболического пути может быть обусловлена генетически предопределенным синтезом веществ, инактивирующих фермент.

Отсутствие или сниженная активность фермента создает предпосылки для накопления в организме метаболитов, предшествующих блокированной реакции или образующихся в результате ее обратного хода и нередко оказывающих токсическое влияние. Такое положение создается при наследственных нарушениях метаболизма аминокислот, например *фенилпировиноградная олигофрения*. Нарушение процессов гликогенолиза сопровождается накоплением гликогена в клетках и нарушением функции печени.

Патологические проявления изменения метаболизма могут возникнуть в связи с недостатком продуктов, образующихся при нормальном течении реакции. Например, гипогликемия при гликогенозах, причем степень гипогликемии во многом определяет тяжесть клинической картины. Возможен вариант, когда предшественники блокированной реакции не оказывают прямого токсического воздействия на организм, но тормозят другие ферментные системы. Например, накопление фруктозо-1-фосфата при фруктоземии влияет на процессы гликогенолиза, что ведет к развитию гипогликемии. Изменение первичной структуры белков приводит к появлению нефизиологических белковых структур, как это наблюдается при серповидноклеточной анемии и других анемиях, связанных с продукцией патологических типов гемоглобина. В некоторых случаях энзимопатия не сопровождается накоплением токсически действующих продуктов и тогда отклонения в обмене веществ обнаруживаются случайно (например, пентозурия).

**Предлагается еще одна классификация энзимопатий:**

*1. Наследственные энзимопатии, связанные:*

- а) с полным выпадением синтеза какого-либо фермента;
- б) с конституциональной слабостью отдельных звеньев ферментных процессов.

*2. Токсическая энзимопатия, обусловленные:*

- а) избирательным угнетением активности отдельных ферментов;

- б) специфическим угнетением биосинтеза ферментов;
- в) неспецифическим угнетением биосинтеза белка.

3. *Алиментарные энзимопатии*, вызванные:

- а) дефицитом витаминов;
- б) дефицитом белка;
- в) дефицитом микроэлементов;
- г) разбалансированностью рационов питания.

4. *Энзимопатия, вызванная нарушением нейрогуморальной регуляции.*

5. *Энзимопатии, связанные с нарушением внутриклеточной организации ферментных процессов.*

Особенно ярко нарушения метаболизма проявляются при наследственных энзимопатиях. В результате организм при энзимопатии утрачивает определенное звено ассимиляции пищевого вещества или метаболита и возникает явление его непереносимости. В подобных случаях нагрузка отдельными пищевыми компонентами может иметь диагностическое значение (например, нагрузка лактозой или сахарозой).

### **Гено- и ферментотерапия наследственных болезней обмена веществ**

Патогенетическое лечение наследственных болезней обмена веществ направлено на коррекцию биохимических и физиологических процессов, нарушенных в результате изменения концентрации белкового продукта мутантного гена. Этот метод лечения наиболее эффективен при наследственных заболеваниях, основным патогенетическим механизмом которых является нарушение утилизации субстрата. Воздействие на метаболические процессы может осуществляться несколькими путями и зависит, прежде всего, от того являются ли патологические симптомы заболевания следствием нарушения утилизации субстрата (вводимого извне или синтезированного в организме) или они обусловлены недостатком продуктов его метаболизма в организме больного.

Коррекция процессов утилизации субстрата может проводиться несколькими способами. Их выбор зависит от того, являются ли клинические симптомы следствием накопления продукта-предшественника метаболического блока или они результат дефицита конечного продукта обменных превращений.

Если симптомы заболевания обусловлены нарушением утилизации субстрата, не синтезирующегося в организме, а поступающего с пищей, основным способом терапевтической коррекции является диетотерапия. Она направлена на ограничение или полное прекращение поступления в организм продукта, превращение которого нарушено в результате ферментативного дефекта. В качестве примера эффективного применения такого лечения можно привести фенилкетонурию и галактоземию, при которых назначение диеты, не содержащей фенилаланина и лактозы, соответственно, в первые недели жизни ребенка, предотвращает развитие клинических проявлений. Таким образом, при этих заболеваниях нет необходимости осуществлять заместительную терапию путем введения в организм недостающего фермента.

Другой подход используется при наследственных заболеваниях, обусловленных нарушением утилизации субстратов, которые синтезируются в организме человека. В этом случае основные пути терапевтических воздействий должны быть направлены на устранение блока биохимических реакций и выведение из организма накапливающегося субстрата или продуктов, образующихся в результате функционирования побочных путей его превращения. Как правило, нарушение утилизации субстрата возникает в результате мутации в генах ферментов, катализирующих соответствующие биохимические реакции.

В ряде случаев блокирование биохимического пути обусловлено снижением концентрации или нарушением транспорта коферментов, прежде всего витаминов. В связи с этим основные методы терапевтического воздействия должны быть направлены на повышение активности фермента.

Этого можно достичь несколькими способами:

- 1) применением лекарственных препаратов, стимулирующих выработку ряда ферментов (особенно продуцируемых структурами эндоплазматического ретикулума);
- 2) введением коферментов;
- 3) введением очищенных ферментов.

Эффективность первых двух подходов недостаточно высока, хотя они продолжают использоваться при лечении ряда

наследственных заболеваний. Например, при метилмалоновой ацидемии в качестве кофактора используют кобаламин, при гомоцистинурии – пиридоксин, при множественной недостаточности СоА-дегидрогеназ – рибофлавин. Для стимуляции процессов функционирования дыхательных цепей митохондрий назначают препараты: филлохинон, содержащий витамины К1 и К3; янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид, а также витамины С и Е, которые являются донорами и акцепторами электронов и обеспечивают антиоксидантный эффект.

Введение коферментов оказывается эффективным для тех редких заболеваний, которые обусловлены мутациями в генах, детерминирующих синтез кофакторов или веществ, ответственных за их транспорт. В качестве примера такого заболевания можно привести наследственную атаксию, обусловленную дефицитом витамина Е. Эта редкая форма атаксий распространена в странах Средиземноморья и в Африке и связана с мутациями в гене микросомального белка, являющегося транспортером активной молекулярной формы витамина Е –  $\alpha$ -токоферола. Снижение концентрации этого белка приводит к нарушению секреции  $\alpha$ -токоферола из печени в кровь и его дефициту в организме. Наиболее эффективный метод лечения этого заболевания – пожизненная заместительная терапия витамином Е. Это позволяет предотвратить развитие клинических симптомов заболевания.

Наиболее эффективным способом терапевтической коррекции энзимопатий является введение недостающего фермента в клетки-мишени. Для этого необходимо:

- получить в достаточном количестве стерильные, неиммуногенные ферменты;
- преодолеть иммунную защиту организма;
- обеспечить доставку фермента в клетки-мишени.

Наиболее перспективной в настоящее время представляется коррекция ферментативных дефектов при лизосомных болезнях, обусловленных снижением активности ферментных систем лизосом. Значимого эффекта удалось добиться с помощью клеточной ферментотерапии при болезни Гоше – аутосомно-рецессивном наследственном заболевании, обусловленном мутацией в гене лизосомного фермента – глюкоцереброзидазы.



Дефицит этого фермента приводит к нарушению процесса расщепления липида – глюкоцереброзида – в лизосомах клеток ретикулоэндотелиальной системы. В результате формируются увеличенные в размерах, нагруженные липидами клетки Гоше, которые вытесняют нормальные клетки различных органов (прежде всего в печени, селезенке, костном мозге).

В настоящее время для терапевтической коррекции этого заболевания используется препарат, содержащий модифицированный фермент глюкоцереброзидазу, способный осуществлять гидролиз глюкоцереброзидов до глюкозы и церамида. Рано начатая заместительная терапия этим ферментом предотвращает развитие заболевания и инвалидизацию больных.

Используется заместительная ферментотерапия при болезни Фабри, болезни Помпе и некоторых вариантах мукополисахаридозов. Наибольшего успеха удается добиться при лечении висцеральных форм лизосомных болезней, не сопровождающихся поражением нервной системы. Это связано с тем, что до настоящего времени не удается создать ферментативные препараты, успешно проникающие через гематоэнцефалический барьер и оказывающих воздействие на обменные процессы в клетках головного мозга.

При некоторых редких наследственных заболеваниях клинические проявления обусловлены повышением активности фермента, в связи с чем терапевтические мероприятия направлены на подавление его активности. Так, например, при порфирии, обусловленной высокой активностью аминолевуленатсинтетазы, назначают препарат, который, ингибирует действие данного фермента, что улучшает состояние больного.

Если коррекция ферментативного дефекта невозможна, терапия должна быть направлена на стимуляцию выведения накапливающегося субстрата и его метаболитов с целью предотвращения их токсического воздействия. Для этого применяют препараты, которые образуют нетоксические соединения с продуктом, подлежащим выведению. Эти соединения выводятся через почки или желудочно-кишечный тракт. При заболеваниях, клинические проявления которых обусловлены дефицитом конечного продукта обменных превращений, лечение направлено на возмещение недостающего

субстрата. Такой терапевтический подход наиболее эффективен при гормон-дефицитных патологиях. Например, раннее назначение тироксина при врожденном гипотиреозе полностью предотвращает развитие клинических симптомов. Успешно проводится заместительная терапия гормоном роста при гипофизарном нанизме и стероидами при врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Ферментотерапия известна достаточно давно – применение в клинике с заместительной целью натурального желудочного сока, пепсина, трипсина, панкреатина. В настоящее время количество используемых в лечебной практике ферментных препаратов увеличивается за счет применения лактазы, дрожжевой сахаразы,  $\gamma$ -амилазы. При муковисцидозе с успехом может быть восполнена недостаточность энтерокиназы, трипсиногена, дисахаридаз.

Важным моментом в повышении эффективности ферментотерапии является транспорт применяемого фермента внутрь клетки. Это достигается путем введения очищенных и высокоактивных ферментов с липосомами непосредственно в кровь или перорально. При этом липосомы разрушаются лизосомальными гидролазами, а активный фермент катализирует реакцию, нарушенную в результате генетического дефекта.

Основными требованиями к ферментной терапии наследственных энзимопатий являются:

1. Применение ферментных препаратов с достаточно высокой активностью и устойчивостью.
2. Доставка активного препарата по соответствующему маршруту к целевой ткани-мишени с последующим адекватным распределением ферментного препарата на субклеточном уровне для эффективного участия в нарушенном звене метаболизма.
3. Защита фермента от инактивации, деградации и иммунологической несовместимости.
4. Успешное испытание предлагаемой модели *in vivo* и достижение биохимического и клинического улучшения.

Однако из-за ряда трудностей биотехнологического и технического характера не всегда удается выполнить эти требования, что ограничивает широкое использование ферментов при наследственных энзимопатиях. К таким трудностям

относится, прежде всего, то, что многие ферменты до сих пор не удается получить в чистом виде, а те, которые получены, все еще крайне дороги. Ферментные дефекты чаще всего локализуются в клетках печени, мышечной и нервной ткани, а попытки парентерального введения и доставки ферментов в соответствующие органы-мишени больного малоэффективны из-за разрушения препаратов в кровеносном русле. В связи с этим предпринимаются попытки иммобилизации ферментов в полупроницаемых, химически инертных капсулах. Разрабатываются и совершенствуются методы химического синтеза ферментов, что позволит облегчить их получение и повысить степень чистоты.

### **Коррекция генома**

Наиболее перспективным и эффективным способом лечения наследственной патологии человека является коррекция генетического дефекта на уровне генов, то есть воздействие на этиологические факторы возникновения заболевания. Это направление в лечении наследственной патологии часто обозначают как генотерапия.

Разрабатываются три основных подхода к коррекции генетических дефектов посредством генотерапии:

1. компенсация экспрессии функционально неактивных аллелей введением в клетку дополнительных копий гена;
2. угнетение избыточной экспрессии гена;
3. усиление иммунного ответа организма.

Первый подход основан на введении в определенные клетки и ткани организма дополнительного генетического материала, корригирующего нарушение экспрессии одного или нескольких мутантных генов. Этот подход наиболее часто используют для коррекции генетического дефекта при моногенных и некоторых мультифакториальных заболеваниях. Коррекция генетического дефекта осуществляется как в половых, так и в соматических клетках организма. Более предпочтительна генотерапия на уровне соматических клеток, так как она позволяет модифицировать экспрессию генов в определенном типе клеток и тканей, и не приводит к передаче измененной генетической информации в ряду поколений. Второй подход основан на

подавлении избыточной функции генов и их продуктов в клетках. Этот подход чрезвычайно перспективен для лечения онкологических заболеваний. В этом случае используют несколько генотерапевтических методов:

1. введение генов, продукты которых приводят к гибели избыточно пролиферирующих клеток (генов-убийц);

2. блокирование экспрессии онкогенов путем введения антисмысловых нуклеотидных последовательностей или генов, продукты экспрессии которых являются антителами для ряда белковых продуктов опухолевой клетки;

3. введение в опухолевые клетки нормальных копий генов-супрессоров.

Третий подход направлен на повышение иммунореактивности клеток-мишеней или активации иммунной системы организма и разрабатывается для онкологических и вирусных заболеваний.

Коррекцию функции мутантных генов и восстановление их экспрессии можно осуществить двумя путями: 1) заменой мутантного гена его нормальной копией; 2) введением нормальной копии гена при сохранности мутантной.

Первые успешные результаты генотерапии наследственных заболеваний были получены в 1990 г. при коррекции генетического дефекта, обусловленного мутацией в гене аденозиндезаминазы. Снижение активности этого фермента приводит к выраженному подавлению иммунного ответа в результате накопления в организме дезоксиаденозина, оказывающего токсическое действие на Т- и В-лимфоциты. Введение больным с этим тяжелым заболеванием нормальной копии гена с Т-лимфоцитами или стволовыми клетками костного мозга приводит к практически полной компенсации иммунодефицита. На сегодняшний день проведены клинические испытания генотерапии ряда моногенных и онкологических заболеваний человека.

Однако до настоящего времени генотерапевтическая коррекция наследственных дефектов не нашла широкого применения в клинической практике. Это связано прежде всего с проблемой доставки генетического материала и невозможностью существующими методами добиться стабильной экспрессии

трансдуцированного гена в клетках и тканях больного. Разрабатываются два основных способа доставки генов в соматические клетки человека – *in vitro* и *in vivo*. Первый способ предполагает перенос генов в культуру клеток человека, после чего трансдуцированные клетки вводятся в организм хозяина. При втором способе доставка нормального гена осуществляется непосредственно в организм человека.

Используются два основных способа доставки генетического материала в клетки человека: прямой перенос некомпактизированной («голой») плазмидной ДНК, свободной от белков, с которыми она обычно связана в хромосомах, и доставка генных фрагментов с помощью векторных систем.

Для прямого переноса генетического материала в клетку используют флуоресцентно-меченную плазмидную ДНК, методику гидродинамического шока, насыщение ДНК полианионом (гепарином, декстран-сульфатом), а также ряд физических способов доставки ДНК.

Среди физических методов доставки генетических конструкций в организм человека: электропорация, баллистическая трансфекция («генное ружье») и безыгальное введение (бомбардировка клеток молекулами ДНК, связанными с различными металлами –  $Au^+$ ,  $Ca^{2+}$ ). В качестве векторных систем могут быть использованы некоторые вирусы, липосомы (липидные пузырьки с включенными в них фрагментами ДНК) и катионные полимеры (полиэтиленамин, полилизин, лизин-гистидиновый полимер).

Наиболее перспективными при проведении генотерапии считаются вирусные векторные системы, содержащие человеческий ген, встроенный в определенный участок генома вируса. Более чем в 80% всех генотерапевтических испытаний для доставки генетического материала были использованы именно вирусные векторы. Известно, что вирусы легко проникают в клетку, взаимодействуя с белками мембраны и клеточными рецепторами, и могут интегрироваться в ядерный геном. Наличие специфического набора поверхностных белков позволяет различным вирусам внедряться в определенный тип клеток, осуществляя тканеспецифическую экспрессию гена. Наиболее часто в качестве векторных систем используются

аденовирусы, ретровирусы и лентивирусы, которые различаются по ряду характеристик:

1. способности трансфекции пролиферирующих и непролиферирующих клеток;
2. способности интеграции в геном хозяина и, следовательно, длительности и направленности экспрессии;
3. уровню иммуногенности (степени иммунного ответа на введение векторной системы);
4. степени риска возникновения инсерционных мутаций;
5. пакующей способности вектора, определяющей размер генетического материала, который может быть введен в вектор.

Необходимо отметить, что не существует универсального носителя, который обеспечил бы эффективную доставку генетического материала при всех наследственных заболеваниях. В последние годы рассматривается возможность создания невирусных носителей, представляющих собой мультифункциональные самособирающиеся комплексы с ДНК, в которых каждый компонент имеет определенную функцию по преодолению различных барьеров в организме человека. Среди новых перспективных подходов к коррекционной генотерапии следует отметить метод химеропластики, основанный на генной конверсии в клетках, полученных от больного. Показано, что при добавлении в культуру делящихся клеток различных фрагментов геномной ДНК (химеропластов) можно добиться их гомологичной рекомбинации с нативной ДНК. В состав химеропластов входят короткие цепочки ДНК (около 25 нуклеотидов) и комплементарные им цепочки РНК. При этом в последовательность ДНК/РНК шпилечной структуры включается основание, по которому планируется замена. Замещение нужного кодона в структуре ДНК (конверсия) в клетках мишенях происходит достаточно эффективно и обнаруживается в 25-40% клеток *in vitro*. После осуществления химеропластики клетки мишени возвращаются в организм больного. Возможно, также проводить замену не всего гена, а только некоторых его экзонов, несущих мутацию. Этот метод получил название метода перепрыгивания экзонов (exon-skipping). Его суть состоит в возникновении гибридизации *in vitro* в культуре клеток больного его ДНК с короткими бессмысленными последовательностями

РНК, комплементарных местам сплайсинга первичного РНК-транскрипта. Это, в свою очередь, приводит к проскальзыванию петли сплайсинга и удалению из мРНК мутантных экзонов. В последние годы разрабатывается еще один, принципиально новый подход к коррекции генетического дефекта при моногенных заболеваниях. Он основан на специфической активации нормальных генов, являющихся гомологами мутантных генов, путем введения химических стимуляторов. Этот подход наиболее интенсивно разрабатывается при двух заболеваниях – прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера и серповидноклеточной анемии. При прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера активируют ген белка утрофина, локализованный на хромосоме 6q24. Показано, что этот ген, подобно гену дистрофина, экспрессируется в мышцах, мозге и висцеральных тканях и его продукт – утрофин – способен взаимодействовать с белками дистрофин-ассоциированного комплекса в раннем эмбриогенезе. Возможно, утрофин представляет собой фетальную изоформу дистрофина и его ген можно рассматривать как аутомомный гомолог гена дистрофина. В опытах на утрофин/дистрофин дефицитных линиях трансгенных мышей показано, что введение им укороченной формы утрофина приводит к восстановлению функций дистрофин-ассоциированного комплекса белков и коррекции основных миопатических симптомов.

При онкологических заболеваниях наиболее часто используются генотерапевтические подходы, направленные на прекращение или резкое снижение репликации ДНК опухолевой клетки, подавление экспрессии онкогенов или введение генов-супрессоров. Снижения синтеза ДНК в опухолевой клетке можно добиться путем введения генов, экспрессирующих ферменты, которые тормозят репликацию ДНК. Один из таких ферментов – тимидинкиназа вируса простого герпеса. Тимидинкиназа фосфорилирует ганцикловир, превращая его в ганцикловир-трифосфат, который способен встроиться в нуклеотидную последовательность ДНК, терминируя ее синтез и приводя к гибели делящейся опухолевой клетки. Блокирование экспрессии онкогенов может осуществляться двумя путями: введением антисмысловых нуклеотидных последовательностей,

связывающих мРНК онкогенов, или генов, кодирующих антитела к мутантному белку, Большое количество попыток генотерапии опухолевых заболеваний основаны на стимуляции иммунной системы целого организма и повышении иммунореактивности самих опухолевых клеток. Активация иммунного ответа организма может быть достигнута при помощи введения генов, продукты которых являются стимуляторами иммунитета, например цитокинами. Повышения иммунореактивности опухолевых клеток можно добиться и введением в биоптат опухолевых клеток больного генов-белков иммуностимуляторов (интерлейкинов, интерферона, фактора некроза опухолей и др.) *in vitro*. Трансформированные таким образом высоко иммуногенные и инактивированные путем облучения опухолевые клетки вводят, как вакцину, в организм больного.

Таким образом, из разработанных современных методов лечения наследственных заболеваний человека генотерапия представляется наиболее перспективным при условии решения всех вышеперечисленных проблем.

Наряду с генно-инженерными подходами к коррекции генетического дефекта разрабатывается еще одно направление в лечении наследственных болезней, получившее название клеточная терапия. Суть метода заключается во введении в пораженную ткань клеток-предшественников, полученных от здорового донора. Наиболее интенсивно это направление разрабатывается при лечении наследственных миопатий, прежде всего, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера. Известно, что мышцы человека в постнатальном периоде состоят из многоядерных клеток – миофибрилл, которые в процессе онтогенеза формируются из одноядерных миобластов путем их слияния. Миобласты в небольших количествах присутствуют в скелетной мускулатуре взрослого человека. Выделенные из биоптатов здоровых доноров и культивированные миобласты сохраняют способность к слиянию с многоядерными миофибриллами. К недостаткам этого метода следует отнести кратковременную экспрессию генов ядер донорской клетки и трудности получения неиммуногенной чистой культуры миобластов.



## Глава 3

# БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ

### Особенности синтеза нуклеиновых кислот в детском организме

Развитие функций органов и систем, а также темпы роста ребенка в различные возрастные периоды связаны с интенсивностью биосинтеза белков и нуклеиновых кислот. Активный биосинтез макромолекул необходим для обеспечения пластическим материалом процессов **роста** организма, **обновления** и **дифференцировки** клеток.

Содержание мРНК в тканях определяет скорость синтеза белка в организме. Существует прямая зависимость между приростом массы тела, содержанием белка и соотношением РНК/ДНК.

В процессе развития, начиная с антенатального периода, количество РНК в тканях постепенно увеличивается, а их соотношение с ДНК снижается. У новорожденного и ребенка первого года жизни содержание РНК и ДНК в тканях наиболее высокое. Впоследствии биосинтез ДНК замедляется параллельно снижению активности фермента ДНК-полимеразы. Этот процесс протекает с неодинаковой скоростью в различных тканях, он зависит от функции клеток и тканей, морфологических и метаболических особенностей. Так, содержание ДНК в сердечной мышце постепенно снижается к 15 годам жизни и в дальнейшем существенно не изменяется. В клетках головного мозга уровень ДНК начинает уменьшаться уже в первые месяцы после рождения, тогда как синтез белка и миелина возрастает. Снижение скорости репликации ДНК связано с уменьшением числа пролиферирующих клеток и ассоциируется с увеличением экспрессии ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Очевидно, что в тканях, быстро увеличивающих свой объем (скелетные мышцы, миокард и печень), будет высокое содержание рибосомальной РНК.

Торможение репликации ДНК по мере развития организма является следствием происходящих эпигенетических изменений, включая различные ферментативные модификации хромосомных белков-гистонов (ацетилирование, фосфорилирование,

метилование и т.д.), что в значительной степени изменяет величину электрического заряда этих белков, прочность межгистонных структур или белок-нуклеотидных комплексов. Модификация гистонового окружения ДНК и метилирование азотистых оснований нуклеотидов в конечном итоге изменяет функциональную активность хроматина (*эпигенетическая регуляция*).

*В ходе постнатального развития постепенно снижается также интенсивность синтеза РНК.* Это определяется рядом факторов, воздействующих на генетический аппарат клетки:

1. накоплением гистоновых белков, снижающих функциональную активность хроматина;
2. уменьшением в ядре количества негистоновых белков;
3. повышением с возрастом прочности связывания гистонов с ДНК.

### **Особенности биосинтеза белка у детей**

Наиболее интенсивная **скорость синтеза белка** наблюдается в раннем детском возрасте. В процессе онтогенеза увеличивается **общее содержание белка** в организме: у плода оно составляет менее 10% массы тела, у новорожденных – 10-12%, у взрослых – 18-20% массы тела. Синтез функциональных белков (ферментов) постепенно возрастает у ребенка до периода полового созревания.

В детском возрасте **интенсивность биосинтеза белка преобладает над протеолизом**, однако скорость накопления белка различными тканями растущего организма неодинакова. Наиболее активно биосинтез белка протекает в печени, почках, клетках мозга, коже. Поэтому недостаток белка в питании или аминокислотный дисбаланс в организме ребенка, прежде всего, отражается на функционировании этих органов.

В процессе онтогенеза постепенно изменяется соотношение между анаболической и катаболической составляющей белкового обмена: происходит не только снижение скорости синтеза белков в связи с постепенным замедлением темпов роста, но и отмечается различная скорость **накопления специфических белков**, обеспечивающих функциональную специализацию

дифференцированных клеток. У взрослых интенсивность процессов биосинтеза белка и протеолиза выравниваются.

Таким образом, скорость биосинтеза белка является метаболической основой, определяющей динамику роста организма. Это, в свою очередь, служит морфологической предпосылкой роста организма, который заключается в закономерном увеличении числа и размеров клеток различных органов и тканей. Период быстрого клеточного деления, так называемый критический период, тканеспецифичен. Например, максимальное количество клеток в ЦНС регистрируется к 6-му месяцу постнатального развития, в то время как клетки костной ткани (*остеокласты*) продолжают деление до 15–20-летнего возраста.

Скорость роста тканей и органов, биохимические особенности и основные закономерности во многом определяются возрастом ребенка. Выделяют следующие **периоды роста**.

**Внутриутробный период.** Размеры доношенного ребенка в большей степени коррелируют с размерами матери, чем отца. Женщины крупного телосложения чаще имеют и более крупных детей. Увеличение линейного роста у плода достигает максимума к середине внутриутробного периода. После того как плод заполнит полость матки, ее размеры в конце беременности могут быть фактором, ограничивающим рост плода. Однако в этом случае после рождения отмечается феномен "восстановления роста". Иная ситуация наблюдается при задержке внутриутробного роста плода (*ЗВУР*) под действием неблагоприятных факторов, например, дисбаланс или недостаток нутриентов и незаменимых факторов питания (витамины, микроэлементы, аминокислоты), употребление алкоголя матерью. После рождения у такого ребенка не наступает феномен "восстановления роста" (один из признаков алкогольной фетопатии).

**Раннее детство** (до 2 лет) – это фаза изменений скорости роста. После рождения скорость роста определяется не материнскими факторами, а в основном, генотипом, который, в свою очередь, зависит от генотипа обоих родителей. У нормально развивающихся детей примерно в  $\frac{2}{3}$  случаев скорость роста

**изменяется** в течение первых 1-1,5 лет. Число детей, у которых рост после рождения ускоряется или замедляется, приблизительно одинаково.

**Детство** (от 2 до 10-12 лет) – это фаза стабильного роста. Примерно после 1,5-2 лет дети начинают расти с **постоянной скоростью**, составляющей в среднем 5-7,5 см в год. В этой фазе наблюдается наибольший рост мозга и усиленное развитие лимфоидной ткани.

**Подростковый возраст** (15-18 лет) – фаза **ускоренного** роста, индуцированного половыми гормонами. Максимальная скорость роста наблюдается через 2-3 года после начала пубертатного периода и составляет около 9-10 см в год. Затем скорость роста постепенно замедляется.

**Взрослые** (с 18 лет) – это условная фаза продолжения роста с постепенным его **прекращением**. Завершается оссификация конечностей, что обуславливает прекращение роста у девочек к 16, а у мальчиков к 18 годам. После этого еще отмечается небольшое увеличение длины тела за счет роста позвоночника, которое в среднем составляет 2-3%.

Генотип ребенка определяет его способности к биосинтезу белков и потенциал его роста. Однако генетическая программа развития может быть реализована только при условии благоприятного воздействия факторов внешней среды на каждом этапе индивидуального развития (*эпигенетическая регуляция*). Существует ряд факторов, влияние которых угнетает биосинтез белков, ферментов, а значит, тормозит рост ребенка и неизбежно вызывает гипотрофию с преобладанием стадии катаболизма в обмене белков. К таким факторам относятся:

- гипокалорийность рациона,
- недостаточное белковое питание (белково-энергетическая недостаточность),
- снижение аппетита;
- нарушение переваривания и всасывания компонентов пищи;
- влияние токсических веществ;
- хронические заболевания;
- гипоксия;
- длительные психические травмы и стрессовые ситуации;

- генерализованные метаболические расстройства;
- ацидоз различной этиологии;
- дефицит микронутриентов;
- гормональная дисфункция;
- врожденные нарушения метаболизма.

Многие из упомянутых выше причин задержки роста и гипотрофии устранимы. Этим обстоятельством диктуется необходимость особенно тщательного поиска причины, вызвавшей указанные нарушения развития плода и ребенка.

## Глава 4

# ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ДЕТСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Многообразии биохимических реакций, протекающих в клетке, составляет материальную основу жизнедеятельности любого организма. **Обмен веществ и энергии** – совокупность процессов превращения веществ и энергии, происходящих в живых организмах, а также осуществление обмена веществами и энергией между организмом и окружающей средой. Обмен веществ и энергии (*метаболизм*) является основой жизнедеятельности организмов и принадлежит к числу важнейших специфических признаков живой материи, отличающих живое от неживого. Клеточный метаболизм выполняет четыре основные специфические функции: извлечение энергии из окружающей среды и преобразование ее в энергию *макроэргических* (высокоэнергетических) соединений в количестве, достаточном для обеспечения всех энергетических потребностей клетки в энергии; образование из экзогенных веществ (или получение в готовом виде) промежуточных соединений, являющихся предшественниками высокомолекулярных компонентов клетки; биосинтез *белков, нуклеиновых кислот, углеводов, липидов* и других клеточных компонентов из этих предшественников; синтез и разрушение специальных биомолекул, образование и распад которых связаны с выполнением специфических функций данной клетки.

В обмене веществ, или метаболизме, обеспечиваемом сложнейшей регуляцией на разных уровнях, участвует множество ферментных систем и кофакторов. В процессе обмена экзогенные соединения превращаются в собственные молекулы тканей и в конечные продукты метаболизма. Во время этих превращений высвобождается и поглощается энергия. Всякое изменение скорости ферментативных реакций влияет на функцию конкретной клетки, ткани и органа. Любое патологическое состояние инициируется нарушениями на молекулярном уровне и имеет в своей основе изменение активности белков (ферментов). Все изменения, возникающие в каком-либо одном

метаболическом пути, приводят в конечном итоге к сдвигам метаболизма на всех уровнях организации организма (*молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном*).

Эти принципы и закономерности характерны для человека любого возраста. Их понимание позволяет рассматривать состояние здоровья или болезни с учетом тесной связи молекулярных процессов и физиологических функций клеток, тканей, организма, что необходимо для формирования биохимического мышления у будущего врача. Для врачей-педиатров особенно важным является приобретение знаний об особенностях обмена веществ у детей, поскольку метаболическое благополучие в организме ребенка определяет адекватность его развития, а выявление патологических отклонений в метаболизме помогает объяснить некоторые отличительные черты симптоматики целого ряда заболеваний.

Анаболические процессы резко активизируются у плода в последние недели беременности. Сразу после рождения происходит активная адаптация метаболизма к переходу на дыхание атмосферным кислородом. У ребенка в первые годы жизни наблюдается максимальная интенсивность обмена веществ и энергии, а затем отмечается некоторое снижение показателей основного обмена.

В раннем детском возрасте при различных инфекциях и нарушениях питания особенно часто развивается токсический синдром, дегидратация, ацидоз и белково-энергетическая недостаточность. Торможение анаболических процессов проявляется задержкой роста, что может быть связано с недостаточной секрецией анаболических гормонов, в частности, соматотропного гормона, синдромом *нанизма, гипотиреоза*, а также гиповитаминозами, *рахитом*, хроническими воспалительными процессами. Инфекционные заболевания, протекающие с поражением нервной системы, ведут к нарушениям липидного обмена, в частности процессов миелинизации в нервной ткани, обуславливая тем самым задержку нервно-психического развития ребенка. Большинство врожденных нарушений метаболизма проявляется в грудном и раннем детском возрасте. Так, к наиболее частой патологии обмена липидов относятся такие состояния, как ожирение, а

также гиперлиппротеинемии, являющиеся факторами риска развития метаболического синдрома. Нарушения генетического контроля синтеза иммуноглобулинов могут стать причиной развития иммунодефицитных заболеваний. Неустойчивость регуляции углеводного обмена в раннем детском возрасте создает предпосылки для возникновения гипогликемических реакций, ацетонемической рвоты. Рано проявляются ювенильные формы сахарного диабета. Нередко причиной, обуславливающей нарушения обмена веществ у детей, служит дефицит микроэлементов, в частности, кальция, железа, цинка. В пубертатном периоде (периоде полового созревания) наступает новая перестройка метаболизма, происходящая под влиянием *половых гормонов*. Отмечается так называемый пубертатный скачок роста, обусловленный действием половых гормонов. Стимулирующее влияние на метаболизм в пубертатном периоде оказывает активация функций *щитовидной железы*. Регуляция гомеостаза становится наиболее устойчивой в подростковом возрасте, поэтому в этом возрасте почти не встречаются тяжелые клинические синдромы, связанные с нарушением регуляции обмена, ионного состава жидкостей тела, кислотно-щелочного равновесия.

**Существует ряд особенностей, отличающих обмен веществ у ребенка от взрослого организма**

***1. Для детей характерна высокая напряженность отдельных сторон метаболизма***

Это в первую очередь касается *чрезвычайно активно протекающих анаболических процессов*, которые включают в себя разнообразные виды синтезов, и высокую активность *энергетического обмена*, обеспечивающего биосинтетические реакции энергией в виде макроэргических связей АТФ. Основные этапы обмена веществ и энергии у детей с момента рождения до формирования взрослого организма имеют ряд своих особенностей. При этом меняются количественные характеристики, происходит качественная перестройка обменных процессов. Так, у детей, в отличие от взрослых, значительная часть энергии расходуется на рост и пластические процессы,



которые наиболее активны у новорожденных и детей раннего возраста.

**Основной обмен** у детей меняется в зависимости от возраста ребенка и типа питания. В первые дни жизни он составляет 512 ккал/м<sup>2</sup>, затем постепенно нарастает и к 11-12 годам равен примерно 1200 ккал/м<sup>2</sup>. К периоду полового созревания расход энергии на основной обмен уменьшается до 960 ккал/м<sup>2</sup>. При этом у мальчиков энергетические затраты на основной обмен в пересчете на 1 кг веса тела выше, чем у девочек. С возрастом увеличиваются расходы энергии на мышечную активность. Главной причиной, во многом определяющей состояние процессов обмена в детском возрасте, является незавершенность развития гуморальных и нервных регуляторных механизмов, которые обеспечивают приспособление организма к воздействию внешней среды. Проявлением незрелости регуляторных механизмов является, например, недостаточная способность печени и почек к дезинтоксикации и выведению из организма различных токсических соединений и конечных продуктов метаболизма, а также значительные колебания осмотического давления плазмы крови, тенденция к гиперкалиемии и другие.

От момента оплодотворения яйцеклетки до рождения доношенного новорожденного клеточная масса увеличивается в 650 миллионов раз, а длина тела плода за весь внутриутробный период возрастает приблизительно в 5 тысяч раз. В связи с высокой скоростью прироста массы тела и развитием органов возникают **специфические потребности в пластическом материале**, что и обуславливает высокую интенсивность анаболизма. У детей, особенно в ранние возрастные периоды, с высокой скоростью протекает синтез белков, расходуемых на обеспечение процессов роста, обновления и дифференцировки тканей; постоянно увеличивается синтез белков, выполняющих специфические функции в организме (например, *транспортных белков и переносчиков*). Белковый обмен при этом характеризуется **положительным азотистым балансом**. Достаточно интенсивно осуществляется потребление клетками и утилизация аминокислот, что обусловлено их активным использованием в метаболизме. Новорожденному ребенку требуется в 4-7 раз больше аминокислот, чем взрослому. Активно

происходит синтез нуклеиновых кислот и обмен азотистых оснований. В частности, мочевиная кислота, характеризующая состояние пуринового обмена, образуется у детей в 220 раз быстрее, чем у взрослых.

У детей также имеется большая потребность в углеводах - за их счет, главным образом, покрываются потребности в калориях. Обмен **углеводов** тесно связан с обменом аминокислот. Поступление в организм глюкозы способствует уменьшению протеолиза, снижает потребность в заменимых аминокислотах. Энергия, образующаяся в реакциях **углеводного обмена**, требуется для полноценной утилизации жирных кислот.

Липиды составляют около 1/8 массы ребенка и служат источником энергии, способствуют усвоению жирорастворимых витаминов, защищают организм от охлаждения, являются структурной частью многих тканей. Отдельные ненасыщенные жирные кислоты необходимы для роста и нормальной функции кожи. При рождении содержание **липидов** в крови ребенка ниже чем у взрослых. У детей имеется физиологическая тенденция к кетозу, в возникновении которого могут играть роль незначительные запасы гликогена.

## ***2. В процессе онтогенеза происходит качественная перестройка ряда метаболических путей***

Процесс онтогенеза характеризуется физическим и нервно-психическим развитием организма, адаптацией функциональных систем и путей метаболизма к условиям внешней среды. Функции любого органа складываются из совокупности метаболических процессов, происходящих в клетке, причем каждому конкретному периоду жизни ребенка свойственны свои особенности обмена веществ. Важно подчеркнуть, что на каждом этапе развития ребенка наблюдается то состояние метаболизма, которое обеспечивает оптимальное для роста соотношение пластических и биоэнергетических процессов и обладает наибольшей целесообразностью. Это в свою очередь определяется активацией или депрессией генов-регуляторов, индукцией или подавлением синтеза ферментов, результатом чего являются количественные или качественные изменения скорости протекания отдельных метаболических путей (табл. 2).

Указанные в таблице 2 периоды являются критическими в отношении тех биохимических процессов, которые происходят преимущественно на данном этапе онтогенеза. В эти периоды изменяется интенсивность реакций обмена или происходит его качественная перестройка. Поэтому именно на **критических стадиях развития ребенка особенно легко нарушаются наиболее интенсивно функционирующие реакции метаболизма**, и организм оказывается наиболее чувствительным к действию повреждающих факторов.

### ***3. В процессе роста увеличиваются энергетические резервы организма***

По мере роста ребенка в его организме увеличивается количество гликогена в печени и липидов в жировой ткани. Происходит относительное уменьшение объема внеклеточной жидкости за счет увеличения клеточной массы.

### ***4. Для детского возраста характерна неустойчивость (лабильность) обменных процессов***

В зависимости от возраста ребенка имеет место различная степень *морфологической незрелости и функциональной недостаточности регуляторных механизмов* (ЦНС, эндокринные железы), что также связано с *незрелостью* целого ряда *ферментных систем* у ребенка. В частности, у детей раннего возраста наблюдается низкая активность ферментов, осуществляющих гидролитическое расщепление компонентов пищи в желудочно-кишечном тракте; ферментов, связанных с тканевым дыханием; низкая активность глюкуронилтрансферазы, участвующей в конъюгации билирубина. Определенную роль в особенностях адаптационных механизмов у ребенка играет также *лабильность барьерной функции (повышение проницаемости) мембран*, которые регулируют относительное постоянство внутриклеточной среды и функции клеток и органов (включая гематоэнцефалический барьер).

Таблица 2. – Динамика метаболических процессов в соответствии с периодами развития ребенка

Периоды	Особенности обмена веществ
Внутриутробный	Максимальная интенсивность дифференцировки тканей, формирование органов и систем. Интенсивный прирост массы тела.
Ранний неонатальный период	Переход на внеутробное существование: метаболическая и функциональная адаптация. В первый месяц жизни в тканях активен анаэробный гликолиз, это обеспечивает повышенную устойчивость организма к гипоксии, но утилизация глюкозы сопровождается низким энергетическим выходом.
Грудной возраст	Интенсивный синтез структурных компонентов клетки, активный энергетический обмен, возрастание роли аэробного гликолиза, активный синтез функциональных белков, переход на независимое от материнского организма питание, развитие функциональных систем и иммунитета. Завершение процессов миелинизации нервной системы.
Ранний детский возраст (до 3 лет)	Относительная стабилизация обмена веществ и энергии.
Дошкольный возраст (до 6-7 лет)	Влияние половых гормонов на обмен веществ, окончательное формирование фенотипа.
Пубертатный период (период полового созревания)	

Все перечисленные обстоятельства приводят к *несовершенству биохимической адаптации* ребенка, *снижают резервные возможности детского организма* и делают его легко уязвимым (*высокочувствительным*) к воздействию различных *неблагоприятных факторов* (гипоксия, несбалансированное питание, инфекции и т.д.). Кроме того, лабильность системы

гомеостаза и несовершенство регуляторных механизмов обуславливают возникновение *специфических симптомов* в клинической картине заболевания у детей по сравнению с клиническим течением аналогичной патологии у взрослых.

Мощнейшим фактором, влияющим на метаболизм ребенка, является характер питания, качественный и количественный состав потребляемой пищи. При нерациональном питании чрезвычайно легко развивается недостаточность того или иного витамина либо другого незаменимого компонента пищи.

К внутренним факторам, вызывающим нарушения обмена веществ и энергии, относят генетически обусловленные нарушения синтеза ферментов (*ферментопатии*), транспортных белков (гемоглобина, трансферрина, церулоплазмينا и др.), иммуноглобулинов, белковых и пептидных гормонов, структурных белков биологических мембран. В результате блокирования какого-либо фермента или системы ферментов накапливаются их субстраты – биосинтетические предшественники нарушенной стадии метаболизма. Блокирование гидролитических ферментов ведет к развитию *болезней накопления* (гликогенозов, гликозидозов, липидозов, мукополисахаридозов). В других случаях накапливаются метаболиты, оказывающие токсическое действие на организм путем вторичного ингибирования определенных ферментов (например, галактоза или галактитол при галактоземии, фенилпировиноградная кислота при фенилкетонурии). Нарушение синтеза некоторых особенно важных функциональных белков, например гемоглобина (*гемоглобинопатии*), ведет к тяжелой тканевой гипоксии или к другим, не менее опасным состояниям. Известно большое число других, так называемых молекулярных болезней, симптомы характер расстройств обмена веществ и энергии при которых определяется функциональной ролью дефектного белка.

**Неустойчивость обменных процессов в детском возрасте проявляется лабильностью биохимических показателей (колебания уровня глюкозы крови, появление сахара в моче, быстрое развитие протеинурии, накопление кетоновых тел и т.д.).**

Для здоровых детей, особенно в раннем возрасте, характерно определяющее влияние приема пищи на целый ряд биохимических показателей. Кроме того, суточные колебания биохимических показателей у детей раннего возраста имеют значительно больший размах, чем у взрослых.

Негативные изменения в обмене веществ ребенка незамедлительно отражаются на биохимических показателях. Например, кетоз у детей легко развивается вследствие самых разнообразных причин (кратковременный недостаток углеводов в пище, рвота, перерыв в кормлении, повышенная двигательная активность и др.). При нарушении обменных процессов у ребенка в связи с развитием патологических состояний, биохимические показатели также характеризуются большей амплитудой, чем при аналогичных заболеваниях у взрослых, что иногда затрудняет правильную трактовку лабораторных анализов у детей.

Большинство биохимических показателей зависит от возраста ребенка. Яркий тому пример – возрастная вариабельность уровня глюкозы в крови.

Все вышесказанное указывает на необходимость учета особенностей обмена веществ детского организма при оценке метаболического статуса, диагностике и лечении заболеваний у ребенка.

## Глава 5

# ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

Формирование энергетического гомеостаза начинается достаточно рано и на него в значительной степени влияют особенности питания на самых ранних стадиях развития. Беременность и лактация являются критическими периодами, когда ограничение или избыток энергетических субстратов может оказывать пролонгированное воздействие на механизмы метаболической регуляции у потомства.

Основная часть клеточной энергии обычно вырабатывается в митохондриях, клеточных органеллах, которые продуцируют и регулируют выделение энергии в виде АТФ путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальный энергетический обмен включает в себя окисление пирувата, цикл лимонной кислоты,  $\beta$ -окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование. Митохондрии, кроме того, дополнительно регулируют ряд жизненно важных клеточных функций, включая апоптоз, потоки ионизированного кальция, продукцию свободных радикалов, осуществляют модуляцию клеточного стресса и непосредственно участвуют во многих анаболических и катаболических путях.

Энергия в первую очередь необходима для бурно протекающих на начальных этапах онтогенеза анаболических процессов, которые включают в себя разнообразные типы синтезов. От момента оплодотворения яйцеклетки до момента рождения доношенного новорожденного клеточная масса увеличивается в 650 миллионов раз, а длина тела плода за весь внутриутробный период возрастает приблизительно в 5 тысяч раз. Это свидетельствует об интенсивно протекающих метаболических процессах, при которых анаболические реакции преобладают над катаболическими. У взрослого организма соотношение этих двух фаз метаболизма выравниваются.

В связи с увеличением массы тела и развитием органов в организме возникают специфические потребности в пластическом материале. У детей, особенно в ранние возрастные периоды, с высокой скоростью протекает биосинтез белков, необходимых для обеспечения процессов роста, обновления и

дифференцировки тканей; постоянно увеличивается необходимость в белках, выполняющих специфические функции в организме (например, транспортные белки). В растущем организме активно происходит биосинтез нуклеиновых кислот и метаболизм азотистых оснований. В частности, мочевиный обмен, характеризующий состояние пуринового обмена, образуется у детей в 220 раз быстрее, чем у взрослых. Более интенсивно осуществляется потребление клетками аминокислот и их метаболизм, что вызвано их повышенной утилизацией.

На каждом возрастном этапе у детей формируется то состояние метаболизма, которое обеспечивает оптимальное для роста и развития соотношение пластических и биоэнергетических процессов.

Однако все эти процессы протекают на фоне сохраняющейся морфологической незрелости и функциональной неполноценности регуляторных механизмов (ЦНС, эндокринные железы), а также недостаточной активностью ряда ферментных систем ребенка. В частности, у детей раннего возраста наблюдается низкая активность ферментов, осуществляющих гидролитическое расщепление пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте; реакций, связанных с тканевым дыханием; системы глюкуронилтрансфераз, участвующих в конъюгации билирубина. Определенную роль в неустойчивости метаболизма ребенка играет также лабильность барьерных функций (состояние гистогематических барьеров – кишечного и гематоэнцефалического), заключающаяся в повышенной проницаемости мембран, призванных регулировать относительное постоянство состава и свойств клеток. Все перечисленные причины приводят к низкой биохимической адаптации ребенка, снижают резервные возможности организма и делают его легко уязвимым, высокочувствительным к воздействию различных неблагоприятных факторов (**гипоксия, нарушение питания, инфекции** и т.д.). Кроме того, лабильность системы гомеостаза и несовершенство регуляторных механизмов обуславливают возникновение своеобразных клинических признаков течения заболеваний у детей по сравнению с аналогичной патологией у взрослых.

Мощнейшим фактором, влияющим на энергетический обмен у ребенка, является характер питания, качественный и



количественный состав потребляемой пищи. При нерационально составленном рационе чрезвычайно быстро возникает дефицит незаменимых нутриентов и нарушается функция митохондрий.

Таким образом, в функционировании различных метаболических путей ведущая роль принадлежит энергетическому обмену, каждый возрастной период в котором имеет свои особенности.

### ***Внутриутробный период***

В период **эмбриогенеза** с высокой скоростью происходит формирование тканей, их рост и дифференцировка, что требует образования значительного количества пластического материала, синтеза функционально активных белков и ферментов. Исключительная напряженность процессов роста обуславливает существование **интенсивного энергетического метаболизма** еще до рождения ребенка.

Плацентарное кровообращение, функционирующее во внутриутробном периоде, характеризуется относительно невысоким поступлением кислорода из организма матери. Вследствие этого в тканях развивающегося эмбриона и плода достаточно активно протекает **анаэробный гликолиз**. Этот метаболический путь, по сравнению с аэробным гликолизом, дает меньше энергии, глюкозы расходуется много, и высокий уровень энергопотребления обеспечивается **повышенным потреблением глюкозы трансплацентарно из крови матери**. Анаэробный гликолиз обеспечивает более быстрое получение энергии (он протекает в 100 раз быстрее, чем аэробный гликолиз), а промежуточные метаболиты гликолиза могут быть предшественниками заменимых аминокислот или использоваться для синтеза липидов.

Метаболические реакции пластического и энергетического обмена у плода направлены на подготовку к его существованию вне организма матери. Родовой акт является сильнейшим стрессом для рождающегося ребенка. Эффективность подготовки плода к родовому стрессу непосредственно сопряжена с накоплением в организме субстратов, используемых для получения энергии. Доношенные новорожденные имеют достаточно глюкозы и других субстратов, которые хранятся в виде гликогена и жира. Накопление гликогена в печени повышает

жизнеспособность при преждевременном рождении (недоношенные дети).

В организме плода также образуются липиды, источником которых являются кетовые тела, переходящие свободно через плацентарный барьер. В последние 3 месяца внутриутробной жизни в теле плода депонируется 600-700 г триглицеридов (нейтрального жира). Наряду с *белой жировой тканью*, в организме плода формируется *бурая жировая ткань*, которая, играет важную роль в терморегуляции непосредственно после рождения, а затем постепенно исчезает.

После прекращения трансплацентарного поступления глюкозы, уровни глюкозы в плазме обычно снижаются в первые часы после рождения. Снижение концентраций глюкозы и свободных жирных кислот сопровождаются падением уровня инсулина и увеличением глюкагона. Однако, одновременно у новорожденного в значительных количествах высвобождаются катехоламины и кортизол, которые становятся основными быстрыми регуляторами содержания глюкозы и свободных жирных кислот в плазме в первые сутки после рождения. Таким образом, метаболическая адаптация у новорожденных регулируется быстрыми изменениями концентраций инсулина и глюкагона, а также катехоламинами и кортизолом и направлена на поддержание энергетического гомеостаза.

Выброс *кортизола и катехоламинов* при преждевременных родах нарушен, что приводит к дисбалансу – выделяется меньшее количество *кортизола*, но больше секреция *катехоламинов*. Недоношенные также имеют относительно низкие запасы гликогена и липидов. Поэтому доступность энергетических субстратов во время ранней неонатальной адаптации будет серьезной проблемой для недоношенных. Коррекция энергетического обмена в ранний неонатальный период обычно проводится с помощью инфузии глюкозы для предотвращения гипогликемии.

Температура тела плода примерно на 0,5°C выше температуры матери. При рождении высвобождение медиаторов симпатической нервной системы, стимулированное избыточным количеством кислорода, вентиляцией легких, перевязкой пуповины и холодным стрессом, активизирует термогенез в бурой жировой

ткани. *Бурая жировая ткань* вырабатывает большое количество энергии, но вследствие разобщения окислительного метаболизма и синтеза АТФ в митохондриях генерируется повышенное количество тепла. Это расщепление контролируется белком митохондриальной мембраны (UCP1), который активируется норадреналином, выделяемым симпатическими окончаниями в бурой жировой ткани. Уровни UCP1 увеличиваются в бурой жировой ткани на позднем сроке беременности в ответ на локальную конверсию  $T_4 \rightarrow T_3$  и индукцию синтеза UCP1 в ответ на повышение уровня кортизола в плазме плода по мере приближения срока естественных родов. Таким образом, гормоны, которые модулируют подготовку плода к акту рождения и переходному периоду, являются одновременно и центральными регуляторами термогенеза в бурой жировой ткани.

Доношенный новорожденный также вырабатывает некоторое количество тепла путем *дрожательного термогенеза*, что проявляется увеличением нецелесообразной сократимости скелетных мышц, вызванной активацией кожных нервных окончаний через центральные двигательные нейроны. Дрожательный термогенез имеет второстепенное значение для новорожденного.

Недоношенный новорожденный находится в невыгодном положении в отношении терморегуляции после рождения, поскольку бурая жировая ткань не развита в достаточном количестве.

### ***Внеутробный период***

Сразу после рождения происходит активная адаптация метаболизма к переходу на дыхание атмосферным кислородом. У грудного ребенка наблюдается максимальная интенсивность обмена веществ и энергии. Переход от плацентарного к легочному газообмену сопровождается изменением ритма поступления питательных веществ, их количества и качества, воздействием на новорожденного более низкой, чем в организме матери, температуры окружающей среды. Этот температурный перепад может составлять 15-18°C. Он в значительной степени влияет на обмен веществ у новорожденного, а также вызывает ответную реакцию со стороны сердечно-сосудистой и мышечной системы ребенка. Изменение температуры оказывает важнейшее

значение на процессы терморегуляции. В терморегуляции наряду с гормонами щитовидной железы, большое значение имеют пептидные гормоны гипоталамуса и гипофиза, в частности, бомбесин, который активирует синтез и секрецию гипофизом соматотропина и пролактина, а поджелудочной железой – глюкагона и инсулина, стимулирует секрецию пищеварительных ферментов поджелудочной железы и активирует ренин-ангиотензиновую систему. Поэтому в ранний неонатальный период, когда еще сохраняются особенности метаболизма внутриутробного периода, но условия внешней среды уже совершенно иные, отмечается существенное напряжение всех систем организма, что находит свое отражение в отличительных характеристиках энергетического обмена ребенка.

Распад фетального гемоглобина и увеличение концентрации свободного билирубина в крови новорожденного негативно влияют на энергетический обмен. Непрямой билирубин тормозит тканевое дыхание, нарушает окислительное фосфорилирование, что приводит к энергодефициту в клетках и тормозит процессы пролиферации.

**Общими закономерностями энергетических процессов у детей являются:**

### ***1. Высокая потребность тканей в энергии***

В расчете на 1 кг массы тела у ребенка первого и второго полугодия жизни **расходуется** соответственно в 3 и в 2,4 раза больше АТФ, чем у взрослого. Особенно высокая потребность в энергии характерна для организма новорожденного. Наибольшее количество макроэнергетических соединений используется в активно протекающих процессах анаболизма, необходимых для интенсивного роста организма и дифференцировки тканей. Значительная часть энергии расходуется на функционирование системы поддержания температурного гомеостаза и работу опорно-двигательной системы.

### ***2. Специфическая терморегуляция***

Постоянство температуры тела (температурный гомеостаз) зависит от равновесия между потерями тепла и его продукцией. Для поддержания температурного гомеостаза организм ребенка

даже в покое тратит много энергии, и соответственно высвобождает большое количество тепла. Новорожденный имеет ограниченную способность регулировать выделение тепловой энергии, которая при расчете на единицу массы тела может в 4 раза превышать теплоотдачу у взрослого. Основной причиной этого является большая, чем у взрослого, поверхность тела по отношению к его массе, а также тонкий слой подкожножировой клетчатки, выполняющей теплоизолирующую функцию. Вместе с тем новорожденный имеет возможность значительно увеличивать теплопродукцию, поскольку система терморегуляции у детей во многом зависит от температуры окружающей среды.

При снижении температуры окружающей среды усиление теплообразования у ребенка происходит в результате хаотичного сокращения скелетных мышц (холодовая мышечная дрожь и холодовой мышечный тонус). Такая мышечная деятельность является источником тепла и называется **дрожательный термогенез**.

Кроме того, у новорожденного и ребенка раннего возраста (до 1 года) в процессах теплопродукции особое значение имеет так называемый **недрожательный, или химический, термогенез**, связанный с непосредственным окислением жира в бурой жировой ткани. У новорожденных эта ткань составляет около 2% от массы тела. При снижении температуры тела у ребенка в бурой жировой ткани (содержащей много митохондрий и кровеносных сосудов) выделяется норадреналин, являющийся в ней главным стимулятором липолиза. Следовательно, бурая жировая ткань служит не только источником неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), но и местом их окисления с образованием тепловой энергии, то есть является важным органом теплопродукции.

### ***3. Высокая чувствительность энергетического обмена к регуляторным воздействиям***

Функционально незрелая система терморегуляции у детей раннего возраста отличается лабильностью и весьма чувствительна к регуляторным воздействиям, например, к влиянию веществ, разобщающих ЦТД и окислительное фосфорилирование (тироксин, НЭЖК, липополисахарид микроорганизмов). Под действием

разобщителей значительная часть энергии дыхательной цепи не запасается в виде АТФ, а рассеивается в виде тепла. В связи с этим легко может возникать несоответствие между теплоотдачей и теплопродукцией, что проявляется в повышении температуры тела и перегревании организма. Термолабильность в организме детей сохраняется до 2 лет.

#### ***4. Большая интенсивность энергообразования***

Для обеспечения значительных энергетических потребностей ребенка необходимо рациональное питание и достаточное поступление питательных веществ с высокой калорийностью.

#### ***5. Переключение путей наработки энергии с анаэробного гликолиза на аэробный***

На протяжении первого года жизни ребенка происходят качественные изменения в характере энергообеспечения тканей – снижается удельный вес анаэробного гликолиза и нарастает интенсивность процессов окислительного фосфорилирования.

У новорожденных в тканях еще сохраняются особенности метаболизма внутриутробного периода. Преобладают процессы анаэробного расщепления углеводов, что обеспечивает высокую устойчивость организма к гипоксии и позволяет использовать промежуточные метаболиты гликолиза для биосинтетических целей. Одновременно образуется относительно небольшое количество макроэргов. В первые три месяца после рождения интенсивность анаэробного гликолиза у детей достаточно интенсивная и на протяжении первого года жизни поддерживается на более высоком уровне (на 30-35%), чем у взрослых.

К 3-4-месячному возрасту у ребенка в значительной степени заканчивается перестройка внутриклеточного метаболизма: параллельно снижению анаэробного гликолиза нарастает интенсивность окислительно-восстановительных процессов, увеличивается потребление кислорода, стабилизируется преобладание аэробного гликолиза над анаэробным, и энергетические потребности растущего организма обеспечиваются высокой активностью окислительного фосфорилирования. Эта общая закономерность изменения метаболизма в сторону продукции энергии путем окислительного

фосфорилирования дает возможность тканям более экономично использовать глюкозу.

### ***6. Изменение субстратного обеспечения энергетических процессов***

Использование субстратов в качестве источников энергии изменяется на протяжении первых месяцев жизни ребенка.

Поскольку у новорожденных преобладает анаэробный гликолиз, который дает относительно мало энергии, а уровень энергозатрат на единицу массы тела очень высокий, то для обеспечения энергией процессов жизнедеятельности в ранний неонатальный период расходуются запасы энергоемких соединений, накопленные в течение последнего триместра внутриутробного развития. От наличия этих запасов зависит эффективность адаптации новорожденного в ранний неонатальный период. Недоношенные дети хуже адаптируются к внеутробному существованию.

В первые часы жизни новорожденный использует в качестве эндогенного источника энергии гликоген. Однако при рождении ребенок обладает небольшими запасами гликогена. В момент рождения содержание глюкозы в крови ребенка соответствует концентрации этого субстрата в крови у матери. Стресс-гормоны, выделяющиеся во время родов, быстро «опустошают» запасы гликогена в печени. Через 2-3 часа после рождения содержание глюкозы в крови у новорожденных понижается до гипогликемических величин. В таких условиях главным источником энергии становятся *НЭЖК*. Охлаждение тела ребенка, наступающее после рождения, обеспечивает выброс гормонов щитовидной железы и надпочечников (в бурой жировой ткани – норадреналина, при развитии гипогликемии – глюкагона), которые активируют расщепление триглицеридов с образованием жирных кислот. В крови повышается концентрация *НЭЖК*, которые потом используются на энергетические цели.

Поскольку у ребенка в первые сутки после рождения белки как источник энергии практически не используются, а углеводов крайне мало, то главным **эндогенным** источником энергии для новорожденных являются свободные жирные кислоты. Наиболее интенсивно процесс липолиза протекает на 3-4 день после рождения, что соответствует периоду максимальной

физиологической потери массы у новорожденных. Одновременно с *НЭЖК* нарастает использование тканями кетоновых тел, которые также служат энергетическим ресурсом. Со второй недели жизни уровень глюкозы в крови новорожденных постепенно повышается, а содержание *НЭЖК* снижается, однако до 3-месячного возраста остается выше, чем у старших детей.

В таких условиях, когда из-за гипогликемии ткани не могут эффективно использовать глюкозу крови, а интенсивно протекающий липолиз истощает запасы энергетических ресурсов у новорожденного, организм ребенка находится в течение первой недели жизни на пределе энергетического равновесия. Поэтому, с биохимической точки зрения, возмещение энергетических затрат в этот возрастной период должно осуществляться путем правильного кормления ребенка.

Очень важно осуществлять максимально раннее первое кормление ребенка, чтобы избежать усиления катаболических процессов в организме. Существенным моментом является также регулярность кормления, поскольку длительные перерывы между приемами пищи неизбежно мобилизует жировые запасы для ликвидации резко выраженного дефицита энергии. Голодание ребенка в раннем возрасте негативно влияет на все метаболические процессы и сопровождается усилением катаболических процессов.

**Экзогенными** источниками энергии у детей являются *углеводы* и *жиры* (как и у взрослых), в меньшей степени *белки*. У ребенка раннего возраста за счет углеводов покрывается приблизительно 40% энергетической потребности организма, за счет триглицеридов – около 50%, а в первые дни жизни жиры пищи составляют 80-90% энергетической ценности рациона. По мере роста ребенка соотношение изменяется в пользу углеводов.

### **Гипоэнергетические состояния у детей**

Первичные нарушения биоэнергетики лежат в основе многих патологических состояний и расстройств метаболизма. *Гипоксии* принадлежит основная роль в развитии энергетической недостаточности. Торможение окислительного фосфорилирования и дефицит АТФ способствует возникновению каскада изменений, при которых нарушаются нормальные



физиологические и биохимические процессы, запускает механизм повреждения клетки.

Особенно легко может возникать состояние гипоксии у детей в период новорожденности и первые месяцы жизни. Это связано с определенными анатомо-физиологическими возрастными особенностями систем, осуществляющих транспорт кислорода и углекислого газа в организме: дыхательной, сердечно-сосудистой и крови.

Недостаточная зрелость дыхательного центра и коры больших полушарий вызывает лабильность ритма дыхания. Этим объясняется частое появление апноэ, нарушение ритма и частоты дыхания у детей, например, при психическом возбуждении, физических упражнениях, лихорадке, изменении температуры окружающей среды и т.д.

Характерное строение грудной клетки у детей раннего возраста (у новорожденных ребра расположены горизонтально, почти под прямым углом к позвоночнику) не позволяет осуществлять глубокие дыхательные движения, поэтому дыхание у детей поверхностное и отличается повышенной частотой, то есть имеется недостаточная вентиляция легких. Поскольку функции дыхания и кровообращения взаимосвязаны, то благодаря приспособительным механизмам, касающимся увеличенной скорости кровотока, количества циркулирующей крови, содержания в крови гемоглобина и железа, осуществляется нормальный газообмен. Однако компенсаторные и резервные возможности этих приспособительных механизмов крайне нестойкие. Поэтому при изменении как внешних условий среды, так и внутренних (нарушения обмена веществ, гиповитаминозы, заболевания органов дыхания и т.д.) адаптационные реакции организма снижаются, и у малых детей чрезвычайно легко возникают гипоксические состояния и дыхательная недостаточность, усугубляющие протекание любого заболевания.

## Глава 6

# БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Рациональное питание предусматривает поступление в организм не только достаточных количеств пищевых веществ, но и их определенный качественный состав, соответствующий физиологическим возможностям желудочно-кишечного тракта ребенка и уровню его обменных процессов. Сбалансированное питание предусматривает потребление определенного количества каждого из нутриентов и их строгое соотношение между собой при учете физиологических и биохимических особенностей организма ребенка. В ходе индивидуального развития организма эти взаимоотношения меняются, что и определяет величины возрастных потребностей человека в компонентах пищи и энергии. В связи с этим в каждом возрастном периоде необходим свой подход к питанию, который определяется уровнем обменных процессов, изменяющимся в ходе становления ферментных систем организма ребенка, физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта, возможностью адаптации к пищевым продуктам по мере роста и развития ребенка.

### **Потребность в пищевых веществах в процессе роста ребенка**

Потребность в *макро- и микронутриентах* на 1 кг массы тела у детей значительно выше, чем у взрослых, что обусловлено быстрым ростом и высокой интенсивностью обменных процессов. У ребенка преобладают реакции анаболизма (синтеза), для которых обязательным является **поступление макронутриентов** в количестве, необходимом для увеличения массы тела, а также удовлетворяющем **соответствующее энергетические потребности** для протекания биосинтетических процессов. Питание оказывает существенное влияние не только на рост детей, увеличение органов, но и на ряд важнейших функций организма, включая нейропсихическое развитие. Правильное питание необходимо для формирования интеллекта, способствует устойчивости организма к различным заболеваниям, снижает детскую смертность. Количественная

недостаточность и качественная неполноценность компонентов питания отрицательно сказывается на физическом и нервно-психическом развитии детей.

Синтез собственных белков организма сопровождается чрезвычайно высоким уровнем потребления энергии, поэтому, прежде чем будут синтезированы макромолекулы, должны быть удовлетворены все энергетические потребности организма, что происходит, в основном, за счет углеводов и липидов. В случае недостаточного поступления в организм с пищей углеводов и липидов неизбежно возникает ситуация, когда катаболизм аминокислот будет увеличиваться и вместо включения в белки, они будут окисляться для восполнения дефицита энергии.

Основное количество энергии человек получает за счет углеводов. *Дети первых месяцев жизни покрывают свои энергозатраты при расщеплении углеводов и липидов молока.* Так как энергетическая ценность липидов в 2 раза превышает энергетическую ценность углеводов, то доля жиров в удовлетворении потребности в энергии детьми раннего возраста довольно значительна. *По мере роста основным источником энергии у детей становятся углеводы.*

Согласно концепции сбалансированного питания, определяющей пропорции отдельных компонентов в пищевом рационе, дети первого года жизни должны получать белки, жиры и углеводы в следующем соотношении: при естественном вскармливании (*в первые 3 месяца жизни*) примерно 1:3:6, при искусственном вскармливании или после введения прикорма – 1:2:4. Для детей старше года оптимальным соотношением белков, жиров и углеводов в питании является 1:1:4. Сведения о количественной потребности детей в пищевых компонентах представлены в таблице 3.

Показатели суточной потребности в белках, жирах и углеводах для детей первого года жизни отличаются значительной вариабельностью, что объясняется выраженными перестройками метаболизма в этом возрасте и различным характером вскармливания.

Таблица 3. – Рекомендуемое суточное потребление белков, жиров, углеводов (г/кг) и энергии (ккал/кг массы тела) у детей в зависимости от возраста\*

Возраст	Белки	Жиры	Углеводы	Энергия
До 1 года	2-4	5-6,5	12-15	110
1-3 года	4,3	4,3	16	100
4-6 лет	3,5	3,7	15	90
7-11 лет	3	3	13	80
11-14 лет	2,5	2,5	10	60-70
Старше 14 лет	2	2	9	40-50
Взрослые	1,5-2	1,5-2	7	40-45

Очень важным является вопрос об определении потребности детей раннего возраста в белке. Белки служат основным источником аминокислот, и поэтому поступление достаточных количеств белка в период интенсивного роста и развития детского организма, в период формирования его органов и систем является особенно необходимым. Белки используются и как энергетический материал. При расщеплении 1 г белка выделяется 4,0 ккал. Так, ребенку до 3 месяцев, находящемуся на естественном вскармливании (получающему только материнское молоко), требуется 2-2,5 г белка на 1 кг массы тела. После введения прикорма количество белка увеличивается до 3-3,5 г/кг массы тела. По мере уменьшения доли грудного молока в рационе детей количество белка постепенно увеличивается до 3-4 г/кг.

При недостаточном поступлении белка с пищей нарушается его синтез в организме и отмечается дефицит массы тела и задержка роста ребенка. Особенно чувствительны к недостатку белка дети раннего возраста. Типичным примером белковой недостаточности является заболевание квашиоркор, при котором отмечается отставание в росте, запаздывание формирования костной системы, нарушение функций печени, задержка психического развития, неуклонное нарастание дистрофии (дефицит массы тела более 20-25 %).

**Дефицит белка** оказывает неблагоприятное воздействие на деятельность ЦНС. У детей, получающих низкобелковый рацион,

---

\*1 ккал = 4,19 кДж

нарушаются когнитивные функции, отмечается отставание в психомоторном и интеллектуальном развитии. При недостаточном потреблении белка нарушается формирование костной ткани, уменьшается содержание в ней кальция.

Роль белка в организме не ограничивается пластическими функциями. Белки принимают активное участие в выработке антител и формировании *иммунитета*. При алиментарной белковой недостаточности снижается клеточный иммунитет. Недостаточное поступление белка уменьшает устойчивость детей к инфекциям, особенно повышается чувствительность к респираторным и кишечным заболеваниям. При белковой недостаточности угнетается гемопоэз, нарушается структура и функции костного мозга.

**Белки являются экзогенным источником аминокислот,** используемых для синтеза ферментов и ряда гормонов. При недостатке белков в рационе снижается количество и активность многих ферментов, нарушается синтез гормонов, иммуноглобулинов и цитокинов. Организм реагирует не только на недостаток белка, но также и его качественный состав. Количество белка, его ценность прежде всего определяются набором входящих в него аминокислот. В состав белка входят *незаменимые* и *заменимые* аминокислоты. Незаменимые аминокислоты жизненно необходимы, в организме они не образуются, и могут поступать только с пищей. К незаменимым аминокислотам относятся *триптофан, фенилаланин, лизин, метионин, валин, лейцин, изолейцин и треонин*. В раннем детском возрасте количество незаменимых аминокислот может быть больше, за счет того, что отдельные аминокислоты временно становятся относительно незаменимыми (аргинин, гистидин), что зависит от скорости роста ребенка, состава рациона и физиологического статуса. У детей до 3 лет они не синтезируются в количестве, достаточном для удовлетворения потребностей быстро растущего организма. Заменимые аминокислоты могут синтезироваться в организме, они дополняют действие незаменимых и тем самым повышают их биологическую ценность. Заменимые аминокислоты могут, при определенных условиях, уменьшить потребность организма в незаменимых аминокислотах.

Отрицательно влияют на организм не только дефицит белка и отдельных аминокислот, но и их избыток. Потребление больших количеств белка на ранних этапах онтогенеза повышает риск негативных изменений в аминокислотно-белковом обмене, увеличивает нагрузку на детоксикационную функцию печени и почек, влияет на кислотно-основное состояние и способствует возникновению аллергических реакций в организме. Особую нагрузку при избытке белка испытывают почки (их осморегулирующая функция).

*Физиологическое соотношение белков животного и растительного происхождения в рационе обеспечивает оптимальный аминокислотный состав поступающего в организм белкового компонента.* Для удовлетворения потребности растущего организма в необходимом количестве незаменимых аминокислот в питании детей первого месяца жизни *белок животного происхождения* должен составлять практически 100% от общего количества потребляемого белка. К 1 году жизни это значение постепенно снижается до 80%.

При определении биологической ценности белка эксперты ФАО/ВОЗ особо важное значение придают процентному соотношению аминокислот. Для детей грудного возраста идеальным белком являются белки грудного молока, для детей старше года – **казеин** или *яичный белок*. Принято рассчитывать пищевую ценность белка по трем показателям: *триптофан, лизин и сумма серосодержащих аминокислот*. О степени адекватности белка, поступающего в организм ребенка с пищей, можно судить по **коэффициенту эффективности белка (КЭБ)**.

Коэффициент рассчитывается *по формуле*:

$$\text{КЭБ} = \left[ \frac{\text{Потребленный белок, г/сут}}{\text{Прибавка массы тела, г/сут}} \right]$$

Характеристикой биологической ценности белка являются показатели азотистого обмена. Наиболее выраженный **положительный азотистый баланс** наблюдается у детей раннего возраста – период, когда происходит наиболее интенсивное увеличение массы тела и рост.

В настоящее время показана важность качества липидов в питании детей раннего возраста, как одного из основных факторов роста, развития и здоровья детей. Пищевые жиры обеспечивают поступление незаменимых жирных кислот и облегчают абсорбцию жирорастворимых витаминов. Триглицериды являются основным источником энергии в детском питании, которая необходима для нормального роста и физической активности. Жиры обеспечивают примерно половину (45-55%) энергии в материнском молоке, и аналогичная пропорция встречается в большинстве искусственных детских смесей для питания. Резервные липиды (триглицериды) формируют основные запасы энергии в организме. Энергетическое содержание жировой ткани в 7-8 раз выше, чем тканей, содержащих гликоген.

Липиды также являются структурными компонентами всех тканей и незаменимы для синтеза компонентов клеток и плазматических мембран. Мозг, сетчатка и другие ткани особенно богаты длинноцепочечными **ПНЖК**. Некоторые ПНЖК, полученные из ( $\omega$ -6) и ( $\omega$ -3) свободных жирных кислот, являются предшественниками *эйкозаноидов* (*простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены*). Эти **аутокринные и паракринные медиаторы** являются мощными регуляторами многочисленных функций клеток и тканей (например, агрегация тромбоцитов, воспалительные реакции и функции лейкоцитов, вазоконстрикция и вазодилатация, модуляция артериального давления и другие эффекты).

Пищевые липиды влияют на метаболизм холестерина в раннем возрасте, от чего зависит заболеваемость сердечно-сосудистой системы и смертность в более поздний период жизни. Было показано, что поступление липидов, особенно **незаменимых жирных кислот**, влияет на развитие и функцию нервной ткани. ПНЖК оказывают свое действие путем изменения физических свойств мембран, включая связанные с мембраной транспортные системы, ионные каналы, ферментативную активность, рецепторную функцию и различные пути передачи сигналов. Показана роль отдельных жирных кислот в определении уровней экспрессии генов для ключевых факторов транскрипции и рецепторов, что указывает на их роль в

регуляции энергетического и липидного обмена, чувствительности к инсулину, развития адипоцитов и функций нейронов на протяжении всей жизни.

*Грудное молоко* обеспечивает оптимальное поступление липидов. Большая часть их часть поступает в виде насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и обеспечивает относительно высокое потребление холестерина – 100-150 мг/сут. Дети, потребляющие смеси, получают гораздо меньше холестерина, 25-60 мг/сут. В большинстве смесей для питания детей добавляются растительные масла (кукурузное, соевое, оливковое или подсолнечное). Содержание олеиновой кислоты или линолевой кислоты будет зависеть от источника масла. ПНЖК ( $\omega$ -6) распространены в широко используемых растительных маслах, тогда как содержание ( $\omega$ -3) ПНЖК является относительно низким, за исключением масел из сои и льна. В настоящее время большинство смесей для новорожденных содержат сходную композицию жирных кислот с той, что содержится в зрелом грудном молоке. Важно понимать, что состав жирных кислот грудного молока будет варьировать в зависимости от питания матери.

В течение первых 4-6 месяцев жизни липиды должны составлять 40-60% калорий рациона. На протяжении первых 6 мес. и до 3 лет потребление жиров должно постепенно снижаться, в зависимости от физической активности ребенка, составляя до ~30-35% энергетического баланса. Показаны неблагоприятные эффекты рациона с низким содержанием жиров (<25% энергии) на увеличение веса и продольный рост у маленьких детей. Снижение количества насыщенных жиров, но не общего потребления липидов, может рассматриваться исключительно для детей из семей с признаками дислипидемии. Потребление насыщенных жирных кислот не должно превышать 10% общей энергии. Следует избегать употребления обработанных пищевых продуктов и гидрогенизированных жиров, чтобы уменьшить поступление в организм транс-изомеров жирных кислот.

ПНЖК должны обеспечивать ~6-10% энергии, а оставшаяся энергия должна поступать из мононенасыщенных жирных кислот. При оценке сбалансированности питания важно



учитывать соотношение ПНЖК к токоферолу (витамин Е). Для грудных детей оптимальным считается соотношение 0,67.

Если дети физически мало активны, общее потребление жиров должно составлять 30-35% от общей энергии.

В настоящее время считают, что суточная потребность в линолевой кислоте должна составлять 6-10 г, минимальная – 2-6 г, а ее суммарное содержание в жирах пищевого рациона – не менее 4% от общей калорийности. Следовательно, состав жирных кислот липидов в пищевых продуктах, предназначенных для питания молодого, здорового организма, должен быть сбалансированным: 10-20% – полиненасыщенных, 50-60% – мононенасыщенных и 30% насыщенных жирных кислот, часть из которых должна быть со средней длиной цепи. Это обеспечивается при использовании в рационе 1/3 растительных и 2/3 животных жиров. Способность жирных кислот, входящих в состав липидов, наиболее полно обеспечивать синтез структурных компонентов клеточных мембран характеризуют с помощью специального коэффициента (Институт питания РАМН), отражающего соотношение количества арахидоновой кислоты, которая является главным представителем полиненасыщенных жирных кислот в мембранных липидах, к сумме всех других полиненасыщенных жирных кислот с 20 и 22 атомами углерода.

Об обеспечении организма ПНЖК можно судить по величине **коэффициента метаболизации эссенциальных жирных кислот (коэффициент энергетической метаболизации, КЭМ)** в эритроцитах, а также по жирнокислотному составу сыворотки крови. Его рассчитывают по формуле:

$$КЭМ = [20 : 2] / [(20 : 2) + (20 : 3) + (20 : 5) + (22 : 5) + (22 : 6)]$$

К основным пищевым веществам относят также *углеводы*. Они являются главным источником энергии. При сгорании 1 г углеводов высвобождается 3,75 ккал. Углеводы составляют примерно 55% от общей калорийности рациона ребенка.

Углеводы являются обязательной составной частью всех клеток и тканей, способствуют нормальному окислению жиров и синтезу белков. Клетчатка обеспечивает продвижение пищевых масс по кишечнику и тем самым способствует процессам

пищеварения. Одновременно она принимает участие в формировании микробиоценоза кишечника. С 4-5 месяца жизни важным источником клетчатки становятся овощи и крупяные блюда. Потребность в клетчатке для детей 2-5 лет составляет 3-4,3 г/сут.

При недостаточном поступлении углеводов с пищей нарушается усвоение других пищевых веществ, ухудшаются процессы пищеварения. Избыточное количество углеводов также вредно для организма ребенка, так как приводит к нарушению обменных процессов. При этом происходит усиленное образование триглицеридов, которые накапливаются в жировой ткани. Установлено, что при избытке потребления углеводов нарушается функция иммунной системы, что увеличивает сенсбилизацию к антигенам и выраженность аллергических реакций.

Углеводы не только участвуют в обмене веществ, но и *способствуют росту бифидум-флоры в кишечнике*. В развитии бифидум-флоры в кишечнике основное участие принимает лактоза, которая содержится в грудном молоке. Кроме того, росту бифидум-флоры способствуют поли- и олигоаминосахара грудного молока (0,4%) и которые почти полностью отсутствуют в коровьем молоке. Ценные свойства углеводов грудного молока учитываются при разработке адаптированных молочных смесей.

В молочные смеси для детского питания наряду с  $\beta$ -лактозой добавляют *декстрин-мальтозу* и *лактолактозу*, что уменьшает различия в углеводном спектре женского молока и смесей и оказывает благоприятное воздействие на микрофлору кишечника. Для поддержания постоянного уровня концентрации глюкозы в крови очень важно, чтобы соотношение углеводов было оптимальным.

Обязательной составной частью рациона ребенка являются *минеральные вещества*, которые входят в состав клеток и тканей, являясь их необходимой частью. Они влияют на рост и развитие костной, мышечной, кроветворной и нервной тканей. Минеральные вещества необходимы для работы органов пищеварения, так как стимулируют секрецию желудочного сока и желчи, способствуют лучшей абсорбции компонентов пищи. Они входят в состав ферментов, гормонов, являются мощными

стимуляторами или ингибиторами большого числа различных ферментов.

*Катионы и анионы являются основными регуляторами важнейших обменных реакций на клеточном и тканевом уровнях.* Они определяют осмотическое давление крови, спинномозговой жидкости, лимфы, поддерживают постоянство рН плазмы крови и клеток и, следовательно, регулируют кислотно-основное равновесие в организме.

При недостаточном поступлении в организм тех или иных минеральных веществ могут возникнуть тяжелые нарушения метаболизма. Для обеспечения интенсивно протекающих физиологических процессов в организме ребенка важно поступление достаточных количеств минеральных солей в строго определенных соотношениях. У детей эти соотношения отличаются от соотношений у взрослого человека и зависят от возраста. Для растущего детского организма особенно важно наличие в достаточных количествах таких элементов как *кальций, фосфор, железо, магний* (таблица 4 ).

Таблица 4. – Потребность в минеральных веществах детей грудного и раннего возраста (мг/сут)

Возраст	Кальций	Фосфор	Магний	Железо**
0-29 дней*	240	120	50	1,5
1-3 месяцев*	500	400	60	5
4-6 месяцев	500	400	60	7
7-12 месяцев	600	500	70	10
1-3 года	800	800	150	10

\* с учетом естественного вскармливания.

\*\* с учетом усвоения 10% поступающего железа

Для детей грудного возраста свойственна высокая скорость абсорбции микроэлементов. Особенно важно для организма ребенка достаточное поступление кальция и фосфора и правильное их соотношение.

**Кальций** принимает активное участие в образовании костной ткани и зубов. На долю костной ткани приходится 99% этого элемента, содержащегося в организме. В сыворотке крови кальций связан с альбуминами, 60% его находится в свободном,

ионизированном состоянии. Ионизированный кальций играет большую роль в метаболических процессах, выполняя функции *второго посредника*. Кальций необходим для нормального функционирования нервной и мышечной систем, процессов свертывания крови.

На усвоение кальция в организме оказывает влияние его *соотношение с фосфором*. Наиболее благоприятные соотношения кальция и фосфора для новорожденных детей составляют 2:1, затем 1,3:1 и, – начиная с года, – 1:1. На усвоение кальция влияет также содержание в организме **витамина D (кальциферола)**. Одним из наиболее важных проявлений биологической активности витамина D является его стимулирующее влияние на процессы всасывания кальция из кишечника.

Усваиваемость кальция зависит также от того, с какими продуктами он поступает в организм. Наиболее эффективно утилизируется кальций, содержащийся в молоке и молочных продуктах, так как в них он находится в физиологических соотношениях с солями фосфора. Хуже всасывается кальций из продуктов растительного происхождения, так как соединение с фитиновой кислотой, содержащейся в этих продуктах, образует труднорастворимые кальциевые соли (фитаты). При *дефиците кальция в пище развивается рахит, остеопороз, кариес, гипокальциемия, тетания*. Избыточное потребление кальция может вызвать патологическую кальцификацию почек и других внутренних органов.

**Фосфор** необходим ребенку для нормального роста и развития костной ткани (на ее долю приходится 80%). Кроме того, он является основой *макроэргических соединений*, в больших количествах содержится в мышечной и мозговой ткани, обеспечивает нормальный метаболизм компонентов пищи. Для усвоения фосфора в организме большое значение имеет его соотношение с кальцием, а также вид продукта, с которым он поступает в организм. Лучше всего усваивается фосфор, содержащийся в сыре, печени, желтках яиц.

**Железо** является распространенным микроэлементом, который необходим для функционирования всех клеток млекопитающих, однако, его накопление в организме

представляет значительный риск для клеток. Железо входит в состав гемоглобина, участвует в окислительно-восстановительных процессах, интенсивно протекающих в растущем детском организме, его присутствие необходимо для синтеза ряда тканевых ферментов.

Развивающаяся ЦНС не является исключением, так как дефицит железа и перегрузка железом может сопровождаться нарушением развития и функционирования мозга. Дефицит железа является одним из самых распространенных видов недостаточности пищевых компонентов, затрагивающим более 2 миллиардов человек, среди которых и 30-50% беременных женщин.

*Дефицит железа* обычно возникает в течение трех периодов онтогенеза: *внутриутробный период, неонатальный период и ранний подростковый возраст*, особенно у девочек. Основными причинами фетального и, как следствие, неонатального дефицита железа являются железодефицитная анемия у беременной, сахарный диабет, курение матери до и во время беременности, а также гипертоническая болезнь беременных, приводящая к ЗВУР плода.

Дефицит железа создает риск для развития структур мозга, нейротрансмиттерных систем и миелинизации нервных волокон, что приводит к острой дисфункции головного мозга и длительному сохранению аномалий даже после полного восполнения запасов железа. Структурные изменения в тканях, которые произошли на ранних этапах недостаточности железа, могут объяснять большую часть хронической патологии.

На *усвоение железа* большое влияние оказывает вид соединения, с которым оно поступает в организм (органическое или неорганическое). Лучше усваивается железо из продуктов животного происхождения (до 10-12%), в то время как из растительных продуктов его усваиваемость низкая (только 1-3%). При недостаточном поступлении в организм железа возникают микроцитарные, железодефицитные анемии.

Ребенок рождается с определенными запасами железа в организме. В дальнейшем, до 6 месяцев, потребности в железе полностью покрываются грудным молоком. Однако, если ребенок находится на искусственном вскармливании, то

возможен дефицит железа в тканях, так как в коровьем молоке оно содержится в недостаточном количестве (в 3 раза меньше).

**Магний** принимает участие в ферментативных процессах, сопряженных с использованием АТФ. Он содержится в основном в растительных продуктах (крупы, некоторые овощи и фрукты). Содержание магния в грудном молоке значительно ниже, чем в коровьем. Однако при грудном вскармливании магний всасывается из кишечника лучше и полнее усваивается, чем при искусственном вскармливании. При *недостаточном поступлении солей магния* могут возникнуть тетания, трофические изменения мышечных волокон и кожи, снижается усваиваемость пищи.

Очень важным является обеспечение организма ребенка солями **натрия и калия**. Эти катионы участвуют в различных видах обмена веществ и, прежде всего, являются регуляторами водно-солевого обмена. Они необходимы для нормальной деятельности нервной и мышечной систем. Солями калия богаты растительные продукты – *картофель, морковь, капуста, петрушка, чернослив, курага, бананы* и др. Соли натрия содержатся в продуктах животного происхождения, но в недостаточных количествах, поэтому их приходится добавлять в пищу в виде *натрия хлорида* (поваренная соль). Величины потребления калия и натрия пока не вошли в официальные нормы, но в литературе имеются данные по их обоснованию для детей первого года жизни: калия 500-600 мг и натрия 250 мг в сутки.

В состав пищевого рациона ребенка должны входить **цинк, медь, марганец, кобальт, фтор, йод** и ультрамикроэлементы. В последние годы было показано значение микроэлементов в становлении специфического и неспецифического иммунитета. Микроэлементами богаты печень, яичный желток, овощи.

**Марганец** входит в состав всех тканей организма, особенно много его в костной ткани и печени. **Mn**-содержащий фермент супероксиддисмутаза – один из основных компонентов системы антиоксидантной защиты. Как составная часть окислительных ферментов, марганец повышает интенсивность утилизации жиров в организме и противодействует отложению их избытка в печени.

При недостаточном поступлении марганца с пищей нарушаются процессы остеогенеза и развивается стеатоз печени.

**Цинк** является компонентом ферментов всех 6 классов. В качестве кофактора он идентифицирован в более чем 300 ферментах, которые контролируют матричные синтезы, окислительно-восстановительный статус и нейтрализацию свободных радикалов. Цинк входит в состав факторов транскрипции и образует цинк-фингерные структуры в белках. При недостаточности цинка нарушаются процессы роста, функции гормональной и иммунной систем.

**Медь** прежде всего необходима для процесса кроветворения. Она содержится во всех тканях организма и входит в состав многих ферментов. Специфический белок – *церулоплазмин* – выполняет функцию транспорта меди в сыворотке крови.

**Фтор** входит в состав зубной ткани, при его недостатке развивается кариес зубов.

**Кобальт** играет большую роль в процессе кроветворения, обуславливает созревание эритроцитов и образование гемоглобина, входит в состав витамина В<sub>12</sub>.

**Йод** является компонентом гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина.

Важную роль в организме ребенка играет **вода**. Она принимает участие во всех обменных процессах благодаря растворению в ней многих химических веществ. С помощью воды осуществляется транспорт к тканям и клеткам необходимых для их жизнедеятельности веществ, а из клеток уносятся продукты обмена. Вместе с растворимыми минеральными веществами вода обеспечивает постоянство внутренней среды организма.

Потребность ребенка в воде зависит от возраста: чем младше ребенок, тем в больших количествах жидкости на 1 кг массы он нуждается. Так, в ранний неонатальный период потребность в воде составляет до 200 мл/кг массы тела в сутки; ребенку первых 3 месяцев жизни нужно 140-160 мл жидкости, во втором полугодии жизни – 120-140 мл, в возрасте от 1 г до 3 лет – 100 мл на 1 кг массы тела в сутки. Потребность ребенка в воде в основном удовлетворяется за счет жидкости, входящей в состав

пищи. Потребности в дополнительном питье у грудного ребенка невелики – 50-70 мл/сут.

### **Роль грудного молока в питании детей**

Грудное молоко – наиболее оптимальный вид питания ребенка в периоде новорожденности. Сформировавшийся в процессе длительной эволюции качественный состав грудного молока хорошо адаптирован к особенностям пищеварения и обмена веществ ребенка. Оно является уникальным пищевым продуктом с хорошо сбалансированным составом. По содержанию всех своих компонентов, особенно по незаменимым факторам питания, оно наиболее полно удовлетворяет потребности растущего организма. При анализе большой популяции новорожденных выявлены отличия детей на естественном и искусственном вскармливании. Средняя прибавка массы тела при кормлении грудным молоком меньше, увеличение роста более медленное, тогда как окружность головы при сравнении этих детей не отличается.

Грудное молоко секретруется молочными железами и на протяжении секреции постоянно изменяет свой состав. Первая порция молока отличается от последней. Молозиво отличается от переходного и зрелого молока. Грудное молоко изменяет свой состав в течение дня и даже во время кормления.

*Молозиво* по своему химическому составу и биологическим свойствам значительно отличается от зрелого молока. Объем составляет от 2 до 20 мл на кормление в первые 3 дня. В первые сутки лактации 1 л молозива содержит 58 г белка, 76 г углеводов, 41 г жиров. Энергетическая ценность составляет 1500 ккал. На 4-й день лактации энергетическая ценность снижается до 750 ккал, содержание белка составляет 21 г/л, содержание липидов и углеводов практически не меняется. Концентрация натрия, калия и хлоридов выше, чем в зрелом молоке. Молозиво богато иммуноглобулинами, особенно IgA (в среднем 9,5 г/л). Общее их количество – 15 г/л, но к 4-5 суткам их содержание падает в 10 раз. Молозиво содержит антитела к аутоантигенам: нативной ДНК, актину, миозину, миоглобину и другим белкам. Антитела полиспецифичны, и их уровень ниже, чем в сыворотке крови. В молозиве содержится высокая концентрация ингибиторов



трипсина и других протеиназ, которые предохраняют антитела в пищеварительном тракте от разрушения. Молозиво содержит высокую концентрацию лактоферрина (около 0,5% от общей концентрации белка), который обладает бактерицидными свойствами, а также необходим для процессов кроветворения.

Относительное распределение индивидуальных аминокислот отличается у каждой матери. В молозиве свободных аминокислот больше, чем в зрелом молоке.

Поступление молозива в организм новорожденного облегчает заселение кишечника бифидофлорой и стимулирует рост *Lactobacillus bifidus*.

Концентрация лактозы в молозиве увеличивается ежедневно и на 3-4 сутки составляет 50-60 г/л. Наряду с лактозой в молозиве определяются мальтоза и сахароза, а также моносахара, концентрации которых достигают 8-10 г/л. Среди жирных кислот: насыщенные – 42%, мононенасыщенные – 43% и полиненасыщенные – 15%.

*Переходное грудное молоко.* В период между молозивом и зрелым молоком (от 7 до 14 дней) продуцируется переходное молоко. Концентрация общего белка и иммуноглобулинов снижается, тогда как липидов и лактозы повышается. Уровень водорастворимых витаминов повышается, тогда, как жирорастворимых падает и приближается к уровням в зрелом молоке. Содержание витамина В<sub>1</sub> – 27 нг/мл, В<sub>2</sub> – 57 нг/мл, А – 1,3 мкг/мл, Е – 9,7 мкг/мл, β-каротина – 0,2 мкг/мл.

*Зрелое грудное молоко* оптимальный продукт для питания новорожденных и детей первых месяцев жизни. Среди белковых фракций в зрелом грудном молоке преобладают альбумины. Их соотношение с казеиногеном составляет 3:2. В коровьем молоке преобладает фракция казеиногена, и указанное соотношение составляет 2:8. Поэтому грудное молоко по качеству относится к «альбуминовому типу», а коровье – к «казеиновому типу» молока. Под влиянием *соляной кислоты* желудочного сока и *фермента реннина* казеиноген женского молока створаживается мелкими хлопьями, тогда как коровьего – крупными. Поэтому коровье молоко вызывает более напряженную деятельность желудка грудного ребенка. Одним из факторов, усиливающих секрецию желудочных желез, является относительно высокая

буферная емкость коровьего молока. Это значит, что для полноценного переваривания коровьего молока должно выделяться соляной кислоты в 3 раза больше, чем на женское молоко.

Содержание и состав липидов грудного молока формируется из трех источников: рациона матери, мобилизации из жировых депо матери, синтез жирных кислот в молочных железах. Жиры обеспечивают наибольшую часть калорий грудного молока. Следует учитывать, что липидный состав грудного молока имеет индивидуальный характер. Концентрация липидов в молоке выше после обеда и вечером, чем ночью. Чем больше интервал между кормлениями, тем меньше в молоке концентрация липидов.

Таблица 5. – Липидный состав грудного молока

Компоненты	Молозиво	Зрелое молоко
Триглицериды, %	2,0	3,6
Фосфолипиды, мг%	35	27
Холестерин, мг%	29	13,5

*Количество липидов в грудном и коровьем молоке примерно одинаковое, но имеются существенные отличия по жирнокислотному составу. Около 170 жирных кислот идентифицировано в грудном молоке и более 430 – в коровьем. В грудном молоке в 2 раза выше содержание мононенасыщенных и в 10 раз – полиненасыщенных жирных кислот, чем в коровьем. Присутствие в грудном молоке в большом количестве фосфолипидов (особенно лецитина) положительно влияет на транспорт липидов в организме ребенка и обеспечивает структурным материалом мембраны пролиферирующих клеток.*

*Количество холестерина в грудном молоке примерно в 2 раза выше, чем в коровьем. Холестерин приблизительно одинаково распределен между ЛПНП и ЛПВП. У новорожденных, получающих грудное молоко, выше холестерин плазмы, чем у детей на искусственном вскармливании. В настоящее время считается, что уровень холестерина коррелирует с функцией иммунной системы.*

*Углеводы в женском молоке представлены, в основном, лактозой, в меньшем количестве в нем присутствуют другие*

углеводы (фруктоза, глюкоза, галактоза). Причем в женском молоке содержится  $\beta$ -лактоза, в коровьем –  $\alpha$ -лактоза. В кишечнике ребенка именно  $\beta$ -лактоза способствует формированию нормальной микрофлоры с преобладанием *B. bifidus* и *B. acidophilus*, которые участвуют в синтезе витаминов группы В.

Большое биологическое значение имеют *ферменты грудного молока*. В настоящее время в нем обнаружено более 40 ферментов. Основные из них участвуют в расщеплении белков, жиров и углеводов молока. Это особенно важно для детей первых месяцев жизни, так как на ранних этапах онтогенеза секреция пищеварительных желез значительно снижена. Высокое содержание в молоке (особенно в молозиве) *трипсина, липазы, амилазы*, максимально приспособленных для расщепления основных компонентов пищи, позволяет ребенку хорошо усваивать пищевые вещества грудного молока, несмотря на относительную функциональную незрелость желудочно-кишечного тракта новорожденного (низкую активность пищеварительных ферментов).

## Глава 7

# РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Большое значение в питании ребенка имеют **витамины**. Витамины являются регуляторами обменных процессов в организме, играют большую роль в повышении сопротивляемости, тесно связаны с процессами роста и развития, являются кофакторами многих ферментных систем, участвуют в процессах кроветворения и окислительных реакциях организма. Витамины представляют собой группу разнородных органических веществ, которые *в организме не синтезируются или синтезируются в незначительных количествах*. Поэтому витамины должны поступать в организм с пищей.

***Витамины** – группа низкомолекулярных соединений, которые необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма. Витамины обычно выступают в роли коферментов – таких молекул, которые непосредственно участвуют в работе ферментов.*

### **Свойства витаминов**

Независимо от своих свойств витамины характеризуются следующими общебиологическими свойствами:

1. В организме витамины не образуются, их биосинтез осуществляется вне организма человека, т.е. витамины должны поступать с пищей. Небольшого количества витаминов, которые синтезируются кишечной микрофлорой обычно недостаточно для покрытия потребностей организма. Исключением является витамин РР, который может синтезироваться из триптофана, и витамин D (холекальциферол), синтезируемый из холестерина.

2. Витамины не являются пластическим материалом. Исключение – витамин F (комплекс полиненасыщенных жирных кислот).

3. Витамины не служат источником энергии. Исключение – витамин F.

4. Витамины необходимы для всех жизненных процессов и биологически активны уже в малых количествах.

5. При поступлении в организм они оказывают влияние на биохимические процессы, протекающие в любых тканях и органах, т.е. они органонеспецифичны.

6. В повышенных дозах витамины могут использоваться как неспецифические лекарственные средства: при сахарном диабете – В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, при простудных и инфекционных заболеваниях – витамин С, при бронхиальной астме – витамин РР, при язвах желудочно-кишечного тракта – витаминоподобное соединение метилметионин (витамин U) и никотиновая кислота, при гиперхолестеринемии – никотиновая кислота.

### **Гиповитаминозы**

Недостаток витаминов ведет к развитию патологических процессов в виде специфических гиповитаминозов или авитаминозов.

Широко распространенные скрытые формы витаминной недостаточности не имеют ярко выраженных внешних проявлений и симптомов, но оказывают отрицательное влияние на работоспособность, общее состояние организма и его устойчивость к внешним неблагоприятным факторам.

### **Гипервитаминозы**

Жирорастворимые витамины при увеличении дозы накапливаются и могут вызывать гипервитаминозы с рядом общих симптомов (потеря аппетита, нарушение функции кишечника, сильные головные боли, повышенная возбудимость нервной системы, выпадение волос, шелушение кожи) и со специфическими признаками. Яркая клиническая картина гипервитаминозов характерна только для витаминов А и D.

**Гиповитаминозы** очень распространены. В Беларуси и России до 80% населения даже летом испытывают дефицит витамина С, 40% имеют дефицит витамина В<sub>1</sub>, 45% – витамина В<sub>2</sub>, 65% – витамина В<sub>6</sub>, 20% – витамина В<sub>12</sub>. У женщин часто выявляется дефицит фолиевой кислоты (одна из основных причин недоношенности и уродств будущих детей); 45% страдают от нехватки β-каротина (провитамина А), у 21% недостаточность витамина Е.

Причины дефицита витаминов могут быть **экзогенными** (внешние факторы) и **эндогенными** (состояние организма).

#### **Экзогенные причины гиповитаминозов:**

1. **гельминтозы и кишечные инфекционные заболевания;**

2. **дисбактериоз кишечника нерациональное питание,** то есть недостаточное потребление с пищей.

Установлено, что по сравнению с серединой XX века содержание витаминов в продуктах питания снизилось в среднем примерно на 50%. Это связывают с интенсивным земледелием и истощением почв, с селекцией овощей и фруктов в пользу повышения зеленой массы и красивого внешнего вида.

#### **Причины эндогенных гиповитаминозов:**

нарушение всасывания (энтероколиты, гастроэнтериты различного происхождения). Например, пернициозная анемия Аддисона-Бирмера при  $B_{12}$ -зависимой макроцитарной анемии;

1. **заболевания печени, дискинезия желчного пузыря** (для жирорастворимых витаминов);

2. **повышенная потребность** (беременность, лактация, физические нагрузки);

3. **генетические дефекты кофермент-образующих ферментов.**

#### **Провитамины**

Некоторые витамины поступают в организм в виде **провитаминов**. В организме провитамины превращаются в активные формы, например:

- **каротиноиды** превращаются в витамин А,

- пищевой **эргостерол** или 7-дегидрохолестерол под действием ультрафиолетовых лучей превращаются соответственно в эргокальциферол ( $D_2$ ) и холекальциферол (витамин  $D_3$ ).

#### **Антивитамины**

Вещества, которые замещают витаминные коферменты в биохимических реакциях, ингибируют синтез кофермента или

каким-либо образом препятствуют действию витамина, получили название **антивитамины**. К антивитаминам относятся:

- **дикумарол** (антивитамин К) – препятствует образованию активной формы витамина К, что блокирует синтез факторов свертывания крови,

- **изониазид** (антивитамин РР) – образует "неправильные" коферменты, аналогичные НАД и НАДФ, что блокирует протекание окислительно-восстановительных реакций,

- **птеридины** (антифолаты) – вытесняют витамин В<sub>9</sub> из реакций и препятствуют синтезу пуриновых и пиримидиновых оснований и, как следствие, нуклеиновых кислот,

- **авидин** (антивитамин Н) – связывается с биотином в кишечнике и препятствует его всасыванию в кровь.

Для обеспечения нормального роста и развития ребенка поступление в организм достаточного количества витаминов является обязательным.

**В расчете на единицу массы тела ребенку требуется большее количество почти всех витаминов, чем взрослому.** Это объясняется биологическими особенностями детского организма:

- непрерывным увеличением в детском возрасте массы тела и дифференцировкой отдельных тканей;

- особенно напряженным и интенсивным обменом веществ в растущем организме.

У здорового ребенка с хорошим физическим и психическим развитием, достаточной сопротивляемостью по отношению к инфекциям, бодрого и жизнерадостного отмечается «витаминное благополучие». Однако оно может легко нарушаться *развитием витаминной недостаточности* различной степени выраженности, поскольку на обеспеченность детей витаминами оказывает влияние целый ряд факторов и условий.

## **Причины развития гиповитаминозов у детей**

### **1. Обеспеченность витаминами организма матери во время беременности.**

Ребенок рождается с определенным запасом большинства витаминов, полученных им на стадии внутриутробной жизни от матери, поэтому очень важно предусмотреть нормальное

снабжение плода витаминами еще в период беременности матери.

Значительные метаболические сдвиги, происходящие во время беременности и связанные с анаболическими процессами, обусловленными развитием плода, вызывают у матери повышенную потребность в витаминах. Это переводит организм беременной в состояние временной «физиологической витаминной недостаточности». Поэтому нормальное обеспечение витаминами будущего ребенка после его рождения возможно только в случае адекватного удовлетворения повышенной потребности в витаминах матери во время беременности. Дефицит витаминов, возникающий в организме матери при нерациональном питании, может стать причиной недонашивания, тяжелых нарушений развития и даже тератогенеза, возникновению у новорожденного гипотрофии и анемии.

**2. Недоношенность.** Только в конце внутриутробного периода в печени плода создается депо жирорастворимых витаминов (А, D, Е). Преждевременные роды лишают ребенка этих запасов. К тому же у недоношенных детей слабо развита жировая ткань – одно из главных депо витамина Е, у недоношенных хуже происходит абсорбция витаминов из желудочно-кишечного тракта, а также превращение этих веществ в активные формы или кофакторы.

**3. Состав пищи.** Для ребенка его пищевой режим является важнейшим экзогенным фактором, влияющим на рост и развитие организма. Поэтому при правильном составлении пищевого рациона у детей важно не только предусмотреть оптимальное количество витаминов, но и необходимо учесть ряд условий, повышающих потребность детского организма в витаминах. Качество питания ребенка в значительной степени определяет дозы витаминов, достаточные для нормального функционирования организма.

После рождения единственной физиологической пищей ребенка является молоко его матери. Для детей грудного возраста при рационально составленном питании матери потребность в витамине А и витаминах группы В в первые 3-4 месяца жизни почти полностью удовлетворяется грудным молоком, но



содержание в нем витаминов С и D недостаточное, поэтому необходимо вводить их в организм ребенка со 2-3 месяца жизни.

Молоко животных (чаще всего коров и коз), а также молочные смеси, консервы и сухое молоко занимают одно из ведущих мест в питании ребенка, особенно младшего возраста. По своему витаминному составу цельное коровье молоко можно отнести к физиологическому комплексу витаминов, покрывающему потребность растущего организма почти во всех витаминах, кроме D, E, C, A.

В коровьем молоке больше, чем в женском, содержание полиненасыщенных жирных кислот, для сохранения активности которых необходимы более высокие количества витамина E. В связи с этим при вскармливании коровьим молоком у детей легче развивается гиповитаминоз E, чем при кормлении материнским молоком.

Необходимо учитывать степень потери отдельных витаминов при кулинарной обработке и при пастеризации молока. Как быстрая, так и длительная однократная пастеризация молока сравнительно мало разрушают витамины (за исключением витамина C). Кипячение молока (даже однократное) снижает на 60-70% содержание в нем витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, несколько в меньшей степени – фолиевой кислоты. Это диктует необходимость витаминизации молочной пищи за счет введения дополнительного количества витаминов. Сухое молоко по биохимическому составу не отличается от свежего. В сухом молоке фактически сохраняются все витамины, и только содержание витамина C снижается более чем на 50%. Под действием света, неправильных условий изготовления и хранения продуктов и готовых блюд (молочных, овощных) многие витамины разрушаются.

В раннем возрасте нередко встречается качественная неполноценность пищи вследствие неправильного кормления. Даже при повышенном количестве витаминов, но при дефиците белков, жиров и минеральных солей в потребляемых продуктах у ребенка может возникнуть витаминная недостаточность. Так, при недостатке в пище белков происходит обеднение организма витаминами B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, PP, C, что обусловлено повышением их выделения с мочой. Недостаток жиров в пищевом рационе

приводит к увеличению потребности в жирорастворимых витаминах (прежде всего в витамине А) из-за невозможности их всасывания в кишечнике. Частым нарушением пищевого режима детей является преобладание в их пище углеводов в составе высококалорийных, но бедных витаминами блюд и продуктов. Избыточное углеводное питание повышает потребность в витаминах В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С, D.

**4. Микрофлора кишечника.** Источником витаминов для организма человека является не только пища, но и нормальная микрофлора кишечника, преимущественно бифидобактерии. Синтез в кишечнике целого ряда витаминов (К, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н, фолиевой кислоты) может нарушаться под действием антибактериальных препаратов или при длительных кишечных инфекциях, влияющих на микробиоценоз кишечника.

У новорожденного кишечник практически стерилен, в нем нет условий для синтеза витамина К бактериями. *Поэтому у новорожденного в первые сутки жизни имеет место гипопротромбинемия (витамин К необходим для синтеза II, VII, IX, X факторов свертывания крови) и склонность к геморрагиям.* К концу первой недели после рождения по мере заселения кишечника бактериями эта гипопротромбинемия нормализуется.

**5. Гигиенический режим ребенка.** Сокращение времени пребывания ребенка на воздухе, низкая двигательная активность сопровождаются снижением окислительно-восстановительных процессов. Недостаток солнечного света совместно с однообразным, чаще углеводным питанием (избыток хлеба, каши) создают почву для развития *рахита*, несмотря на введение витамина D. Усиленная физическая нагрузка и умственное напряжение повышают потребность в отдельных витаминах.

**6. Сезонность и климатические условия.** Потребность в витаминах у детей в большей степени, чем у взрослых, зависит от времени года. В детском возрасте перестройка обменных процессов и вегетативных реакций в весеннее время происходят более энергично, что повышает потребность в витаминах. Поэтому у ребенка может наблюдаться гиповитаминоз, что наряду с сезонным обеднением витаминами пищевого рациона повышает потребность растущего организма в витаминах.

Резкие перемены климата, высокая или низкая температура среды обитания предъявляют повышенные требования к несовершенной системе адаптации детского организма, способствуют формированию гиповитаминозного состояния даже при достаточном содержании витаминов в пищевом рационе из-за возрастания потребности в витаминах.

**7. Периоды физиологического повышения функций органов и систем** (прорезывание и смена зубов, активация роста тела в 7-9 лет, половое созревание) сопровождаются возрастанием интенсивности обменных процессов. Это создает так называемый относительный гиповитаминоз и увеличивает потребность организма в отдельных витаминах.

**8. Заболевания.** Для детского врача искусство лечить означает в первую очередь искусство правильно кормить больного ребенка. Это относится и к учету адекватности поступления витаминов в организм, поскольку снижение витаминной обеспеченности, даже если не сопровождается клиническими проявлениями, создает своего рода преморбидное состояние (или предболезнь), что ухудшает течение ряда заболеваний. В частности, при дефиците витаминов в организме заболевания органов легочной системы или системы пищеварения чаще проходят с осложнениями; обостряется туберкулезная интоксикация, наблюдается повышенная ранимость кожных покровов в сочетании с инфекционным ее поражением. В свою очередь при желудочно-кишечных заболеваниях (воспалительные процессы в желудке, кишечнике, глистная инвазия) нарушается нормальное образование витаминов естественной микрофлорой, замедляется всасывание и увеличивается деградация витаминов. Патология печени сопровождается недостаточным поступлением желчи в кишечник, что делает невозможным всасывание пищевых жиров, следовательно, и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К).

Каждое заболевание ребенка, особенно хронические формы, сопровождаются существенным нарушением метаболизма и изменением функции органов и систем. Это увеличивает потребность в витаминах и требует введения повышенных доз витаминных препаратов. Гиповитаминоз у ребенка развивается значительно легче, чем у взрослых, вследствие более легкого

перенапряжения обменных процессов, и принимает форму **эндогенного полигиповитаминоза**. В детском возрасте дефицит витаминов формируется тем скорее, чем моложе ребенок. Склонность младших детей к гиповитаминозам является следствием повышенной потребности их организма в витаминах, что обусловлено особенно интенсивными процессами деления клеток, синтеза различных компонентов тканей и связано с лабильностью обмена веществ в этот период жизни. Поэтому у детей раннего возраста любое заболевание может нередко вызывать тяжелую форму **авитаминоза**.

Эндогенные формы дефицита витаминов не только возникают при нарушениях обмена веществ, но и сами могут способствовать развитию глубоких изменений метаболизма. Это объясняется выключением коферментной функции витаминов, а также тесной связью витаминов с биорегуляторами – гормонами.

Эндокринная система чрезвычайно чувствительна к витаминной недостаточности. Функции эндокринных желез при дефиците витаминов быстро нарушаются, но восстанавливаются крайне медленно. В растущем детском организме влияние желез внутренней секреции особенно проявляется в энергичных процессах дифференцировки тканей, развитии высшей нервной деятельности и функций органов и систем. Поэтому достаточное снабжение организма ребенка витаминами определяет оптимальное функционирование эндокринных желез. Таким образом, гиповитаминозы, с одной стороны, наслаиваются на очень многие заболевания, а с другой – сами создают фон для их развития. Гиповитаминозы отягощают течение основного заболевания и снижают эффективность лечебных мероприятий. Вот почему при всяком заболевании ребенка дополнительная витаминизация является обязательной.

Передозировка витаминов А и D наиболее опасна для человека в любом возрастном периоде жизни, поскольку сопровождается выраженными нарушениями обмена веществ и функций. В детском возрасте гипервитаминозы могут приводить к наиболее тяжелым или необратимым последствиям. Например, превышение дозировок витамина D может вызывать у ребенка преждевременное закрытие родничков вследствие ускоренного окостенения свода черепа.

Симптомы недостаточной обеспеченности детей отдельными витаминами представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Синдромы гиповитаминозов у детей

Гиповитаминозы	Клинические проявления
В <sub>1</sub>	Различные функциональные нарушения со стороны нервной системы. Плохой аппетит, потливость, слабость, чувство давления в подложечной области, тошнота, боли в животе и мышцах. Парестезии, ощущения ползания мурашек, болевые ощущения в области периферических нервов, плохой сон, головная боль, беспокойство, повышенная раздражительность
В <sub>2</sub>	Задержка роста. Бледность слизистой губ, мацерация, слущивание эпителия, хейлоз (вертикальные трещины губ с гиперемией и отечностью). Ангулярный стоматит (двухсторонняя заеда). Атрофия сосочков языка (гладкая ярко-красная поверхность). Иногда гипертрофия сосочков (поверхность ярко-красная, зернистая). Дерматит в области носогубного треугольника, крыльев носа и век. Слабость, потеря аппетита, головная боль. Светобоязнь, слезотечение.
РР	Боль в подложечной области, тошнота, ухудшение аппетита. Ангулярный стоматит, отечность языка (с отпечатками зубов по краям). Гипертрофия сосочков языка, реже атрофия сосочков, жжение языка. Иногда на коже дерматит в виде круглых пятен.
С	Боль в мышцах, особенно в икроножных. Общая слабость, подавленное психическое состояние, вялость, апатия. Кровоточивость, рыхлость десен, петехии кожи, слизистых. Болезненное увеличение эпифизов. Может быть фолликулярный гиперкератоз кожи (кожа как бы колется) локтей, бедер, ягодиц.
Р	Геморрагии на ограниченных участках кожи. Пониженная сосудистая резистентность (положительный симптом щипка).
А	Снижение аппетита, похудание, быстрая утомляемость. Восприимчивость к различным инфекциям. Ухудшенная темновая адаптация. Ксероз конъюнктив и ксероз кожи (шелушения, сухость). Фолликулярный гиперкератоз.

Передозировка витаминов А и D наиболее опасна для человека в любом возрастном периоде жизни, поскольку сопровождается выраженными нарушениями обмена веществ и функций. В детском возрасте гипервитаминозы могут приводить к наиболее тяжелым или необратимым последствиям. Например, превышение дозировок витамина D может вызывать у ребенка преждевременное закрытие родничков вследствие ускоренного окостенения свода черепа. Стандартное назначение поливитаминов всем беременным, без учета индивидуальных особенностей и потребностей в витаминах, может сопровождаться накоплением в организме избыточных количеств некоторых витаминов, неблагоприятно влияющих на состояние плода и новорожденного.

Через плаценту различные витамины транспортируются неодинаково. Зрелая плацента ограничивает поступление витамина А к плоду; на стадии эмбриогенеза плацента не препятствует этому процессу, и избыточное назначение витамина А матери может привести к появлению пороков развития у ребенка.

Избыточное поступление витамина D в материнский организм может вызвать гиперкальциемию и в результате – угнетение функции околощитовидных желез плода и гипопаратиреоз у новорожденного, что проявляется повышенной нервно-мышечной возбудимостью и судорогами.

## Глава 8

# ГОРМОНЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Гормоны (греч. *hormao* – привожу в движение) – это вещества, в малых концентрациях обладающие высокой биологической активностью, вырабатываемые специализированными клетками и регулирующие обмен веществ и функции в отдельных органах и во всем организме в целом. Для всех гормонов характерна большая специфичность действия и высокая биологическая активность.

С нарушением гормонального баланса связан ряд наследственных и приобретенных заболеваний, приводящих к серьезным проблемам в развитии и жизнедеятельности организма (**карликовость и гигантизм, сахарный и несахарный диабет, микседема, бронзовая болезнь** и др.).

### **Особенности развития эндокринной системы у детей**

Для растущего организма особенно важно нормальное функционирование эндокринной системы. Это служит необходимой предпосылкой для полноценного роста и развития ребенка, его физического и психического здоровья.

Через посредство гормонов осуществляется регуляция на молекулярном уровне обменных процессов, составляющих основу жизнедеятельности. Эти биологически активные соединения являются незаменимыми стимуляторами и регуляторами роста, развития, деления и дифференцировки клеток; их действие направлено на активацию специфических метаболических путей, реализацию генетической программы индивидуального развития. Гормоны необходимы для формирования и развития в онтогенезе всех органов и систем, начиная с эмбрионального периода.

Процесс развития и становления эндокринной системы в онтогенезе характеризуется некоторыми особенностями.

Формирование желез внутренней секреции начинается еще во внутриутробном периоде, и большинство эндокринных желез плода функционально активны до его рождения. К концу внутриутробного периода отмечается секреция большинства гормонов. Это имеет существенное значение для адаптации

новорожденного к новым, внеутробным условиям существования и касается, прежде всего, щитовидной, поджелудочной железы и коры надпочечников.

У плода довольно рано начинают активно функционировать эндокринная часть поджелудочной железы и щитовидная железа. Инсулин и тироксин стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белка, что очень важно для пролиферации клеток плода. Кроме этого, инсулин способствует поступлению глюкозы в клетки, что повышает их энергетические ресурсы и обеспечивая синтез предшественников для процессов анаболизма. Тироксин необходим для внутриутробного формирования клеток мозга и их дифференцировки. Гормоны щитовидной железы матери не способны проникать через трансплацентарный барьер, поэтому на развитие мозга и скелета у плода оказывают существенное влияние собственные гормоны щитовидной железы.

При врожденной недостаточной секреции тироксина нарушается синтез ДНК и белка во всех клетках, в том числе в нейронах, что после рождения проявляется задержкой физического и умственного развития (крайняя степень недостаточности тиреоидных гормонов – **кретинизм**).

Существует тесная связь между продукцией *кортикостероидов* надпочечниками и развитием *легких* у плода. При недостаточной секреции гормонов коры надпочечников у новорожденных наблюдается снижение выработки сурфактанта и гипоплазия легких. *Сурфактант* – сложный липидно-белково-углеводный комплекс, покрывающий поверхность альвеол. Он образуется альвеолоцитами легких и обладает высокой поверхностной активностью, вследствие чего способствует расправлению альвеол. При недостаточной выработке сурфактанта (*недоношенность*) развивается легочная недостаточность, нередко заканчивающаяся смертью.

На формирование эндокринной системы плода оказывают негативное влияние различные экзогенные факторы, проникающие через плацентарный барьер (алкоголь, никотин, соли тяжелых металлов и др.), изменения гормонального статуса матери, в том числе в результате стрессовых ситуаций, накопление в организме матери токсичных метаболитов.



Отрицательные последствия всех этих воздействий проявляются в период *постнатального онтогенеза*.

Гормональные сдвиги, испытываемые беременной женщиной при стрессе, нарушают нормальное формирование полового диморфизма мозга у потомства, то есть развитие мозга по мужскому или по женскому типу. Это приводит к изменениям половой мотивации и выражается в снижении половой функции у мужчин и повышении вероятности гомосексуального поведения.

**К моменту рождения ребенка эндокринные железы практически полностью сформированы, но они лишь потенциально способны к активному функционированию.** После рождения продолжается адаптационное программирование функционирования и развитие желез внутренней секреции, происходят количественные и качественные изменения в эндокринной системе. Причем в развитии эндокринных желез наблюдается определенная последовательность, поэтому продукция различных гормонов не одинакова в различные возрастные периоды.

На каждом этапе онтогенеза секреция гормонов должна соответствовать возрастным особенностям организма, что обеспечивается первоочередным созреванием и активацией функционирования именно тех эндокринных желез, которые обеспечивают стабильную регуляцию жизненно важных функций в данный возрастной период, чтобы оптимально приспособить организм к условиям существования (то есть сначала гормоны, обеспечивающие рост, физическое развитие, метаболическую адаптацию к изменившимся условиям жизни, и только позднее – возможность репродуктивной функции). Так, половые железы и соответствующие гормоны гипофиза готовы к секреции гормонов уже в детском возрасте, но активная продукция гормонов начинается позже, в том возрастном периоде жизни, когда уже возможно полноценное осуществление функции размножения.

Отсутствие полной координации всех систем гормональной регуляции приводит к тому, что организм ребенка лишается возможности быстро и гибко адаптироваться к изменениям внешней среды.

В растущем организме взаимодействия между эндокринными железами отличаются большой подвижностью, а

функциональные резервы клеток эндокринной системы относительно невелики, поэтому у детей нормальное течение обменных процессов и функций может нарушаться быстрее, чем у взрослых. В связи с этим различные заболевания (инфекции, травмы) и неблагоприятные факторы внешней среды (стресс, нарушения питания, чрезмерные физические нагрузки) могут вызывать у детей и подростков существенные изменения эндокринной регуляции физического и полового развития.

**Устойчивая гормональная регуляция метаболизма, свойственная взрослому организму, устанавливается у детей только после достижения половой зрелости.**

Гормональное, соматическое (физическое), половое и психическое развитие ребенка взаимосвязаны. Уровень развития эндокринной системы, а также возрастные физиологические колебания продукции гормонов во многом определяют особенности поведения детей и подростков, их эмоциональное состояние, адаптацию к условиям жизни, учебным и физическим нагрузкам. **Важнейшим стимулятором эндокринной системы детского организма является двигательная активность.** Однако высокие показатели физической работоспособности детей обеспечиваются более значительным, чем у взрослых, напряжением эндокринной функции в сочетании с относительной незрелостью и функциональной неустойчивостью эндокринной системы у детей, что может привести к задержке роста и полового созревания, явлениям маскулинизации у девочек. Это объясняется тем, что *при физической нагрузке в надпочечниках наряду с глюкокортикоидами вырабатывается большое количество андрогенов.* Они отрицательно влияют на яичники и по механизму обратной связи снижают выработку гонадолиберина в гипоталамусе и гонадотропного гормона в гипофизе, что и обуславливает задержку полового созревания у девочек и появление признаков маскулинизации.

### **Возрастное становление гормональной регуляции**

Глюкокортикоиды и соматотропный гормон (СТГ) имеют отношение к наблюдающейся после рождения так называемой «физиологической потере массы тела», которая особенно существенна в первые сутки жизни ребенка. В течение

последующих 2-3 суток снижение массы тела замедляется, после чего у большинства детей происходит постепенное нарастание массы тела, и у 75 % новорожденных к концу 2-3 недели жизни масса тела достигает величины ее при рождении. Физиологическая потеря массы тела обусловлена повышением катаболизма белка под действием глюкокортикоидов и активацией липолиза гормоном роста. У ребенка в первые два дня жизни отмечается очень высокий уровень СТГ в плазме, что может быть следствием низкой концентрации глюкозы в крови новорожденных: в условиях гипогликемии источником наработки энергии в организме становятся жирные кислоты, мобилизация которых из жировых депо обеспечивается соматотропным гормоном.

Непосредственно после рождения у ребенка отмечается высокий уровень **глюкокортикоидов** в крови. *Родовой стресс* сопровождается подъемом концентрации кортизола в крови матери, что, благодаря трансплацентарному переходу гормона в организм плода, приводит к увеличению его содержания в крови ребенка. Это вызывает у новорожденного усиление распада белка и по принципу обратной связи тормозит выработку АКТГ гипофизом. Снижение секреции АКТГ сопровождается инволюцией фетальной зоны коры надпочечников у родившегося ребенка, поэтому в первые 4-5 дней жизни продукция и содержание в крови собственных кортикостероидов резко уменьшается – **гипофункция коры надпочечников**. Это явление гипокортицизма имеет транзиторный характер, но в определенной степени снижает устойчивость организма ребенка к действию повреждающих факторов.

Начиная со 2-й недели жизни происходит усиление секреции АКТГ и, как следствие этого, вновь повышается выработка глюкокортикоидов корой надпочечников до уровня, соответствующего потребностям детского организма в этом гормоне.

Высокая концентрация **тиреотропного гормона** (ТТГ) у плода, обеспечивающая значительную функциональную активность его щитовидной железы, еще больше увеличивается в первые недели жизни ребенка, что позволяет тиреоидным гормонам участвовать в процессе терморегуляции

новорожденного. Соответственно высокому уровню ТТГ, щитовидная железа ребенка наиболее интенсивно функционирует в периоды новорожденности и первый год жизни, затем концентрация ее гормонов постепенно снижается и достигает уровня взрослых у детей в возрасте 5-10 лет.

Особое значение тиреоидных гормонов для детского организма обусловлено их способностью увеличивать потребность тканей в кислороде и АТФ, что является предпосылкой повышенной интенсивности многих метаболических процессов для обеспечения деления, роста и дифференцировки клеток. Тироксин абсолютно необходим для биохимического, структурного и функционального созревания мозга не только плода, но и ребенка в первые два года жизни, поскольку клетки ЦНС продолжают делиться в течение 1-1,5 лет после рождения. Поэтому гипотиреоз оказывает наиболее сильное влияние на развитие нервной системы именно в этот период жизни, тогда как недостаточность щитовидной железы, возникающая после 2 лет, уже не представляет для ЦНС такой опасности.

Для новорожденного характерна также относительная недостаточность паращитовидных желез (**транзиторный гипопаратиреоз**) и повышенная концентрация в крови кальцитонина, что лежит в основе *гипокальциемии новорожденных*. Восстановление нормальной концентрации кальция происходит на 3-4-е сутки после рождения и свидетельствует о нормализации метаболизма кальция. После рождения происходит быстрое увеличение паращитовидных желез, которое продолжается до 12-14 лет.

У новорожденных и детей раннего возраста отмечается более высокая секреция **катехоламинов** по сравнению детьми старших возрастных групп. Данный факт отражает преобладание в этом периоде тонуса симпатической нервной системы и приводит к стимуляции липолиза в бурой жировой ткани, что имеет отношение к терморегуляции и продолжительности сна у новорожденных.

Чтобы обеспечить процессы анаболизма субстратами и энергией, необходимо взаимодействие 4 типов гормонов: **тироксина, СТГ, инсулина** и (в период полового созревания)

**половых гормонов.** Первые три гормона являются наиболее значимыми до пубертатного периода (от 1-2 до 6-7 лет). При недостаточности их секреции наблюдаются гормонально-обусловленные нарушения развития у детей младшего возраста. Именно в этом периоде чаще всего проявляются нарушения гипофизарной функции, сахарный диабет, гипотиреоз. У подростков (с 7 до 15-16 лет) частой причиной задержки роста является торможение полового развития.

Тиреоидные гормоны влияют на процесс **остеогенеза** (формирование костного скелета) в течение всего детства. Дефицит этих гормонов замедляет формирование зрелой костной ткани, что является причиной низкорослости и деформации скелета.

СТГ не является определяющим в быстром росте ребенка в течение первых двух лет жизни. Поэтому дефицит гормона роста (гипофизарная карликовость, или нанизм) проявляется не в первые годы жизни, а к 3-4 году. Ведущее значение в стимуляции роста у ребенка СТГ приобретает с третьего года жизни. Наиболее чувствительна к СТГ хрящевая ткань эпифизарных зон роста; за счет образования новых клеток в хрящевых пластинках (хондроплазии) и происходит линейный рост длинных трубчатых костей. Под влиянием СТГ увеличивается также масса мышечной ткани и внутренних органов. В юношеском возрасте (период полового созревания) секреция СТГ снижается, а половых гормонов увеличивается и под влиянием последних, рост длинных трубчатых костей тормозится.

У детей раннего возраста концентрация инсулина в крови в меньшей степени зависит от уровня глюкозы. Секреция инсулина у них является нестабильной. Однако инсулин оказывает свое анаболическое действие во все возрастные периоды жизни ребенка: снабжает клетки субстратами (аминокислотами, глюкозой), активирует биосинтетические процессы в организме и обеспечивает их энергией (за счет стимуляции гормоном гликолиза и цикла трикарбоновых кислот). Поэтому при недостатке инсулина в детском возрасте (сахарный диабет 1 типа) тормозится рост ребенка.

Глюкокортикоиды также оказывают воздействие на растущий организм: они усиливают распад цитоплазматических

белков большинства тканей и, следовательно, тормозят рост. При стрессе, когда вырабатывается много АКТГ и глюкокортикоидов, происходит торможение роста.

Чрезмерные стрессорные воздействия у детей, например, сепсис, сопровождаются признаками дисфункции аденогипофиза. Это приводит к снижению содержания АКТГ и, соответственно, кортикостероидов в крови, несмотря на ухудшение состояния ребенка, т.е. наступает быстрое истощение системы гипофиз-кора надпочечников и гормональных адаптационных механизмов.

В детском возрасте уровни **фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)** и **лютеинизирующего гормона (ЛГ)** в крови низкие, в препубертатный период они медленно повышаются. До начала пубертатного периода очень небольшого количества половых стероидов достаточно для торможения секреции гормонов гипоталамусом и гипофизом. С началом периода полового созревания они становятся все менее чувствительными к тормозящему действию половых стероидов на секрецию гонадотропинов. В результате уровни ЛГ и ФСГ в крови повышаются, и устанавливается новый гомеостатический уровень. Это снижение чувствительности гипоталамуса важно для начала пубертатного периода. У девочек в этот период резкое увеличение продукции ФСГ предшествует увеличению концентрации в плазме **эстрадиола**; у мальчиков резкому повышению уровня **тестостерона** предшествует ускорение продукции ЛГ. Синергизм ФСГ и ЛГ способствует тем изменениям в половых железах, которые наблюдаются в этот период.

В процессе полового созревания определенную роль играют также **андрогены**, синтезируемые корой надпочечников. Уровень в крови дегидроэпиандростерона начинает повышаться еще до появления самых ранних внешних признаков, раньше увеличения концентрации гонадотропинов, тестостерона или эстрадиола (примерно в возрасте 6 лет), у девочек быстрее, чем у мальчиков.

Время начала периода полового созревания варьирует и больше коррелирует с костным возрастом, чем с хронологическим, а также определяется наследственными и средовыми факторами. Так, у испытывающих периодические значительные физические нагрузки (балет, гимнастика, плавание,

легкая атлетика) девочек, наступление пубертатного периода и (или) появление менструаций нередко значительно задерживаются. Это подтверждает положение о возможной связи между массой и составом тела, физическими нагрузками, с одной стороны, и половым созреванием – с другой.

**У девочек в пубертатном периоде происходит перестройка организма, обусловленная главным образом эстроген-продуцирующей деятельностью яичников.** Под постепенно усиливающимся влиянием гонадотропных гормонов ускоряется рост фолликулов. Растущие фолликулы, разной степени зрелости, секретируют все большее количество эстрогенов. Под их влиянием изменяется архитектоника тела, развиваются молочные железы, увеличиваются наружные и внутренние гениталии, изменяется структура эндометрия, слизистой оболочки влагалища. Выработка малого количества эстрогенов у девочек является одной из причин высокого роста. Постепенно секреция эстрогенов принимает циклический характер, а с возраста 13-15 лет наступает овуляция, образуется желтое тело, идет выделение в кровь прогестерона. Происходит становление циклического процесса – чередование образования эстрогенов и прогестерона.

**Андрогены, особенно в пубертатном периоде, ускоряют не только линейный рост скелета, но и его созревание, то есть влияние андрогенов на рост костей в длину ограничивается оксифицирующим воздействием гормонов на эпифизарные хрящи.** Преждевременная андрогенная стимуляция, хотя вначале и вызывает усиление роста, в дальнейшем приводит к преждевременному завершению роста скелета в связи с закрытием эпифизарных зон роста и ведет к низкорослости.

Стимуляция развития половых органов, активация их деятельности и синтеза половых гормонов в период полового созревания обусловлены возрастанием **гонадотропной функции гипофиза**. До 10-12 лет содержание ГТГ в крови сохраняется очень низким и за 1-2 года до наступления пубертатного периода достигает уровня взрослых. При этом ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов в яичниках и сперматогенез в семенниках. ЛГ гипофиза регулирует окончательное созревание

фолликулов и секрецию эстрогенов яичниками, а также овуляцию и преобразование фолликулов в желтое тело, секретирующее прогестерон. В мужском организме ЛГ стимулирует секрецию андрогенов (тестостерона) клетками Лейдига в яичках.

Повышение секреции ГТГ гипофизом раньше наступления пубертатного возраста ведет к преждевременному половому созреванию. Недостаточная секреция гонадолиберина гипоталамусом является причиной гипогонадизма и инфантилизма, что обычно сочетается с задержкой физического развития.

До периода полового созревания **надпочечники** ребенка развиваются постепенно; это касается увеличения их массы, возникновения взрослого типа строения коры, нарастания глюкокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников. С наступлением пубертатного периода надпочечники начинают функционировать более активно: в них начинают синтезироваться андрогены – дегидроэпиандростерон и андростендион, которые имеют самостоятельное значение только в организме девочек. У мальчиков андростендион подвергается дальнейшим превращениям в яичках, где из него образуется тестостерон – основной андроген мужского организма.

Что касается синтеза *глюкокортикоидов*, то в процессе развития резервные возможности коры надпочечников у мальчиков и девочек изменяются противоположным образом. У девочек они нарастают к пубертатному периоду, а у мальчиков резко падают. Следовательно, к периоду полового созревания у мальчиков по сравнению с девочками наблюдается более низкая устойчивость к действию повреждающих факторов, которую обеспечивают глюкокортикоиды.

Причины задержки полового созревания у детей обоего пола можно разделить на три основные группы. Первая, наиболее частая, – *временная функциональная, или конституциональная, задержка созревания гипоталамо-гипофизарной области*. Вторая причина – *органические поражения гипоталамо-гипофизарной области*, приводящие к снижению секреции гонадотропинов (гипогонадотропный гипогонадизм). Третья причина – первичная гонадная недостаточность, приводящая к



растормаживанию гонадотропной секреции (гипергонадотропный гипогонадизм). Задержка полового развития конститутивного характера – самая частая причина нарушений полового созревания у детей, ее можно рассматривать как крайний вариант нормы. Однако функциональные нарушения созревания гипоталамо-гипофизарной области могут быть обусловлены влиянием неблагоприятных экзогенных факторов (хронические заболевания, стрессы, физические и эмоциональные перегрузки и т.д.). Имеются сообщения о влиянии на процесс полового созревания мутантных форм ЛГ, обладающих более коротким периодом существования. В общей популяции гомозиготное носительство аномальных форм ЛГ составляет 3%, а гетерозиготное – 26%. Наличие аномального ЛГ приводит к задержке полового созревания и в дальнейшем может приводить к нарушению репродуктивной функции.

Гипогонадотропный гипогонадизм может встречаться как изолированно, так и в сочетании с другими вариантами гипофизарной недостаточности или нарушениями формирования ткани мозга.

**Синдром Каллмена** – врожденное заболевание с аутосомно-доминантным или X-сцепленным аутосомно-рецессивным типом наследования с различной степенью экспрессивности, чаще встречается у мальчиков. Основной характеристикой синдрома помимо гипогонадизма является аносмия вследствие агенезии ольфакторных долей. Ольфакторные доли являются местом внутриутробной закладки нейронов, секретирующих люлиберин, которые затем мигрируют в область гипоталамуса. Таким образом, агенезия ольфакторных зон приводит не только к аносмии, но и к гипоталамической форме гипогонадизма.

**Пангипопитуитарная недостаточность**, при которой дефицит гонадотропинов сочетается с выпадением секреции соматотропного гормона (СТГ), ТТГ, АКТГ, часто бывает обусловлена опухолью ЦНС, разрушающими ткань гипофиза.

**Краниофарингиома** – самая частая причина, приводящая к снижению гипофизарной функции у детей пубертатного возраста. Клинические проявления заболевания прежде всего связаны с

резким снижением скорости роста ребенка из-за уменьшения секреции СТГ. Достаточно рано выявляются симптомы **несахарного диабета, гипотиреоз**. При выраженном объеме опухоли развивается нарушение зрения, включая билатеральное сужение полей зрения, связанное с давлением опухоли на перекрест волокон зрительного нерва (*chiasma opticum*). Гипогонадизм выявляется в подавляющем большинстве случаев, однако не является ведущим симптомом краниофарингиомы. Гипогонадотропный гипогонадизм в сочетании с другими проявлениями гипопитуитаризма может развиваться в результате лучевой терапии опухолей области головы и шеи, сопровождать такие генетические заболевания, как синдромы Прадера-Вилли, Лоуренса-Муна-Билля, тяжелые соматические и эндокринные заболевания.

**Гипергонадотропный гипогонадизм** может развиваться в результате врожденных, генетически детерминированных поражений половых желез (*синдром Шерешевского-Тернера у девочек, синдром Клайнфельтера у мальчиков, тестикулярный дисгенез, ферментативные нарушения синтеза тестостерона*). Приобретенный первичный гипогонадизм может быть результатом травматического повреждения гонад, воздействия лучевой терапии, инфекций, аутоиммунного процесса.

Наибольшую сложность для диагностики представляют две формы задержки полового развития – *торможение полового созревания конститутивного характера и изолированный гипогонадотропный гипогонадизм*, тогда как гонадные формы гипогонадизма легко диагностируются по резкому повышению ЛГ и ФСГ уже в раннем пубертатном возрасте (10-11 лет). Конститутивная задержка полового созревания и гипогонадотропный гипогонадизм характеризуются одинаково сниженными уровнями гонадотропинов и половых стероидов. Одним из самых достоверных диагностических тестов, разделяющих эти два состояния, является *тест с определением дневной и ночной секреции ЛГ*. В период сна у детей с конститутивной задержкой полового созревания уровень ЛГ значительно выше даже при отсутствии каких-либо признаков полового созревания. У детей с центральным гипогонадизмом никакой разницы между ночной и дневной секрецией ЛГ не

отмечено. Высокую диагностическую ценность имеет также тест с аналогами люлиберина 24-часового действия. Введение аналога стимулирует достоверный подъем ЛГ через 6-8 ч у детей с конституциональной задержкой и не влияет на уровень ЛГ у детей с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Выделяются две основные формы преждевременного полового развития: *истинное (гонадотропин-зависимое)* и *ложное (гонадотропин-независимое)* вследствие повышенной секреции половых стероидов гормонопродуцирующими опухолями половых желез и надпочечников.

Истинное преждевременное половое развитие вызвано повышением выброса гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ) в результате первичного поражения ЦНС и гипоталамической области. Часто эта форма сочетается с выраженной неврологической симптоматикой. При отсутствии причин, вызывающих преждевременное половое развитие, оно считается идиопатическим. Половое развитие может завершаться быстро или медленно; процесс созревания может стабилизироваться или даже регрессировать, чтобы позднее начаться вновь. Уровни ФСГ и ЛГ в плазме могут быть высокими по отношению к возрасту больного. Однако у 50% больных показатели в пределах нормы. Повышенные уровни гормонов могут чередоваться с нормальными. Уровни в плазме тестостерона (у мальчиков) и эстрадиола (у девочек) обычно повышены в соответствии со стадией пубертатного периода и костного возраста. Экскреция 17-кетостероидов с мочой остается в пределах нормы или слегка увеличена. Возможны изменения на электроэнцефалограмме, свидетельствующие о первичной патологии нервной системы.

## Глава 9

# ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ У ДЕТЕЙ

Углеводы являются достаточно распространенным классом органических соединений в организме, и их можно рассматривать как основу существования млекопитающих.

### Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте

*В ротовой полости* фермент слюнных желез –  **$\alpha$ -амилаза** (кальций-содержащий фермент) начинает расщепление полисахаридов. Оптимум активности фермента при рН 7,1-7,2, он активируется ионами  $\text{Ca}^{2+}$ . Являясь **эндоамилазой**, этот фермент расщепляет внутренние  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи и не влияет на другие типы связей. В ротовой полости углеводы расщепляются до декстринов и мальтозы.

*В желудке из-за низкой рН амилаза инактивируется, хотя некоторое время расщепление углеводов продолжается внутри пищевого комка.*

В полости *тонкого кишечника* функционируют совместно панкреатическая  **$\alpha$ -амилаза**, гидролизующая внутренние  $\alpha$ -1,4-связи, **изомальтаза**, расщепляющая  $\alpha$ -1,6-связи изомальтозы, **олиго-1,6-глюкозидаза**, действующая на точки ветвления крахмала и гликогена. Кроме полостного, в тонком кишечнике имеется еще и пристеночное пищеварение, в котором принимают участие:

1. **сахаразо-изомальтазный** комплекс (тривиальное название **сахараза**) – в тощей кишке гидролизует  $\alpha$ -1,2-,  $\alpha$ -1,4-,  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи, расщепляет сахарозу, мальтозу, мальтотриозу, изомальтозу;

2. **гликоамилазный** комплекс – находится в нижних отделах тонкого кишечника и расщепляет  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в олигосахаридах;

3.  **$\beta$ -гликозидазный** комплекс (тривиальное название **лактаза**) – гидролизует  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой (лактозу). У детей активность лактазы достаточно высокая еще до рождения и сохраняется на высоком уровне до 5-7 лет, после чего постепенно снижается.

## Особенности переваривания углеводов у детей

У детей сразу после рождения и в первые месяцы жизни имеют низкую активность ферменты *амилаза* и *мальтаза* слюнных желез и *амилаза* поджелудочной железы, которые у детей старшего возраста и взрослых обеспечивают **полостное пищеварение**. В раннем возрасте нет необходимости в указанных ферментах, поскольку молоко не содержит крахмала. Постепенное введение в питание ребенка прикорма (с 3-5 месяца жизни), содержащего крахмал, приводит к значительному увеличению секреции  $\alpha$ -амилазы, и после 4-5-летнего возраста активность этого фермента у детей достигает уровня взрослых.

У детей первого года жизни из-за недостаточной кислотности желудка **слюнная  $\alpha$ -амилаза** способна попадать в тонкую кишку и участвовать в пищеварении. Поэтому, несмотря на то что активность  $\alpha$ -амилазы поджелудочной железы у новорожденных довольно низкая, они способны переваривать полисахариды, в том числе и содержащиеся в молочных смесях. К концу первого года жизни активность **панкреатической  $\alpha$ -амилазы** возрастает в 25 раз, к периоду половой зрелости – в 50 раз. На первом году жизни ребенка основным углеводом пищи является дисахарид *лактоза*, которая поступает с молоком. Содержание лактозы в грудном молоке – 60-70 г/л; коровьем – 40-50 г/л; козьем – 48 г/л. В грудном молоке содержится  $\beta$ -лактоза, в коровьем –  $\alpha$ -лактоза.  $\beta$ -Лактоза грудного молока в противоположность  $\alpha$ -лактозе коровьего молока, медленнее гидролизуется в тонком кишечнике, попадает и в толстый кишечник, где стимулирует рост грамположительной бактериальной флоры.

**$\alpha$ -Лактоза**, которая быстро расщепляется уже в верхних отделах тонкого кишечника, вызывает более высокую **гипергликемию**.

*Дисахаридазы (мальтаза, сахараза)*, которые, как и лактаза, участвуют в **пристеночном пищеварении**, значительно повышают свою активность с 1 месяца до 3 лет благодаря индуцирующему действию углеводов, поступающих с пищей.

В кишечнике детей происходит расщепление ди- и полисахаридов до моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы). Последние вместе с моносахаридами пищи легко

всасываются из тонкого кишечника в кровь. У грудных детей дисахариды могут всасываться в кишечнике в нерасщепленном виде, что связано с незрелостью гидролитических ферментов желудочно-кишечного тракта и более активной, чем у взрослых, абсорбционной способностью кишечника.

**В крови** детей *старшего возраста*, как и у *взрослых*, в норме практически отсутствуют *галактоза, дисахариды, пентозы*; содержится, в основном, *глюкоза* и может находиться **незначительное** количество *фруктозы* или, реже, *галактозы* при употреблении соответствующей пищи.

У *грудных детей* в крови наряду с глюкозой и фруктозой могут находиться в **повышенном** количестве галактоза, пентозы, дисахариды после принятия пищи, богатой этими углеводами. Особенно часто это бывает у *недоношенных новорожденных*.

Содержащиеся в крови углеводы фильтруются **в первичную мочу**. Если концентрация в крови глюкозы и фруктозы не превышает **почечный порог** для этих углеводов, равный 10,0 и 0,73 ммоль/л, соответственно, то они реабсорбируются в почках полностью и поэтому с мочой в норме не выделяются. Алиментарные физиологические глюкозурия и фруктозурия встречаются только у грудных детей, что связано с физиологической незрелостью транспортных систем, участвующих в реабсорбции этих углеводов.

**Галактоза, пентозы и дисахариды никогда не подвергаются реабсорбции**, вследствие чего у детей **грудного возраста** (особенно у недоношенных новорожденных) **возможны алиментарные галактозурия, пентозурия, дисахаридурия в физиологических условиях**. Обычно галактозурия и лактозурия исчезают у детей к 10-му дню жизни, но иногда могут сохраняться дольше.

### **Метаболизм углеводов в тканях детского организма**

Метаболизм глюкозы у детей имеет специфические особенности.

1. **В тканях новорожденного и ребенка первых месяцев жизни активно протекает анаэробный гликолиз**. Это в значительной степени обеспечивает устойчивость детей к гипоксии и обеспечивает возможность использовать метаболиты

гликолиза для синтеза соединений других классов. В соответствии с высокой интенсивностью анаэробного гликолиза в тканях и крови у новорожденных и грудных детей повышена концентрация пирувата и лактата.

Коэффициент *лактат/пируват* имеет важное диагностическое значение, поскольку характеризует обеспеченность организма кислородом. Если уровень молочной кислоты у ребенка в первые дни жизни более чем в 10 раз превышает содержание пировиноградной кислоты, это указывает на хроническую гипоксию.

*Интенсивность анаэробного гликолиза* у новорожденных на 30-35% выше, чем у взрослых, и *постепенно снижается к концу третьего месяца после рождения*, когда увеличивается потребление кислорода и активируются пути аэробного расщепления углеводов. У взрослых анаэробный гликолиз сохраняет высокую активность только в некоторых тканях (эритроциты, семенники) и в определенные моменты жизни (гипоксия, интенсивная работа мышц).

**2. Метаболизм глюкозы по пентозофосфатному пути (ПФП) резко активизируется после рождения ребенка.** Этот вид утилизации глюкозы обеспечивает растущие ткани достаточным количеством фосфопентоз и НАДФН, необходимых для синтеза нуклеотидов, стероидов и жирных кислот. Особенность ПФП у новорожденных заключается в том, что половина всей глюкозы, окисляемой по этому пути, идет на образование энергии. Такой значительный вклад ПФП в энергетику клетки обусловлен высокими энергетическими потребностями растущего организма, которые не могут быть удовлетворены анаэробным гликолизом (вследствие его низкой эффективности) и еще не начавшим полностью функционировать аэробным путем расщепления глюкозы.

**3. Синтез и накопление гликогена в печени** определяются особенностями функционирования организма ребенка на конкретном этапе развития.

Биосинтез гликогена *идет активно* у плода в последние 2-3 месяца внутриутробного развития. Содержание этого полисахарида в печени плода в последние недели беременности может достигать 10% массы органа (у взрослого 4%). В первые

часы после рождения происходит быстрое расщепление гликогена для обеспечения энергозатрат организма, и в течение первых суток жизни содержание гликогена в печени снижается до 1%.

У детей грудного возраста глюкоза, поступающая в организм с пищей, в большей степени расходуется на текущие нужды организма (гликолиз, ПФП) и в значительно меньшей степени используется для синтеза гликогена. Синтез этого полисахарида в печени является минимальным в течение 2-3 месяцев жизни. Данное явление связано с тем, что в первые месяцы после рождения осуществляется частое кормление ребенка (через 3-4 часа). Это обеспечивает постоянный приток углеводов и, следовательно, не требует создания запасов глюкозы в организме. Активация синтеза гликогена на третьем месяце жизни объясняется увеличением синтеза ферментов аэробного гликолиза, являющегося энергетически более выгодным, чем анаэробный гликолиз. Аэробное расщепление углеводов позволяет расходовать меньшее количество глюкозы с большим энергетическим выходом. В результате в организме создается определенный избыток углеводов, который и откладывается в виде гликогена.

### **Характеристика гликемии у детей**

Концентрация глюкозы в крови у детей разного возраста отличается значительной вариабельностью.

Содержание глюкозы в крови у ребенка в момент рождения такое же, как и у матери. В течение первых часов после рождения и последующие несколько дней развивается физиологическая гипогликемия новорожденных. При этом состоянии концентрация глюкозы в крови снижается до таких значений, которые у взрослых приводят к развитию гипогликемической комы (у доношенных новорождённых нижний уровень глюкозы крови составляет 1,7 ммоль/л, у недоношенных – 1,1 ммоль/л). Новорождённый переносит этот низкий уровень глюкозы без внешних признаков гипогликемии, наблюдаемых у взрослых (рвота, судороги, кома). Такая относительная устойчивость ребенка к гипогликемии связана с тем, что центральная нервная система новорождённого может использовать в качестве



энергетического источника и другие (кроме глюкозы) субстраты, главным образом, кетоновые тела и лактат, имеет довольно низкий уровень потребления энергии, вследствие чего лучше переносит недостаток кислорода и гипогликемию. Тем не менее, длительная гипогликемия может привести к стойкому повреждению ЦНС.

Главными причинами гипогликемии у новорождённых являются: быстрое истощение депо углеводов в печени (гликогена), незрелость регуляторных механизмов, несвоевременное начало кормления, интенсивное поглощение глюкозы тканями, особенно в условиях гипоксии. Последнее обстоятельство связано с тем, что характерная для периода новорождённости высокая активность анаэробного гликолиза, обладающего малым энергетическим выходом, может удовлетворить значительные потребности тканей в энергии только за счет усиленного поглощения глюкозы.

В то же время у детей при гипогликемии компенсаторно активируются эндогенные механизмы регуляции гомеостаза углеводов. Снижение концентрации глюкозы в крови увеличивает секрецию глюкагона и глюкокортикоидов. Эти гормоны стимулируют процесс глюконеогенеза, который обеспечивает наработку определенного количества глюкозы из аминокислот (из 2 г белка образуется 1 г глюкозы), а также из продуктов гликолиза – пирувата и лактата. Глюконеогенез является важной адаптационной реакцией организма новорожденного, так как позволяет постепенно повысить уровень гликемии к 6-10 дню жизни (до 3,3-4,0 ммоль/л). В пределах таких величин концентрация глюкозы в крови держится на протяжении нескольких месяцев.

У детей раннего и дошкольного возраста (до 6-7 лет) отмечается склонность к гипогликемиям при недостаточном поступлении углеводов с пищей. Это может происходить несмотря на существование адаптационных механизмов, противодействующих резкому понижению глюкозы в крови (глюконеогенез, активация к этому возрасту синтеза гликогена как депо глюкозы). Такая гипогликемическая реакция организма ребенка обусловлена несовершенством механизмов регуляции, истощением депо гликогена и повышенной утилизацией глюкозы

тканями (у детей дошкольного возраста потребление глюкозы более чем в 2 раза превышает утилизацию этого углевода у взрослых).

К 7-14 годам жизни ребенка указанные механизмы, влияющие на уровень гликемии, начинают функционировать как у взрослого организма, концентрация глюкозы в крови стабилизируется, и гликемия у детей достигает величин взрослого человека.

### **Наследственные нарушения обмена углеводов**

Эти заболевания связаны с генетически обусловленной недостаточностью отдельных ферментов углеводного обмена.

### **Врожденная недостаточность лактазы**

У детей с недостаточностью *лактазы* нарушается расщепление и утилизация основного дисахарида молока – лактозы. Этот углевод поступает в нижние отделы тонкого кишечника, где утилизируется микрофлорой с образованием газов (водород, углекислый газ), что ведет к вздутию живота (*метеоризм*) и органических кислот. Кроме того, негидролизованная лактоза и органические кислоты обладают осмотическим действием, т.е. удерживают жидкость в просвете кишечника; каловые массы разбухают, усиливается перистальтика кишечника и развивается *диарея*. Вследствие нарушения усвоения углеводов молока у детей развивается *гипотрофия*. При исключении из пищи лактозы симптомы заболевания исчезают.

### **Недостаточность сахаразы-изомальтазы**

Заболевание проявляется диспептическими явлениями (*диарея, боли в животе*) у детей старшего грудного возраста, когда в их пищевом рационе используется прикорм, содержащий крахмал и сахарозу. В более позднем возрасте такие дети подсознательно избегают употребления сахарозосодержащих продуктов.

## **Синдром первичного нарушения всасывания глюкозы и галактозы**

Причиной этого заболевания является врожденное отсутствие в кишечнике *транспортной системы для всасывания глюкозы и галактозы*. Углеводы накапливаются в просвете кишечника, повышают осмолярность кишечного содержимого, что дополнительно привлекает в просвет кишечника воду. Поэтому уже после первого кормления наблюдается выраженная *диарея*, быстро приводящая к *обезвоживанию*. Всасывание фруктозы в кишечнике не нарушено, что используется для лечения детей с указанной патологией.

### **Нарушение обмена галактозы (галактоземия)**

Заболевание возникает при генетическом дефекте в печени *гексозо-1-фосфатуридилтрансферазы*, то есть фермента **основного** пути метаболизма галактозы. В тканях накапливается галактозо-1-фосфат, в крови повышается концентрация галактозы (до 11-16 ммоль/л), при этом содержание глюкозы в крови нормальное или пониженное. Значительное количество галактозы появляется в моче.

Из-за отсутствия фермента у ребенка не усваивается существенная часть углеводов пищи (лактоза состоит из галактозы и глюкозы; галактоза не усваивается), что приводит к *гипотрофии*.

В хрусталике глаза галактоза превращается в спирт галактит, который связывается с белками хрусталика. В результате нарушается его прозрачность, развивается помутнение хрусталика, или *катаракта*.

Галактозо-1-фосфат, накапливающийся в клетках печени, ингибирует фосфоглюкомутазу и глюкозо-6-фосфатазу, то есть ферменты, участвующие в расщеплении гликогена. Следствием нарушения распада гликогена является *гипогликемия*, что приводит к углеводному голоданию нервных клеток и сопровождается развитием *когнитивных нарушений*. Синтез гликогена не нарушается, поэтому в печени происходит накопление этого полисахарида с последующей гибелью гепатоцитов и развитием *цирроза печени и желтухи*.

Для диагностики заболевания используют определение глюкозы в сыворотке крови энзиматическим методом, а также активности гексозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах.

Лечение заключается в устранении из питания продуктов, содержащих галактозу. Такую диету необходимо соблюдать до 6-8 месяца жизни. Именно с этого возраста у ребенка начинает вырабатываться галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза, фермент **минорного** пути превращения галактозы, позволяющий обойти генетический блок на главном пути обмена углевода.

### **Нарушения обмена фруктозы**

**Эссенциальная фруктозурия.** При врожденной недостаточности в печени **фруктокиназы** блокируется основной путь обмена фруктозы, и превращение моносахарида возможно только путем образования фруктозо-6-фосфата под действием гексокиназы. Однако эта реакция ингибируется глюкозой, поэтому фруктоза накапливается в крови. Почечный порог для фруктозы очень низкий, и этот углевод появляется в моче уже при концентрации фруктозы в крови, равной 0,73 ммоль/л. Заболевание протекает бессимптомно, однако при случайном обнаружении сахара в моче важно избежать постановки ошибочного диагноза сахарного диабета. При эссенциальной фруктозурии (в отличие от сахарного диабета) уровень глюкозы в крови соответствует норме.

**Врожденная непереносимость фруктозы.** Заболевание наблюдается при отсутствии фермента **фруктозо-1-фосфатальдозы** в печени. После приема пищи, содержащей фруктозу, развивается *гипогликемия* (ее внешние признаки – *рвота, судороги*), с течением времени возникает *поражение печени и головного мозга*.

Механизм развития указанных нарушений следующий. При отсутствии фруктозо-1-фосфатальдозы в печени накапливается фруктозо-1-фосфат, который ингибирует фосфоорилазу и фосфоглюкомутазу печени (ферменты, участвующие в расщеплении гликогена), а также фруктозо-1,6-дифосфатальдозу (фермент гликолиза). Поскольку гликоген не

распадается, но способен синтезироваться, он откладывается в клетках печени в избыточном количестве. Это нарушает функционирование гепатоцитов, вызывает их гибель и приводит к развитию *цирроза печени* и *желтухи*.

Вследствие торможения распада гликогена этот полисахарид не расщепляется до глюкозы, поэтому наблюдается *гипогликемия*, что отрицательно влияет на развитие мозга, для которого глюкоза является единственным энергетическим субстратом (причина *задержки умственного развития*).

### **Эссенциальная пентозурия**

При наследственной недостаточности фермента ***НАДФ-зависимой ксилулозоредуктазы*** в печени и эритроцитах нарушается превращение ксилулозы в ксилитол. С мочой независимо от рациона выделяется до 4 г ксилулозы в сутки. Данный генетический дефект ничем не проявляется. Однако пентозы, присутствующие в моче, дают положительную реакцию на сахар, что может ошибочно рассматриваться как проявления сахарного диабета.

### **Гликогенозы**

Гликогенозы – это группа заболеваний, связанных с врожденным нарушением расщепления, утилизации и синтеза гликогена не только в печени, но и других органах. Гликоген с нормальной или измененной структурой накапливается в клетках, что вызывает их гибель. В результате сокращается продолжительность жизни больных детей, большинство из них умирает в раннем детстве. В зависимости от энзиматического дефекта и клинической картины в настоящее время выделяют 12 типов гликогенозов, из них первые 6 типов встречаются чаще всего или имеют наиболее неблагоприятное течение.

*I тип (болезнь Гирке)* – самый распространенный тип гликогенозов. Заболевание характеризуется отсутствием в печени и почках фермента ***глюкозо-6-фосфатазы***. При этом гликоген распадается, но из-за генетического дефекта фермента не происходит гидролиз глюкозо-6-фосфата до свободной глюкозы, поэтому наблюдается *гипогликемия натощак* и, как следствие, задержка роста, беспокойство, плач ребенка.

При отсутствии глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени накапливается глюкозо-6-фосфат. Это соединение является аллостерическим активатором гликогенсинтазы, что приводит к активации синтеза гликогена. В результате наблюдается *увеличение размеров печени, нарушение ее функций*. Избыточное количество глюкозо-6-фосфата утилизируется в печени по пути гликолиза с образованием пирувата и лактата, поэтому повышается их содержание в крови.

Для диагностики гликогенозов используется адреналовая проба (введение адреналина). В норме этот гормон активирует распад гликогена в печени до глюкозы и в мышцах – с образованием лактата. У здорового ребенка действие адреналина вызывает гипергликемию (вследствие расщепления гликогена печени) и увеличивает концентрацию пирувата и лактата крови (за счет распада гликогена мышц).

У ребенка с гликогенозом I типа введение адреналина не сопровождается гипергликемией (так как отсутствует глюкозо-6-фосфатаза), но еще больше увеличивает содержание в крови пировиноградной и молочной кислот вследствие распада гликогена мышц.

Основу лечения ребенка составляет частое кормление **малыми порциями**, чтобы поступающие с пищей небольшие количества глюкозы расходовались на энергетические нужды организма, а избыток глюкозы не накапливался бы в виде гликогена.

*II тип (болезнь Помпе)* связан с недостаточностью фермента лизосом **кислой  $\gamma$ -амилазы ( $\alpha$ -1,4-глюкозидазы)**. Гликоген накапливается практически во всех тканях: печени, почках, селезенке, мышцах, нервной ткани, эритроцитах. Патологический дефект сильнее всего проявляется в мышцах, поэтому характерны *адиама, снижение мышечного тонуса, увеличение размеров сердца*. Дети умирают, как правило, на первом году жизни от сердечной недостаточности.

*III тип (болезнь Кори, болезнь Форбса)*. При данной патологии в печени и мышцах отсутствуют **амило-(1 $\rightarrow$ 6)-глюкозидаза** (синонимы: **амило-1,6-глюкозидаза, дебранчинг-фермент**) и **амило-(1 $\rightarrow$ 4) $\rightarrow$ (1 $\rightarrow$ 6)-трансглюкозидаза** (синонимы: **амило-1,4 $\rightarrow$ 1,6-глюкозилтрансфераза, амило-1,6-транс-**

*гликозилаза, бранчинг-фермент*), вместе или по отдельности. Гликоген накапливается в этих органах, что приводит к *увеличению размеров печени и мышечной слабости*. Гипогликемия не наблюдается, поскольку активность фосфорилазы не нарушена.

*IV тип (болезнь Андерсена)*. При этой форме гликогенозов отсутствует *гликогенветвящий фермент – амило-(1→4)→(1→6)-трансглюкозидаза* в печени и мышцах. В результате образуется гликоген с чрезвычайно длинными боковыми цепями, но с небольшим числом точек разветвления. Такой аномальный гликоген не способен расщепляться и накапливается в клетках. Это приводит к *тяжелому циррозу печени, атрофии и слабости мышц*. Гипогликемия не характерна из-за компенсаторной активации глюконеогенеза.

*V тип (болезнь Мак-Арделя)*. Отсутствует *фосфорилаза в скелетных мышцах*, вследствие чего гликоген в них не распадается, а только накапливается. Это приводит к уменьшению образования АТФ, необходимого для мышечного сокращения. Поэтому наблюдается *мышечная слабость и боли в мышцах*. Поскольку дефект не касается печеночной фосфорилазы, гипогликемия натошак отсутствует, после введения адреналина наблюдается гипергликемия. Однако из-за торможения в мышцах гликогенолиза не образуется глюкозо-6-фосфат (начальный субстрат гликолиза), поэтому адреналовая проба не приводит к повышению концентрации пирувата и лактата в крови.

*VI тип (болезнь Хирса, синонимы: Херса, Герса)*. При этом заболевании отсутствует *фосфорилаза печени*. Гликоген не расщепляется, но откладывается в значительном количестве, поэтому наблюдается *увеличение печени, нарушение ее функций*. Гипогликемия может быть умеренной из-за активации глюконеогенеза. Адреналовая проба не приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови, но увеличивает уровень пирувата и лактата за счет распада гликогена мышц.

Для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики с I типом гликогенозов проводят биопсию печени и определяют наличие или отсутствие характерного ферментного дефекта.

### **Агликогенозы**

При этой патологии, возникающей из-за отсутствия фермента *гликогенсинтазы*, содержание гликогена в клетках печени резко снижено (более чем в 10 раз). Характерным признаком болезни является *резко выраженная гипогликемия натощак*, особенно после ночного голодания, когда концентрация глюкозы в крови уменьшается до угрожающих жизни критических величин. Такая тяжелая гипогликемия связана с неспособностью организма поддерживать нормальную концентрацию глюкозы в крови вследствие отсутствия депо углеводов в виде гликогена. Результатом тяжелой гипогликемии будет рвота, судороги, потеря сознания, отставание в умственном развитии. Прогноз при агликогенозах неблагоприятный. Лечение заключается в частом кормлении ребенка.



## Глава 10

# ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

Липиды являются одним из основных классов органических соединений из которых состоит живой организм. Качественный и количественный состав липидов клетки определяет ее функциональные возможности и жизнеспособность. Жирнокислотный состав мембранных фосфолипидов, недостаток или избыток холестерина в клеточных мембранах влияют на функции транспортеров, рецепторов, белков, формирующих ионные каналы. Все это влечет за собой изменение функционального состояния клеток и, конечно, физиологических возможностей всего органа и организма в целом.

Потребность ребенка в липидах превышает потребность в белках, однако она ниже, чем потребность в углеводах. В первые 6 мес жизни ребенок должен получать жиры из расчета 6,3 г/кг массы тела, а затем – 5,5 г/кг массы тела. Оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов составляет в первые 3 месяца жизни 1:3:6, а в последующем – 1:2:4.

У детей старше 1 года потребность в липидах в расчете на 1 кг массы тела постепенно снижается и составляет в возрасте 1-3 лет – 4,3 г; 3-7 лет – 3,7 г; 7-11 лет – 3 г; 11-14 лет – 2,5 г; старше 14 лет – 2 г. Одновременно с возрастом изменяется соотношение между белками, жирами и углеводами (1:1:4).

Содержание жиров в рационе ребенка должно быть оптимальным, поскольку это **обеспечивает наиболее полную утилизацию протеиногенных аминокислот в биосинтезе белков**, предупреждает их использование в энергетических целях. **Избыток жирных кислот** в рационе может привести к развитию кетоза, угнетению инсулярного аппарата поджелудочной железы, нарушению функции желудочно-кишечного тракта.

Наряду с углеводами липиды являются **основным источником энергии**. У детей первых дней жизни потребность в энергии покрывается за счет жиров на 80-90%, у детей первых месяцев жизни – на 50%, в старшем возрасте – на 30-35%.

Потребность новорожденного в липидах полностью обеспечивается поступлением грудного молока. Липиды

грудного молока имеют специфические количественные и качественные характеристики, присущие не только вообще грудному молоку, но и данной матери для данного ребенка. В грудном молоке содержание незаменимых жирных кислот в 2-10 раз выше, чем в коровьем; витамина Е в 7 раз выше; значительно меньше летучих жирных кислот (в 6-7 раз), неблагоприятно действующих на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта ребенка. Жиры грудного молока перевариваются лучше, чем жиры коровьего.

У детей грудного возраста клетками слизистой оболочки корня языка и глотки (железы Эбнера) при сосании секретруется **лингвальная липаза**, продолжающая свое действие и в желудке. У них **липаза желудка** более активна, чем у взрослых, так как рН в желудке детей около 5,0. Расщеплению триглицеридов способствует то, что липиды молока эмульгированы. Дополнительный вклад в расщепление триглицеридов вносит **липаза, содержащаяся в грудном молоке** (в коровьем молоке липаза отсутствует). Благодаря этому у детей, находящихся на грудном вскармливании, в желудке расщепляется примерно половина потребляемых триглицеридов.

Активность **панкреатической липазы** у новорожденного снижена и составляет у доношенных 85%, а у недоношенных – 60-70% активности взрослого организма. Лишь после первого года жизни активность фермента достигает уровня взрослых. В печени новорожденного имеет место недостаточный синтез и секреция желчных кислот: у недоношенных – 15% от того количества, которое образуется при полном становлении желчеобразовательной функции, у доношенных – 40%, у детей первого года жизни – 70%. Концентрация желчных кислот в печеночной желчи у детей первого года жизни высокая, затем она снижается к 10 годам, а у взрослых вновь увеличивается.

Наличие высококонцентрированной желчи у детей в период новорожденности часто приводит к развитию *подпеченочного холестаза* (синдром сгущения желчи) в этом возрасте. Несмотря на высокую концентрацию желчных кислот в желчи абсолютное их количество в ряде случаев оказывается недостаточным в течение первого полугодия жизни, когда ребенок получает преимущественно содержащую жиры пищу (молоко матери).

Поэтому у детей первых 5-6 месяцев после рождения довольно часто выявляется *стеаторея*, обусловленная не только ограниченной липазной активностью поджелудочной железы, но и относительным недостатком желчных кислот. Особенно низкая активность желчеобразования наблюдается у недоношенных новорожденных. Она составляет около 10-30% желчеобразования у детей в конце первого года жизни. Высокое содержание в желчи ребенка таурохолевой кислоты, обладающей выраженным бактерицидным действием, объясняет относительно редкое развитие микробного воспаления желчевыводящих путей на первом году жизни.

Секреция желчи является наиболее уязвимым процессом при нарушении функционального состояния печени.

До 7 лет активность панкреатической липазы невысокая, что ограничивает способности ребенка к перевариванию пищевых жиров, ее активность достигает максимума только к 8-9 годам. Но, тем не менее, это не мешает ребенку уже в первые месяцы жизни гидролизовать почти 100% пищевого жира, абсорбция которого составляет около 95%.

Ограничение функциональных возможностей поджелудочной железы и желчеобразования могут лимитировать переваривание и всасывание больших количеств пищевых жиров.

Энергообеспечение нервной системы детского организма и, в частности, головного мозга осуществляется за счет двух параллельных процессов: карнитин-зависимого  $\beta$ -окисления жирных кислот и аэробного окисления глюкозы.

У детей до 7 лет под влиянием различных стимулов (кратковременное голодание, инфекции, эмоциональное возбуждение) ускоряется синтез кетоновых тел и может легко возникать кетоацидоз, сопровождающийся неукротимой рвотой ("ацетонемическая рвота"). Причиной этому служит неустойчивость углеводного обмена и малые запасы гликогена у детей, что усиливает липолиз в адипоцитах, накопление жирных кислот в крови и, следовательно, кетогенез в печени.

Для каждого возрастного периода характерны свои особенности обмена липидов. Это обусловлено изменением функциональной значимости липидов в онтогенезе.

Во внутриутробном периоде триглицериды в незначительном количестве расходуются на энергетические нужды и используются в основном, как **пластический материал** для построения растущих тканей. В последнем триместре беременности плод депонирует около 600-700 г триглицеридов, то есть приблизительно 16% от массы тела. Эти липиды служат резервным источником энергии при переходе плода к внеутробному существованию и адаптации во время постнатального периода.

Сразу после рождения роль **основного источника энергии** переходит от углеводов к триглицеридам, поскольку запасы углеводов у новорожденного крайне малы. Значимость триглицеридов в обеспечении организма энергетическим и пластическим материалом тем выше, чем меньше возраст ребенка.

**Метаболическая активность жировой ткани** различается в зависимости от анатомической локализации и морфологических особенностей (белая и бурая жировая ткань). Бурая жировая ткань является метаболически более активной в периоде новорожденности и способствует ранней неонатальной адаптации. Для организма новорожденного характерно преобладание липолиза. С возрастом у ребенка усиливается липогенез, снижается степень утилизации жирных кислот, повышается содержание липидов в крови.

Основную роль в стимуляции липолиза в первые сутки жизни новорожденного играют АКТГ, хорионический гонадотропин, адреналин. Наиболее интенсивно липолиз протекает на 3-4 день после рождения, что соответствует периоду максимальной потери массы тела новорожденного. В течение первых дней жизни ребенка содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови повышено. Обладая высокой скоростью обмена (период полураспада равен 2 мин), они являются основной формой транспорта энергии из жировой ткани к тканям-потребителям.

Существенное усиление липолиза в раннем возрасте оказывается небезразличным для новорожденного, поскольку высокие концентрации жирных кислот могут токсически воздействовать на тканевое дыхание. На внутренней мембране

митохондрий, где находится ЦТД, имеется специфический белок термогенин. При поступлении в митохондрии жирных кислот термогенин разобщает перенос электронов в ЦТД и окислительное фосфорилирование. Это приводит к тому, что больше энергии окисления расходуется на выработку тепла, чем на синтез АТФ, что, в свою очередь, тормозит активацию жирных кислот и снижает их утилизацию.

Довольно значительную долю массы тела новорожденного составляет **бурая жировая ткань**. Она располагается тонким слоем между лопатками, за грудиной, около шеи и почек. Бурая жировая ткань обильно снабжена нервами и сосудами, содержит много митохондрий, что свидетельствует о **большой метаболической активности** этой ткани. Норадреналин является основным медиатором, который стимулирует липолиз в бурой жировой ткани с образованием свободных НЭЖК. Последние могут поступать в общий кровоток, а также окисляться в самой бурой жировой ткани с образованием тепловой энергии. Таким образом, **бурая жировая ткань у новорожденных участвует в процессе терморегуляции и является важным органом теплопродукции**.

**Липогенез** в организме детей идет наиболее интенсивно в грудном возрасте. В течение первого года жизни происходит максимальное увеличение как количества, так и размеров жировых клеток. **Количество** адипоцитов утраивается к 3 годам жизни ребенка. Перекармливание детей на этом этапе развития приводит к увеличению у них числа адипоцитов по сравнению с нормой. Причем клеточная гиперплазия не подвергается обратному развитию. Поэтому повышенное количество жировых клеток сохраняется у такого ребенка в течение всей последующей жизни и может способствовать развитию ожирения в более поздние возрастные периоды. Снижение массы тела приводит к уменьшению размеров адипоцитов без существенного сокращения их количества. Усиленная пролиферация адипоцитов наблюдается также в период бурного роста в школьном возрасте.

С момента рождения и до 6 лет **размер** адипоцитов увеличивается в 3 раза, впоследствии этот процесс идет медленнее. Размера, свойственного взрослым, адипоциты

достигают к 12 годам, в то время как у тучных детей такие размеры адипоцитов имеют место уже к 2 годам.

**Рост жировых депо** происходит нелинейно. Жир накапливается постепенно в течение первых 9 месяцев жизни. До 7-летнего возраста наблюдается незначительный прирост относительной массы жировой ткани, что связано, главным образом, с липолитическим действием соматотропного гормона. Резкое увеличение накопления липидов в адипоцитах, как и возрастание их количества, наблюдается в подростковом периоде, причем у девочек по сравнению с мальчиками отмечается более высокое содержание жира в подкожной клетчатке в пубертатный и последующие периоды жизни.

**Обновление триглицеридов** в жировой ткани у детей происходит быстрее, чем у взрослых. Обмен липидов в адипоцитах детского организма в значительной степени регулируется нейрогуморальными и гормональными факторами и тесно связан с метаболизмом глюкозы. Глюкоза стимулирует липогенез наиболее сильно в грудном возрасте. Расщепление триглицеридов (липолиз) идет с максимальной скоростью в организме новорожденного. Одновременно с этим у новорожденных более интенсивно происходит и процесс синтеза жирных кислот в жировой ткани. У детей раннего возраста отмечается более высокая чувствительность адипоцитов к адреналину и глюкагону, чем у старших детей и взрослых. По мере увеличения размера адипоцитов снижается чувствительность адипоцитов к гормональному действию инсулина (*инсулинорезистентность*).

Липиды новорожденных и детей раннего возраста содержат больше ненасыщенных **жирных кислот** по сравнению с детьми старшего возраста. Данное обстоятельство объясняется преобладанием синтеза жирных кислот из углеводов и ограниченным образованием мононенасыщенных жирных кислот (пальмитоолеиновой, олеиновой) у младших детей. Кроме того, грудной ребенок не располагает резервами полиненасыщенных (незаменимых) жирных кислот, как это имеет место в липидах взрослого. В тканях новорожденного очень низкий уровень линолевой кислоты, а арахидоновой – достаточно вариабелен. Поэтому новорожденные и дети раннего возраста наиболее

чувствительны к дефициту ненасыщенных жирных кислот, а значит, в питании ребенка необходимо предусмотреть достаточное поступление с пищей этой группы питательных веществ. При грудном вскармливании потребность в ненасыщенных жирных кислотах покрывается жиром молока матери. С возрастом в триглицеридах тканей ребенка наблюдается увеличение коэффициента ненасыщенные/насыщенные жирные кислоты. Состав жировой ткани у детей стабилизируется и соответствует по составу и соотношению отдельных компонентов жировой ткани взрослых приблизительно к 5-летнему возрасту.

Жирные кислоты могут проникать через гематоэнцефалический барьер и метаболизировать до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Способность мозга к окислению жирных кислот и уровни ферментов  $\beta$ -окисления жирных кислот в головном мозге значительно выше у детей, чем у взрослых.

Новорождённые обладают полным набором ферментов для образования и утилизации **кетонных тел**. Кетонные тела наряду с глюкозой являются основным энергетическим субстратом для мозга. Кетонные тела потребляются в мозге новорожденных в 3-4 раза интенсивнее, чем у взрослых. В раннем детском возрасте кетонные тела используются тканью мозга для синтеза жирных кислот при миелинизации мозга.

Концентрация кетонных тел в крови особенно высокая в первые сутки жизни и может достигать 1,2 ммоль/л. Высокий уровень кетонных тел сохраняется у ребенка в течение первой недели после рождения. Это, с одной стороны, свидетельствует об активной утилизации НЭЖК и интенсивном синтезе кетонных тел, с другой – об уменьшении их окисления в тканях в связи с недостатком глюкозы (гипогликемия). В последующем уровень кетонных тел в крови снижается, однако в первые 3 года жизни он выше, чем у детей старшего возраста. Для первого года жизни ребенка характерно преобладание  $\beta$ -гидроксибутирата над ацетоацетатом. У детей после 1 года концентрация ацетоацетата в крови превышает содержание  $\beta$ -гидроксибутирата.

У детей в возрасте от 2 до 10 лет имеется выраженная склонность к кетозу, под которым понимается накопление

кетоновых тел в крови и тканях. **Главной причиной возникновения кетоза является повышенное образование кетоновых тел при недостаточной их утилизации тканями.** Такая ситуация складывается в условиях снижения концентрации глюкозы в крови при одновременной активации липолиза с последующей усиленной утилизацией ( $\beta$ -окислением) жирных кислот. У детей дошкольного и раннего школьного возраста вследствие лабильности уровня глюкозы в крови имеется тенденция к возникновению гипогликемических состояний. В ответ на понижение концентрации глюкозы в крови тормозится скорость утилизации углеводов в тканях. Это в свою очередь приводит к снижению наработки щавелевоуксусной кислоты, необходимой для окисления кетоновых тел в ЦТК. Поэтому у детей первых 10 лет жизни любые нарушения питания, особенно в сочетании с инфекционной патологией и стрессом, могут привести к кетонемии.

В детском возрасте процесс **синтеза холестерина, фосфолипидов и сфинголипидов** (сфингомиелина, гликолипидов) приобретает исключительно большое значение, поскольку перечисленные соединения являются структурными компонентами клеточных мембран растущего организма, а также абсолютно необходимы для нормального развития и дифференцировки ткани мозга, созревания легочной ткани. Поэтому у новорожденного должен быть полный набор ферментов для синтеза этих липидов.

Усиленный рост мозга у плода человека происходит в последние 3 месяца внутриутробной жизни и впервые 18 месяцев после рождения. Недостаточность эссенциальных (незаменимых) жирных кислот в этот период может вызывать повреждение ЦНС, поскольку для развивающегося мозга большое значение имеет включение полиненасыщенных жирных кислот в структурные липиды клеток и тканей.

Синтез липидов в нервной ткани исключительно важен для процессов **миелинизации**. До 6 месяцев жизни содержание миелина в головном мозге еще незначительное. Но в период активной миелинизации (с 6 месяцев до 3 лет жизни) содержание липидов в ЦНС быстро возрастает в 2-3 раза, и к 3 годам липидный состав нервной ткани становится примерно таким же,



как у взрослых. Угнетение синтеза фосфолипидов мозга и нарушение процессов миелинизации наблюдается при недостаточной функции щитовидной железы. При наследственных дефектах синтеза тиреоидных гормонов (кретинизм) развивается тяжелая патология ЦНС.

Осуществление нормального синтеза фосфатидилхолина во внутриутробном периоде чрезвычайно важно для развивающихся легких плода. Этот фосфолипид является основным липидным компонентом **сурфактанта**, представляющего собой поверхностно активное покрытие легочных альвеол и бронхиол). Сурфактант способствует снижению поверхностного натяжения альвеолярной поверхности в момент выдоха, препятствуя спаданию альвеол, и увеличивает поверхностное натяжение во время вдоха, предохраняя альвеолы от чрезмерного растяжения. Таким образом, одной из основных функций сурфактанта является его антиателектатическое действие, что очень важно для расправления легких у ребенка после первого вдоха. Недостаточность образования сурфактанта у плода может привести к возникновению синдрома дыхательных расстройств у новорожденного.

При гипокортицизме, полном или частичном голодании, сниженном поступлении с пищей незаменимых жирных кислот происходит нарушение синтеза и секреции альвеолоцитами фосфолипидов сурфактанта. Дефицит сурфактанта у детей любого возраста приводит к нарушению многих функций системы сурфактанта: замедляется кровоток через альвеолярные капилляры, повышается транссудация (выпот) жидкости из кровеносных капилляров в просвет альвеол, ухудшается очищение терминальных отделов воздухоносных путей от бактерий вдыхаемого воздуха, затрудняется диффузия кислорода на границе воздух-жидкость. Все это подготавливает почву для развития в легких различных патологических процессов, способствует хроническому течению заболеваний органов дыхания у ребенка.

### **Содержание липидов в крови у детей**

**Общие липиды** сыворотки крови являются интегральным показателем, поскольку включают в себя *свободные жирные*

*кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин, липопротеины различной плотности.*

У новорождённых по сравнению с детьми старшего возраста содержание **общих липидов** существенно ниже и составляет 1,7-4,5 г/л. У недоношенных новорождённых концентрация общих липидов, триглицеридов и фосфолипидов ниже, чем у доношенных.

В первую неделю жизни ребенка отмечаются значительные колебания в содержании липидов крови. К 10-м суткам жизни у доношенного новорожденного происходит стабилизация уровня сывороточных липидов, что совпадает с восстановлением физиологической потери массы тела. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года содержание общих липидов в сыворотке крови превышает таковое у новорождённых на 50% и составляет 2,4-7,0 г/л. К 14 годам уровень общих липидов крови возрастает до 4,5-7 г/л.

Изменение уровня **отдельных липидных фракций** в крови отражает возрастные особенности липидного обмена у детей.

Концентрация **НЭЖК** повышается в 6-7 раз в течение нескольких часов после рождения, достигая 2-2,5 ммоль/л, что связано с интенсивным липолизом в организме новорождённого. Однако на 3-4 сутки жизни содержание НЭЖК в плазме крови начинает снижаться. У детей раннего возраста (от 6 месяцев до 6 лет) концентрация НЭЖК еще в 2,5 раза выше, чем в старшем возрасте. Уровень НЭЖК у детей после 6 лет не отличается от такового у взрослых (0,3-0,6 ммоль/л).

Содержание **триглицеридов** наиболее низкое в сыворотке крови у новорождённых (0,3-0,5 ммоль/л), у недоношенных детей – на  $\frac{1}{3}$  меньше. Однако по мере регулярного поступления триглицеридов с пищей (молоко) их уровень в крови очень быстро нарастает.

Концентрация **фосфолипидов** у новорожденных на 40% ниже, чем у взрослых, но с первого дня жизни постепенно нарастает и к 1 году жизни увеличивается в 2-3 раза (в зависимости от фракции). В последующем уровень фосфолипидов повышается незначительно и у детей старшего возраста составляет 1,8-2,5 ммоль/л.

Уровень **холестерина** в сыворотке крови при рождении ребенка в 3-4 раза ниже, чем у взрослого и составляет 1,3 ммоль/л. В возрасте 1 года содержание холестерина увеличивается 1,5-2 раза, в дальнейшем повышается медленно и к 12 годам достигает уровня взрослых.

Содержание общего холестерина в сыворотке крови в раннем возрасте находится под влиянием пищевых и генетических факторов, в то время как у старших детей – в большей степени генетических факторов.

Содержание **липопротеинов** в крови новорожденных значительно ниже, чем у взрослых. Следует отметить отсутствие хиломикрон и значительное уменьшение ЛПОНП. Это связано с очень высокой активностью липопротеинлипазы, участвующей в деградации указанных липопротеинов. С возрастом активность липопротеинлипазы снижается. Основным классом липопротеинов в крови новорожденного являются ЛПВП. У здорового взрослого человека нормальное содержание липопротеинов через 10-12 часов после еды составляет: ЛПОНП – 15%, ЛПНП – 60% и ЛПВП – 25%. Процентное распределение между классами липопротеинов у новорожденных следующее: ЛПВП – 50-56%, ЛПНП – 36-41%, ЛПОНП – 3-15%. Причем ЛПВП преобладают в крови у детей до 6 месяцев жизни, затем их уровень снижается, а ЛПНП – повышается. Однако у детей от 2 до 14 лет содержание ЛПНП существенно не изменяется, вместе с тем у мальчиков 11-14 лет оно значительно ниже, чем у девочек. В дальнейшем с возрастом увеличивается содержание в крови атерогенных фракций – ЛПНП и ЛПОНП.

Особенностью ЛПОНП крови новорожденных является большее содержание белка и меньшее – триглицеридов, чем у взрослых. Однако в ЛПНП новорожденных обнаружена более высокая концентрация триглицеридов, чем у взрослых. Состав ЛПВП крови новорожденных отличается большим содержанием фосфолипидов, свободного холестерина и сниженным – эфиров холестерина.

У детей липидный состав крови в более значительной степени, чем у взрослых, подвержен сезонным колебаниям. В осенне-зимнее время как уровень общих липидов, так и их

фракций значительно ниже, чем в весенне-летний период, что является результатом их повышенной утилизации.

### **Врожденные нарушения липидного обмена**

Среди врожденных нарушений липидного обмена у детей наибольшего внимания заслуживают внутриклеточные липидозы, лейкодистрофии и врожденные (первичные) гиперлипопротеинемии.

### **Внутриклеточные липидозы**

Внутриклеточные липидозы или сфинголипидозы, входят в группу так называемых лизосомных болезней накопления. Эти заболевания связаны с дефектом ферментных систем (кислых гидролаз), участвующих в разрушении сложных липидов (сфингомиелинов, гликолипидов) на составные элементы в лизосомах.

Образование и распад сфинголипидов требует участия целого ряда ферментов. При недостаточности некоторых из них (таблица 7) происходит накопление в клетках головного мозга, почек, ретикулоэндотелиальной системы и т.д. сложных липидов или продуктов их неполного расщепления. Этот материал накапливается в избытке в так называемых остаточных, или накопительных, тельцах. Последние заполняют все пространство в клетке, и там, где отложение липидов превышает критический порог, функция клеток нарушается, они погибают. Это сопровождается тяжелым поражением многих органов, в том числе и жизненно важных.

Внутриклеточные липидозы проявляются с первых недель жизни ребенка. У больных детей наблюдаются отставание в умственном развитии, нарушение пропорций тела; рано теряется слух, развивается слепота, возникают двигательные расстройства вплоть до полной обездвиженности. Снижение иммунологической резистентности приводит к повторным инфекционным заболеваниям (пневмонии). Симптомы заболевания прогрессируют и заканчиваются смертью ребенка в раннем возрасте.

Таблица 7. – Наследственные нарушения обмена сфинголипидов

Название заболевания	Дефектный фермент
Генерализованный ганглиозидоз	$\beta$ -Галактозидаза
Болезнь Тея-Сакса	Гексозаминидаза
Болезнь Нимана-Пика	Сфингомиелиназа
Болезнь Гоше	$\beta$ -Глюкозидаза
Болезнь Краббе	Галактоцереброзидаза
Болезнь Фабри	$\alpha$ -Галактозидаза
Болезнь Фарбера	Церамидаза

### **Лейкодистрофии**

Эта группа заболеваний обусловлена генетическим дефектом ферментов, которые участвуют в метаболизме гликолипидов, входящих в состав миелина. Продукты нарушенного обмена гликолипидов (в основном, цереброзидов и сульфатидов) накапливаются в головном мозге и внутренних органах. Это приводит к интенсивному распаду аномального миелина, что сопровождается разрушением аксонов белого вещества головного мозга.

Диагностика этой группы заболеваний основана на выявлении у детей в раннем возрасте неврологических симптомов, характеризующихся нарушением функций анализаторов (утрачивается зрение, слух), изменениями со стороны психики, постепенным прогрессированием двигательных расстройств. Лейкодистрофии заканчиваются смертью ребенка, как правило, в раннем детстве или дошкольном возрасте.

### **Врожденные гиперлиппротеинемии**

Врожденные гиперлиппротеинемии – это наследственные заболевания, общей чертой которых является высокий уровень триглицеридов и (или) холестерина в плазме крови. Накопление в крови холестерина связано в большей степени с ЛПНП и ЛПВП, а триглицеридов – с содержанием ХМ и ЛПОНП. В соответствии с этим в современной классификации гиперлиппротеинемий выделяют изолированную гиперхолестеринемию, изолированную гипертриглицеридемию и смешанную дислипидемию. Согласно варианту ВОЗ, гиперлиппротеинемии подразделяются на 5 типов.

*Гиперлипопротеинемия I типа* (гиперхиломикронемия) обусловлена врожденным дефектом *липопротеинлипазы*, в результате чего не расщепляются триглицериды, входящие в состав хиломикронов, и нарушается переход жирных кислот из ХМ в жировые депо. В крови резко повышается концентрация ХМ и уровень триглицеридов. Кровь таких больных имеет молочный вид (цвет «борща со сметаной»); при центрифугировании крови на поверхности образуется слой «сметаны» – хиломикронов.

В отсутствие липопротеинлипазы не способные к утилизации хиломикроны поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к увеличению печени и селезенки, а также к появлению *ксантом* на коже. Скопление ХМ в капиллярах ацинарных клеток поджелудочной железы вызывает ишемию органа и связанную с этим активацию панкреатических липаз, что сопровождается выходом внутриклеточных ферментов из клетки, развитием местной воспалительной реакции – *панкреатита* с выраженными приступообразными *болями в животе*. Панкреатит является частым осложнением гиперхиломикронемии и служит основной причиной смерти при этой болезни.

В основе лечения лежит резкое ограничение потребления жиров с пищей (до 25 г/сут). Пищевые жиры должны содержать короткоцепочечные жирные кислоты с 8-10 углеродными атомами. Такие укороченные (по сравнению с обычными) жирные кислоты способны всасываться из кишечника непосредственно в кровь и достигать печени по воротной вене без предварительного образования ХМ.

*Гиперлипопротеинемия II типа*. Различают тип IIa – гипер- $\beta$ -липопротеинемия и тип IIb – гипер- $\beta$ - и гиперпре- $\beta$ -липопротеинемия. Гиперлипопротеинемия IIa типа – самое распространенное нарушение обмена липопротеинов, проявляющееся в детстве. Заболевание обусловлено отсутствием *клеточных рецепторов к ЛПНП*, в связи с чем нарушается поглощение последних клетками и, следовательно, наблюдается увеличение концентрации ЛПНП и холестерина в крови. Это создает условия для образования *ксантом* в коже и накопления холестерина в стенках артерий. Избыточное отложение

холестерина в стенках коронарных артерий приводит к развитию *раннего атеросклероза*, признаков коронарной недостаточности и *инфаркту миокарда* у детей уже в первом десятилетии жизни.

Поскольку поступление холестерина в головной мозг очень важно для его формирования и созревания, а в отсутствие рецепторов к ЛПНП это становится невозможным, то в клинической картине болезни у детей часто обнаруживаются признаки *задержки нервно-психического развития*.

Лечение таких больных очень важно начать в возрасте до 2 лет. Эффективной оказывается диета с низким содержанием холестерина, но обогащенная полиненасыщенными жирами.

При гиперлипопротеинемии IIb типа наблюдается увеличение концентрации ЛПНП и ЛПОНП в крови.

*Гиперлипопротеинемия III типа* (дис-β-липопротеинемия) встречается редко и в раннем возрасте обычно не проявляется. Чаще всего первые признаки болезни обнаруживаются около 40 лет.

При данном заболевании изменяется нормальный ход превращения ЛПОНП в ЛПНП, и нарушается элиминация (извлечение) из кровяного русла продуктов промежуточной стадии этого процесса – липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП).

При гиперлипопротеинемии III типа генетический дефект приводит к образованию апопротеина E с измененной структурой. В результате ЛППП, содержащие аномальный апопротеин E, не могут связываться с рецепторами гепатоцитов, узнающими только нормальный белок. Дефектные ЛППП не утилизируются печенью и накапливаются в крови, что сопровождается умеренной гипертриглицеридемией и выраженной гиперхолестеринемией. Это приводит к отложению липидов в сосудах кожи и сердца, что проявляется *ксантоматозом* и *ранним развитием атеросклероза*.

Гиперлипопротеинемия III типа называется индуцированной, поскольку развивается при повышенном поступлении с пищей углеводов, которые индуцируют синтез триглицеридов в печени.

*Гиперлипопротеинемия IV типа* (гиперпре-β-липопротеинемия) характеризуется изолированным повышением в крови

ЛПОНП и сопровождается гипертриглицеридемией. Эта форма заболевания редко проявляется в детском возрасте. Клинически отмечается *ожирение, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет*. Ксантомы наблюдаются редко. Гиперлипидемия при данной патологии также индуцируется введением углеводов.

*Гиперлипопротеинемия V типа* (гиперпре- $\beta$ -липопротеинемия и хиломикронемия), носит смешанный характер, так как связана с увеличением в крови концентрации ЛПОНП и хиломикронов, поэтому возрастает концентрация и триглицеридов. Клинические проявления напоминают таковые при I типе заболевания: *ксантомы, панкреатит, ожирение*.

Лечение III-V типов гиперлипопротеинемий связано с ограничением в диете углеводов (чтобы снизить синтез в печени эндогенных триглицеридов и ЛПОНП) и животных жиров (для уменьшения образования хиломикронов в кишечнике). Животные жиры необходимо заменить растительными маслами.

Общий принцип лечения всех гиперлипопротеинемий заключается в применении гиполипидемических лекарственных препаратов, которые можно разделить на следующие группы:

1. Снижающие в плазме уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП:

- угнетающие синтез холестерина в печени (статины);
- увеличивающие выведение желчных кислот из организма и тем самым усиливающие превращение холестерина в желчные кислоты в печени (секвестранты желчных кислот);
- ускоряющие превращение холестерина в желчные кислоты в печени (пробукол);
- активирующие катаболизм ЛПНП и образование ЛПВП (эссенциальные фосфолипиды);

2. Снижающие в плазме уровень триглицеридов и триглицеридов ЛПОНП:

- ускоряющие катаболизм ЛПОНП вследствие активации липопротеинлипазы (фибраты);
- уменьшающие образование триглицеридов и ЛПОНП в печени (никотиновая кислота и ее производные).



## Глава 11

# ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА И ИХ ЭКСКРЕЦИЯ

Отличительной особенностью азотистого обмена у детей является **положительный азотистый баланс**, что рассматривается как необходимое условие роста. Азот пищи в максимальной степени используется растущим организмом для пластических целей. Наиболее интенсивное усвоение азота отмечается у детей первых месяцев жизни. Чем моложе организм, тем выше величина положительного азотистого баланса.

Особенности аминокислотного обмена у детей раннего возраста определяются двумя факторами: интенсивным ростом организма и незрелостью ферментных систем, участвующих в метаболизме аминокислот.

Клетки растущих тканей содержат аминокислоты в высоких концентрациях, что необходимо для обеспечения высокой скорости образования и дифференцировки тканей в детском возрасте.

О состоянии обмена аминокислот в клетках можно судить по изменению их концентраций в крови и моче. У новорожденных и детей первых дней жизни имеется высокое **содержание свободных аминокислот в крови**. Наиболее высокие концентрации характерны для цистеина, глутаминовой и аспарагиновой кислот, глутамина, фенилаланина. У большинства новорожденных повышенное содержание фенилаланина в крови обусловлено функциональной незрелостью систем метаболизма фенилаланина в печени и не является результатом генетического дефекта. У новорожденных существуют индивидуальные особенности скорости становления ферментов обмена фенилаланина. К концу первой - началу второй недели жизни уровень большинства аминокислот в крови ребенка значительно снижается.

Максимальная **эксекреция аминокислот** отмечается в возрасте до 6 недель, после чего интенсивность аминоацидурии уменьшается. Важнейшей причиной гипераминоацидурии у новорожденных считается незрелость почечных механизмов

реабсорбции аминокислот в канальцах. Окончательное созревание этих механизмов наступает к концу 1 года жизни. К этому времени аминокислоты, ранее свободно фильтрующиеся в почках через клубочковые мембраны, почти полностью реабсорбируются в проксимальных извитых канальцах. Таким образом, у ребенка этого возраста с мочой выделяется лишь незначительная часть аминокислот, а к 2 годам жизни аминокислотный спектр плазмы крови и мочи уже практически не отличается от такового у детей старшего возраста и взрослых.

У детей *трансаминирование* аминокислот в печени протекает особенно интенсивно, так как это обеспечивает образование заменимых аминокислот, необходимых для биосинтеза новых белков организма. У новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни наблюдается недостаточно высокая активность печеночных ферментов, участвующих в *синтезе мочевины*. В этот период основным путем связывания аммиака является процесс *биосинтеза глутамина (тканевое обезвреживание аммиака)*, что одновременно помогает удовлетворять повышенную потребность растущего организма в аминокислоте для синтеза небелковых азот-содержащих соединений. Кроме того, у новорожденных отмечается высокая активность ферментов **урикотелического** пути обмена аминокислот, при котором нейтрализация аммиака обеспечивается за счет усиленного *синтеза мочевой кислоты*. Это обусловлено значительной напряженностью метаболизма нуклеотидов у ребенка в первые месяцы после рождения. В течение 1 года жизни этот филогенетически более древний путь нейтрализации аммиака постепенно вытесняется **уреотелическим**, то есть синтезом мочевины в орнитиновом цикле печени.

Существование онтогенетических особенностей обмена аминокислот обуславливает изменение содержания важнейших **азотистых компонентов в моче** у детей в процессе роста. Уровень *аммиака* в моче низкий в первые дни после рождения. На второй неделе его содержание резко возрастает и остается на высоком уровне в течение 1 года жизни. В первые 3 месяца после рождения отмечается наибольшая экскреция *мочевой кислоты* и относительно низкое содержание *мочевины* в моче. В возрасте 3-

6 месяцев количество выделяемой мочевины возрастает, что отражает созревание ферментных систем печени. Одновременно происходит снижение экскреции мочевой кислоты.

В моче здорового взрослого человека креатина нет. Наличие *креатина* в моче как физиологическое явление обнаруживается у детей с рождения до периода полового созревания. Причем у ребенка первого года жизни креатина выделяется с мочой в 10 раз больше, чем у взрослого. Такая высокая креатинурия у детей раннего возраста объясняется незрелостью мышечного фермента *креатинкиназы*, которая осуществляет фосфорилирование креатина с образованием креатинфосфата, выполняющего функцию депо энергии в мышцах. У детей младшего возраста в силу недостаточного развития мышечной ткани и низкой мышечной активности отсутствует необходимость в образовании креатинфосфата как резервной формы АТФ, поэтому креатин выделяется с мочой. С периода полового созревания, когда идет увеличение мышечной массы и ее активное функционирование, с мочой у детей, как и у взрослых, начинает выделяться *креатинин*, образующийся из креатинфосфата.

### **Врожденные нарушения обмена аминокислот**

Врожденные нарушения метаболизма подразделяются на две широкие категории: дефицит специфических ферментов, необходимых для превращения жиров или углеводов в энергию, или изменения в специфических ферментах, необходимых для катаболизма аминокислот или других метаболитов, что позволяет им накапливаться и стать токсичными, если это состояние не скорректировать.

### **Наследственные нарушения обмена фенилаланина и тирозина**

**Фенилпировиноградная олигофрения** – заболевание, связанное с наследственным дефектом фермента *фенилаланингидроксилазы*. В результате этого фенилаланин не превращается в тирозин, накапливается в крови и выводится в значительных количествах с мочой. Избыток фенилаланина в организме приводит к активации вспомогательных путей его

распада с образованием фенилпирувата (поэтому у больных наблюдается *фенилкетонурия*), фениллактата, фенилацетата, фенилэтиламина. Эти продукты токсически воздействуют на головной мозг, вследствие чего *нарушается психомоторное развитие* ребенка: дети поздно начинают сидеть, стоять, ходить, проявляются признаки *умственной отсталости* (снижение интеллекта, недоразвитие или отсутствие речи).

Лабораторная диагностика фенилкетонурии основывается на определении в крови и моче фенилаланина и продуктов его метаболизма. Наличие в моче фенилпирувата устанавливают при помощи индикаторных бумажек или карандашей, содержащих  $FeCl_3$ . В случае положительной реакции появляется сине-зеленое окрашивание. Диагноз подтверждается определением концентрации фенилаланина в плазме крови и моче.

Лечение состоит в исключении из пищи белков животного происхождения. Потребность в белках обеспечивается белковыми гидролизатами, не содержащими фенилаланина.

**Тирозиноз** представляет собой 2 типа заболеваний.

I тип связан с дефектом *фумарилацетоацетазы*. В крови и тканях накапливаются фумарилацетоацетат и предшествующие ему метаболиты. При этом типе заболевания наблюдается тяжелое *поражение печени и почек*. Большинство больных детей умирает в результате печеночной недостаточности.

II тип тирозиноза связан с дефектом *тирозинами-нотрансферазы*. Основные признаки болезни – это *задержка умственного развития, гиперкератоз* (избыточное ороговение) ладоней и подошв. Патология со стороны печени и почек отсутствует.

**Алкаптонурия** связана с генетическим дефектом на уровне *оксидазы гомогентизиновой кислоты*. Гомогентизиновая кислота не подвергается дальнейшим превращениям, поступает из клеток в кровь и выделяется с мочой.

При стоянии такой мочи на воздухе происходит окисление гомогентизиновой кислоты с последующей полимеризацией в пигментное соединение алкаптон, который *окрашивает мочу в черный (темно-коричневый) цвет*. Поэтому уже с первых месяцев жизни ребенка родители замечают коричневые пятна, которые

остаются после попадания его мочи на одежду или белье. Физическое и психическое развитие таких детей не нарушается.

**Альбинизм** обусловлен отсутствием *тирозиназы* в пигментных клетках, вследствие чего не образуется меланин. *Кожа, волосы, сосудистая оболочка глаза лишены пигмента.* У таких детей кожа бледно-розовая (вследствие просвечивания капилляров), очень чувствительна к солнечным лучам, волосы белые, зрачки с красноватым блеском, радужная оболочка светло-серая или голубая. Умственное развитие не нарушено.

### **Врожденные нарушения обмена гистидина**

**Гистидинемия** – наследственное заболевание, связанное с недостаточностью в печени *гистидазы*. В результате нормальный обмен гистидина нарушается, и появляется значительное количество имидазольных производных пировиноградной, молочной, уксусной кислот, которые поражают головной мозг ребенка. Заболевание проявляется *отставанием в нервно-психическом развитии.*

### **Наследственные нарушения обмена серосодержащих аминокислот**

**Гомоцистинурия.** В основе заболевания лежит недостаточность *цистатинсинтетазы*, вследствие чего молекулы гомоцистеина не подвергаются дальнейшим превращениям, а соединяются попарно с образованием гомоцистина. Развиваются *умственная отсталость, деформация скелета, эктопия (подвывих) хрусталиков, склонность к тромбозам.* Для подтверждения диагноза заболевания используется определение гомоцистина в моче.

**Цистатининурия** обусловлена отсутствием фермента *цистатининазы*, расщепляющей цистатинин до гомосерина и цистеина. Заболевание характеризуется *задержкой психического развития* и значительным выделением цистатинина с мочой.

**Цистиноз** характеризуется *накоплением цистиновых кристаллов* в различных органах. Это редкое, но очень тяжелое заболевание не имеет никаких клинических проявлений в первые 4-6 месяцев жизни ребенка. Первые симптомы болезни могут казаться весьма неспецифичными, но они характерны для

цистиноза: *отсутствие аппетита, отставание в весе и росте, рвота, запоры, частое повышение температуры*, не связанное с какой-либо инфекцией, *сильная жажда (полидипсия), полиурия*. Потеря аппетита носит стойкий характер, что приводит к быстро нарастающей гипотрофии.

Повышенное отложение кристаллов цистина в клетках приводит к *тяжелому поражению почек*, которое заканчивается почечной недостаточностью и смертью ребенка.

Для диагностики заболевания используют выявление цистиновых кристаллов при прямом освещении роговицы глаза с помощью щелевой лампы. При этом видно множество блестящих пылинок или бело-желтых с металлическим блеском точек, представляющих собой кристаллы цистина.

**Недостаточность сульфитоксидазы.** При катаболизме серосодержащих аминокислот образуется сульфит, превращающийся затем в сульфат; в виде последнего сера и выводится из организма. Окисление сульфита в сульфат катализируется митохондриальным ферментом *сульфитоксидазой*. Если у ребенка в печени и почках имеется генетический дефект этого фермента, в моче появляется большое количество сульфита, но практически полностью отсутствует сульфат. После рождения у таких больных наблюдаются *выраженные неврологические нарушения*, которые прогрессивно нарастают и в возрасте около 9 месяцев завершаются смертью ребенка.

### **Наследственные нарушения транспорта аминокислот**

**Цистинурия** – наследственная патология, сопровождающаяся *нарушением реабсорбции цистина в почечных канальцах*. С мочой в значительных количествах выделяется не только цистин, но и аргинин, лизин, орнитин. Цистин является наименее растворимой из природных аминокислот, поэтому заболевание сопровождается образованием *цистиновых камней в почках и мочевыводящих путях*. В моче с диагностической целью обнаруживаются гексагональные кристаллы цистина.

**Болезнь Хартнупа.** В основе заболевания лежит генетически обусловленное *нарушение всасывания триптофана в кишечнике и реабсорбции этой аминокислоты*

*в почках*, что приводит к значительному снижению концентрации триптофана в крови и клетках.

Триптофан является исходным продуктом для синтеза в организме витамина РР. Поэтому при болезни Хартнупа появляются признаки пеллагры – недостаточности витамина РР: характерные пеллагроподобные *изменения кожи и поражение нервной системы*.

### **Врожденные нарушения в цикле мочевины**

Нарушения цикла мочевины – врожденные нарушения метаболизма, вызванные дефектами любого из шести ферментов или двух транспортеров, участвующих в удалении аммиака из крови путем превращения его в мочевины в печени, которая в последующем выводится почками.

У новорожденных с тяжелыми мутациями в любом из первых четырех ферментов цикла мочевины состояние может резко ухудшаться в течение первых 36-48 часов после рождения. Гипераммониемия является основным биохимическим показателем в диагностике нарушений цикла мочевины.

Аммиак, образующийся в процессе дезаминирования аминокислот и других азотсодержащих соединений, в высоких концентрациях токсичен для организма. Из всех органов головной мозг наиболее чувствителен к отравлению аммиаком, что особенно неблагоприятно для развивающегося организма ребенка. В норме концентрация аммиака в плазме крови составляет 17-78 мкмоль/л, выделение с мочой – 30-60 ммоль/сут.

Снижение активности или полное отсутствие любого фермента цикла мочевинообразования приводит к накоплению аммиака в крови и тканях, увеличению в крови и моче концентрации промежуточных продуктов, предшествующих метаболическому блоку.

В соответствии с последовательностью биохимических реакций при синтезе мочевины выделяют следующие виды патологии, связанные с нарушением орнитинового цикла (таблица 8).

Таблица 8. – Врожденные нарушения ферментов орнитинового цикла

Дефектный фермент	Заболевание
1. Карбамоилфосфатсинтетаза	Гипераммониемия I типа
2. Орнитинкарбамоилтрансфераза	Гипераммониемия II типа
3. Аргининосукцинатсинтетаза	Цитруллинурия
4. Аргининосукцинатлиаза	Аргининосукцинурия
5. Аргиназа	Дефицит аргиназы

**Гипераммониемия** является общим признаком для всех 5 типов нарушений цикла мочевинообразования. Степень выраженности клинических проявлений при этом состоянии зависит от степени снижения активности поврежденного фермента и от количества потребляемой белковой пищи. Симптомы гипераммониемии могут колебаться от отказа к потреблению белковой (мясной) пищи или возникновения головных болей после приема белка до тяжелых психоневрологических расстройств, обусловленных отравлением аммиаком.

При гипераммониемии I и II типов концентрация аммиака в крови очень высокая (до 530 мкмоль/л). У ребенка уже с первых дней жизни после кормления грудным молоком или искусственными смесями появляются **признаки отравления аммиаком**: повторные приступы рвоты, нарушение сознания, судороги. Больные дети отстают в умственном развитии. Может развиваться кома, которая сопровождается остановкой дыхания и приводит к смерти ребенка вскоре после рождения. Окончательный диагноз подтверждает определение активности фермента в биоптатах печени.

Общий принцип лечения нарушений в цикле мочевины заключается в ограничении содержания белка в диете до минимума, поддерживающего рост и нормальную функцию мозга. Обогащение пищи углеводами снизит эндогенный распад белка. Повышенное содержание аммиака в крови эффективно снижает гемодиализ.



## **Врожденные нарушения обмена нуклеотидов**

### **Синдром Леша-Нихана**

Конечным продуктом распада пуриновых нуклеотидов является мочевая кислота. Она образуется при окислении пищевых (экзогенных) и синтезированных в организме (эндогенных) пуриновых нуклеотидов аденилового и гуанилового ряда. Промежуточными продуктами этих превращений являются азотистые основания гипоксантин и гуанин, которые в норме способны реутилизироваться организмом с образованием соответствующих рибонуклеотидов ИМФ и ГМФ. Стадия реутилизации катализируется ***гипоксантин(гуанин) фосфорибозилтрансферазой***.

При врожденном дефиците этого фермента развивается синдром Леша-Нихана. Вследствие указанного биохимического дефекта гипоксантин и гуанин не используются повторно для синтеза нуклеотидов, а полностью превращаются в мочевую кислоту, что ведет к повышению ее концентрации в крови и моче (гиперурикемия и гиперурикурия).

Заболевание характеризуется *задержкой психомоторного развития* (умственная отсталость, неспособность самостоятельно сидеть, стоять, ходить), *двигательными нарушениями* (непрерывные произвольные движения). Но самое удивительное проявление болезни – это *немотивированная агрессивность и склонность к самокалечению*, которые не поддаются самоконтролю и выражены в такой степени, что больные могут откусывать себе губы, язык, кончики пальцев.

Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, применяющийся для лечения подагры, снижает гиперурикемию при синдроме Леша-Нихана, однако не влияет на неврологические проявления.

### **Оротацидурия**

Заболевание связано с нарушением синтеза пиримидиновых нуклеотидов вследствие генетического дефекта двух ферментов: ***оротатфосфорибозилтрансферазы*** и ***ОМФ-декарбоксилазы***.

При этом процесс синтеза пиримидиновых нуклеотидов останавливается на стадии образования оротовой кислоты, которая в большом количестве выделяется с мочой. Дефицит пиримидиновых нуклеотидов сказывается, прежде всего, на

быстро пролиферирующих тканях, поэтому дети с дефицитом ферментативной активности *отстают в росте и умственном развитии*. Уже в течение первого года жизни у детей развивается тяжелая *мегалобластическая анемия*, которая не поддается заместительной терапии препаратами железа, фолиевой кислотой и витамином В<sub>12</sub>. Диагноз заболевания ставится на основании обнаружения игольчатых кристаллов оротовой кислоты на стенках охлажденной пробирки с мочой.

Заместительную терапию проводят уридином, что позволяет обойти генетический блок. При этом излечивается анемия и нормализуется рост ребенка. Благоприятный исход лечения в отношении умственного развития возможен только при ранней диагностике заболевания, до возникновения необратимых изменений в ЦНС.

## Глава 12

# БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ

Важнейшее значение печени в метаболизме во многом определяется её связующей ролью между портальным и общим кругом кровообращения. Большая часть веществ, абсорбирующихся в кишечнике, проходит через печень. Одной из многочисленных функций печени является первичная регуляция содержания в крови соединений, поступающих в организм с пищей. Несмотря на то что периоды абсорбции нутриентов из кишечника в кровь происходят периодически, после приема пищи (в результате чего в крови портальной вены могут наблюдаться изменения концентрации глюкозы, аминокислот и других соединений), в общем кровотоке изменения в концентрации вышеуказанных соединений незначительны, благодаря важной *стабилизирующей* роли печени в поддержании *гомеостаза организма*. Печень выполняет также крайне важную *эксcretорную функцию*, теснейшим образом связанную с её участием в *детоксикационных процессах*.

В раннем детском возрасте печень обладает относительно большой массой. У новорожденного масса печени составляет около 4-5% от массы тела, тогда как у взрослых эта величина равна 2-3%.

Морфофункциональная организация печени меняется в процессе созревания органа. До рождения одной из важнейших функций печени является кроветворение. Около 5% объема печени у новорожденного приходится на долю кроветворных клеток. С возрастом их количество уменьшается, но увеличивается содержание гепатоцитов (от 55 до 80%). Остальной объем занимают звездчатые ретикулоэндотелиальные (купферовские) клетки и межклеточное пространство.

Функционирование печени зависит от особенностей кровоснабжения, которое претерпевает существенные изменения при переходе плода к внеутробному существованию. При рождении пупочные сосуды, через которые печень плода снабжалась оксигенированной кровью из кровотока матери, закрываются, и в печень начинает поступать менее

оксигенированная кровь из воротной вены. Сроки начала экспрессии генов и биосинтеза многих белков и ферментов, а значит и функций печени у детей значительно варьируют, что необходимо принимать во внимание при анализе показателей функциональных проб.

В связи с вышеперечисленными особенностями анатомического строения и развития печени, незрелостью ее ферментных систем у новорожденных и детей в раннем постнатальном периоде наблюдаются **транзиторные метаболические изменения**.

У детей в возрасте от 2 до 12 лет может быстро развиваться кетоз, который возникает вследствие нарушения равновесия между способностью печени образовывать кетоновые тела и возможностями периферических тканей их утилизации (например, при недостаточном поступлении углеводов с пищей, при избытке липидов в рационе). Ребенок первого года жизни, наоборот, весьма устойчив к кетозу, хотя и получает, главным образом, обогащенную липидами пищу (молоко).

В печени плода синтез холестерина протекает с очень низкой скоростью, поэтому у новорожденных содержание холестерина и его эфиров в крови значительно ниже, чем у его матери. После начала кормления грудным молоком наблюдается транзиторная гиперхолестеринемия, которая сохраняется на протяжении 2-3 месяцев жизни. К 3-4 месяцу после рождения гиперхолестеринемия исчезает. В норме концентрация холестерина в крови у детей на протяжении первых 5 лет жизни ниже, чем у взрослых.

*Низкое содержание общего белка в крови новорожденных вызвано, в основном, двумя причинами – недостаточным синтезом белков плазмы крови функционально незрелой печенью (в большей степени) и гидремией (в меньшей). Существенно более низкие концентрации общего белка в плазме крови сохраняются до конца первого месяца жизни. В дальнейшем этот показатель несколько повышается. Однако гипопроотеинемия регистрируется до 5-6 лет.*

Уменьшение концентрации общего белка сыворотки крови ниже уровня 50 г/л свидетельствует о крайне низком содержании

альбуминов (до 30 г/л), низком онкотическом давлении и может привести к появлению отеков.

*В первые 3 мес жизни синтез протромбина снижен.* В ряде случаев гипопротромбинемия приводит к развитию геморрагий.

*Транзиторные гиперфенилаланинемия и гипертирозинемия* обусловлены наблюдаемой в период новорожденности пониженной активностью фенилаланингидроксилазы и тирозинаминотрансферазы. Повышение концентрации фенилаланина и тирозина в крови может ошибочно рассматриваться как проявление наследственной патологии их обмена. Нормализация активности указанных ферментных систем происходит в течение первого месяца после рождения.

У детей первых 3 месяцев жизни в печени интенсивно идет синтез пуринов, что повышает образование *мочевой кислоты*, и ее экскреция с мочой в 3 раза превышает таковую у взрослых (в расчете на 1 кг массы тела). В этот же период жизни с мочой у ребенка выделяется повышенное количество *аммиака* при низком содержании *мочевины*. Повышение в печени активности ферментов орнитинового цикла и увеличение экскреции мочевины с мочой наблюдается только после 3 месяца жизни.

Детоксикация различных соединений в печени происходит с использованием глюкуроновой и серной кислот. У детей раннего возраста развитие систем конъюгации еще не достигло завершения, что увеличивает возможность быстрого возникновения признаков эндогенной и экзогенной интоксикации.

**У детей раннего возраста наиболее активно протекает процесс биосинтеза глутамина**, который является основным путем обезвреживания аммиака. Это связано как с повышенной потребностью растущего организма в этой аминокислоте, так и недостаточной активностью ферментов печени, ответственных за синтез мочевины.

**Кроме дезаминирования, аминокислоты подвергаются в печени трансаминированию.** Процесс переаминирования (трансаминирования) не является специфическим для печени, он происходит и в других органах, но в печени интенсивность этих ферментативных реакций весьма значительна. В крови повышение активности трансаминаз (АЛТ, или АлАТ, –

аланинаминотрансферазы, АСТ, или АсАТ, – аспартатаминотрансферазы) наблюдается при различных деструктивных изменениях, например при инфарктах миокарда и при гепатитах. Очень важна специфичность для энзимодиагностики (*органоспецифические ферменты*): с помощью определения активности данных ферментов в плазме крови можно с высокой степенью достоверности судить о поражении указанных органов. При повреждении сердечной мышцы (инфаркт) в крови резко повышается активность АСТ, в то время как при гепатите отмечается возрастание активности АЛТ.

Не менее важное значение для органоспецифической энзимодиагностики поражения печени имеют исследования изоферментного спектра лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови. Увеличение активности ЛДГ-5 в изоэнзимном спектре с достоверностью свидетельствует о деструктивных процессах в печеночной ткани, а нарастание активности ЛДГ-1 – о повреждении миокарда. Но существуют различия и в субклеточном распределении изоферментов ЛДГ, которое зависит от специфичности функций органелл клетки. Так, митохондрии гепатоцитов, где, в основном, происходят энергетические процессы в печени и высок уровень кислорода, богаты ЛДГ-1 и ЛДГ-2, тогда как ЛДГ-4, ЛДГ-5, в основном, сосредоточены в цитоплазматической фракции гепатоцитов.

**Большая часть мочевой кислоты также образуется в печени,** где интенсивно протекает синтез фермента ксантиноксидазы, при участии которой гипоксантин и ксантин превращаются в мочевую кислоту. Важна роль печени и в синтезе креатина. Синтезированный в печени креатин с током крови поступает в мышечную ткань в которой креатин, фосфорилируется и превращается в *креатинфосфат*, а последний далее преобразуется в креатинин.

**Метионин** участвует в процессах метилирования, после превращения в *S-аденозилметионин* – SAM), в результате чего синтезируются холин, карнитин и ряд других молекул, обладающих биорегуляторными свойствами. При поражении печеночной паренхимы количество АТФ в печеночных клетках резко снижается, и процессы метилирования нарушаются.

Метионин используется в организме в качестве источника метильных групп и сульфатных радикалов, участвующих в реакциях детоксикации. Эта аминокислота является предшественником цистеина и таурина.

**Ферментные системы печени участвуют в подавляющем большинстве реакций метаболизма липидов.** Эти реакции обеспечивают протекание таких процессов, как биосинтез жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и его эфиров, а также расщепление триглицеридов,  $\beta$ -окисление жирных кислот, образование кетоновых тел, синтез липопротеинов. С 6-го месяца внутриутробной жизни жировая ткань плода начинает собственный синтез жирных кислот; он более интенсивен, чем в организме матери, и снижается после рождения, особенно в печени.

**В норме содержание триглицеридов в печени составляет 1,5-2% от общей массы органа, но при различных патологических процессах это количество может значительно увеличиваться.** В таких случаях речь может идти о жировой инфильтрации печени. Причины, вызывающие стеатоз печени, могут быть различными. Одной из причин является нарушение синтеза фосфолипидов. Синтез фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина (лецитина), лимитируется синтезом небелковых азотсодержащих соединений (для фосфатидилхолина это – холин), в составе которых находятся так называемые подвижные метильные группы. При недостаточном поступлении в печень предшественников для образования небелковых азотсодержащих соединений синтез фосфолипидов из компонентов триглицеридов становится либо невозможным, либо резко снижается, и нейтральный жир откладывается в печени. Развивается жировая инфильтрация печени (*стеатоз*), которая может затем перейти в ее следующую стадию – стеатогепатит. Казеин молока является основным источником метионина для организма ребенка.

Считается, что при недостатке в пище *липотропных соединений*, наряду с накоплением в печени триглицеридов, уменьшается количество гликогена.

У детей раннего возраста желчеобразование происходит менее интенсивное, чем у детей более старшего возраста. Желчь

у детей обеднена желчными кислотами, холестерином, лецитином и солями, но богата водой, муцином, пигментами и мочевиной, а также содержит больше таурохолевой, чем гликохолевой кислоты. Важно отметить, что таурохолевая кислота обладает антимикробными свойствами. Желчь нейтрализует кислое содержимое кишечника, позволяя активировать панкреатическую липазу, секретируемую экзокринной частью поджелудочной железы. Кроме того, желчь эмульгирует жиры и усиливает перистальтику кишечника.

### **Обмен билирубина в детском возрасте. Физиологическая желтуха новорожденных**

Концентрация **непрямого билирубина** в крови *новорожденных и детей первых дней жизни* значительно повышена. Этому способствует ряд обстоятельств:

1. Усиленное образование непрямого билирубина вследствие ускоренного распада эритроцитов, содержащих HbF. Длительность существования фетальных эритроцитов меньше, чем у взрослых, и составляет 70-90 дней (эритроциты взрослых, содержащие HbA, находятся в циркуляции около 120 дней). У детей периода новорожденности 20% гемоглобина представлено HbF, после 2-3 лет его содержание у ребенка не превышает 1-2%. Поэтому по отношению к массе тела продукция непрямого билирубина у новорожденных в 2 раза превышает таковую у взрослых.

2. Повышенная активность *гемоксигеназы*, превращающей гем в непрямо билирубин.

3. Недостаточный синтез в печени УДФ-глюкуроновой кислоты, участвующей в конъюгации непрямого билирубина с образованием прямого билирубина. Это обусловлено низкой активностью *УДФ-глюкозодегидрогеназы*, что лимитирует образование активной формы глюкуроновой кислоты из ее предшественника – УДФ-глюкозы.

4. Медленное созревания ферментной системы конъюгации – *УДФ-глюкуронилтрансферазы*, которая непосредственно связывает непрямо билирубин с глюкуроновой кислотой. У детей в течение первых 2 недель жизни конъюгирующая способность печени составляет  $\frac{1}{5}$  ее активности у взрослых.



5. Дефицит Y-протеина, или *лигандина*, белка, обеспечивающего связывание непрямого билирубина в мембранах гепатоцитов и его транспорт к месту конъюгации в микросомах.

6. Стерильное состояние кишечника новорожденных (отсутствие в нем микрофлоры). При этом прямой билирубин (билирубинглюкуронид), поступающий с желчью в кишечник, не подвергается дальнейшим превращениям в стеркобилиноген, как это происходит под действием бактерий у детей старшего возраста и взрослых, а расщепляется кишечной  *$\beta$ -глюкуронидазой* на составные компоненты. Свободный билирубин абсорбируется слизистой оболочкой кишечника и посредством портальной циркуляции снова нагружает систему конъюгации билирубина в печени.

Благодаря комплексному воздействию всех перечисленных факторов сразу после рождения начинается повышение концентрации непрямого билирубина в крови. Послеродовая гипербилирубинемия встречается практически у всех новорожденных. Если уровень непрямого билирубина становится выше 64-70 мкмоль/л, развивается желтуха, **физиологическая желтуха новорожденных (ФЖН)**.

В механизме развития ФЖН большое значение имеет относительно низкий уровень альбумина в крови новорождённых. Непрямой билирубин переносится по крови в связанном с альбумином состоянии. Часть альбумина используется для транспорта жирных кислот, которые в избытке циркулируют в плазме крови ребенка первых дней жизни вследствие интенсивного липолиза. НЭЖК конкурентно вытесняют непрямой билирубин из альбуминов крови; это ограничивает транспорт непрямого билирубина из тканей в печень. Не связанный с белком непрямой билирубин нерастворим в воде, но хорошо растворяется в липидах. Это способствует его накоплению в тканях, богатых липидами (особенно подкожной жировой клетчатке и ЦНС).

ФЖН начинает развиваться после первого дня жизни и обычно уменьшается по истечении первой недели. Максимум ФЖН достигает на 3-5 день после рождения, когда концентрация

непрямого билирубина может составлять 115-120 мкмоль/л, не превышая обычно 135 мкмоль/л.

Общее состояние детей чаще всего не нарушается. Активность глюкуронилтрансферазы в печени достигает зрелости к концу 2-й недели жизни, и с этого периода у здоровых детей обмен билирубина, его конъюгация и экскреция становятся стабильными.

**Гемолитическая (надпеченочная) желтуха** возникает в результате усиленного гемолиза, обусловленного внутри- или внеэритроцитарными факторами:

1. *гемолитические анемии* (врожденный сфероцитоз, наследственный эллиптоцитоз);

2. *дефекты ферментов в эритроцитах* (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, пируваткиназа) или *неэффективный эритропоэз* (мегало- и сидеробластные анемии, талассемия и др.);

3. *гемолитическая болезнь* (иммунный гемолиз – Rh-несовместимость, ABO-несовместимость, другие варианты – по системам Lewis, Kidd, Daffy и др.).

Помимо проявлений, обусловленных гемолизом (анемия, ретикулоцитоз, гемоглобинурия), отмечается повышение в крови содержания непрямого билирубина. Это в определенной степени связано с неспособностью нормальной печеночной клетки захватывать и трансформировать избыточное количество непрямого билирубина, содержащегося в крови. Одновременно с этим в большей мере окрашиваются кал и моча, поскольку в них увеличивается концентрация стеркобилиногена.

Наиболее яркая клиническая картина может наблюдаться при наличии *несовместимости групп крови или резус-фактора* матери и ребенка. Концентрация непрямого билирубина в крови может достигать 340 мкмоль/л, что может привести к развитию ядерной желтухи.

Таблица 9. – Критерии дифференциальной диагностики желтух у детей

Вид желтухи	Непрямой билирубин	Прямой билирубин	Активность аминоктранса-фераз	Активност ь щелочной фосфатазы	Уробилиног е н в моче	Билируби н в моче	Окраска кала желчными пигментами
Гемолитическая	Резко повышен	Нормальный или слегка повышен	Нормальная	Нормальная	Повышен	Отсутств ует	Нормальный
Острая гепатоцел-люлярная(печено чна я)	Слегка повышен	Резко повышен	Резко повышена	Нормальна я или слегка повышена	Имеется	Имеется	Нормальный или слегка обесцвеченный
Хроническая гепатоцеллюлярная (печено чная)	Слегка повышен	Умеренно повышен	Нормальная или слегка повышена	Нормальная	Имеется	Имеется	Нормальный
Механическая	Слегка повышен	Резко повышен	Нормальная или слегка повышена	Резко повышена	Отсутствует	Имеется	Ахоличный или слегка окрашенный
Конъюгационная	Резко повышен	Отсутствует или нормальный	Нормальная	Нормальная	Имеется или отсутствует	Отсутств ует	Окрашен. Ахоличный при синдроме Криглер а - Найра

Длительная и значительно выраженная желтуха (до 2-4 мес) наблюдается при врожденном гипотиреозе. У девочек гипотиреоз встречается в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Гипотиреоз препятствует нормальному созреванию глюкуронилтрансферазы. Уровень билирубина повышается до 220-340 мкмоль/л, желчные пигменты в моче не определяются, кал всегда окрашен. Подтверждением диагноза служит снижение уровня тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови при высоком уровне тиреотропного гормона и эффективности соответствующего лечения.

При заболеваниях печени (гепатит, цирроз) нарушаются три основных этапа обмена билирубина – его поглощение печенью, связывание и экскреция. Причем экскреция представляет собой скорость-лимитирующий этап обмена билирубина, и обычно именно он нарушается в большей степени. В результате развивается гипербилирубинемия, обусловленная, главным образом, прямым билирубином.

Паренхиматозная желтуха чаще возникает при остром вирусном и токсическом гепатитах, хроническом гепатите, циррозе печени (билиарный цирроз при холестазах, стенозе желчных путей, при недостатке  $\alpha_1$ -антитрипсина, муковисцидозе, болезни Вильсона-Коновалова, при галактоземии и непереносимости фруктозы), реже – при вторичных гепатитах, развивающихся при различных инфекционных заболеваниях (инфекционном мононуклеозе, инфекции Коксаки, лептоспирозе), бактериальных заболеваниях (сепсисе, тифе, бруцеллезе и др.).

При повреждении гепатоцитов нарушаются барьеры между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которые желчь поступает в кровь и частично в желчевыводящие пути. Отек перипортального пространства также может способствовать обратной абсорбции желчи из желчных протоков в кровь. Сдавливание желчных протоков, создает механическое затруднение оттоку желчи. Нарушаются метаболизм и функции печеночных клеток. Гипербилирубинемия обусловлена преимущественно прямым билирубином. В то же время в крови повышается уровень непрямого билирубина, что связано со снижением таких функций гепатоцита, как захват,

внутриклеточный транспорт свободного билирубина и его связывание с глюкуроновой кислотой. Поступление в кровь желчных кислот обуславливает развитие *холемического синдрома*. Уменьшение поступления желчи в кишечник (гипохолия, ахолия) ведет к понижению образования метаболитов билирубина и их выделения с мочой и калом (следы стеркобилина), а также появлению ахолического синдрома. Насыщенный желтый цвет мочи обусловлен повышенным содержанием в ней прямого билирубина (билирубинурия) и уробилина, который недостаточно разрушается в печени, попадает в общий кровоток и выводится почками (уробилинурия).

Желтуха наблюдается при *нарушении оттока желчи (механическая или обтурационная)* из-за атрезии желчных путей, их закупорки, сдавливания желчных путей опухолью, увеличенными лимфатическими узлами или сгущением желчи. Механическое препятствие оттоку желчи приводит к застою (внепеченочный вторичный холестаза) и повышению давления желчи выше 2,7 кПа, расширению и разрыву желчных капилляров и поступлению желчи в кровь. Желтуха нарастает постепенно (за счет прямого билирубина), иногда она бывает перемежающейся.

В крови увеличивается содержание холестерина, желчных кислот, повышена активность щелочной фосфатазы. При ахолии не образуется стеркобилин, поэтому он отсутствует в моче, выявляются билирубинурия (темная окраска мочи – цвета пива) и наличие желчных кислот в моче. При этом наблюдается расстройство кишечного пищеварения, что проявляется стеатореей, нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, токоферола, филлохинона) и развитием гиповитаминозов. Отсутствие желчных кислот приводит к нарушению моторики кишечника, усилению в нем гнилостных и бродильных процессов.

Часто у новорожденных встречается *атрезия желчных путей*. Характерны медленное нарастание уровня прямого и непрямого билирубина в крови, постепенное обесцвечивание кала, увеличенная, плотная печень, быстрое повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, в то время как  $\alpha$ -фетопротеин не

определяется. Типичны повышение концентрации холестерина в крови и нормальный или сниженный уровень сывороточного железа (в противоположность паренхиматозной желтухе).

**Диагностический алгоритм при желтухах.** При выявлении клинико-лабораторных признаков желтухи необходимо решить три основные задачи:

1. определить тип гипербилирубинемии – связана с увеличением прямого или непрямого билирубина;
2. при гипербилирубинемии, связанной с повышением непрямого билирубина, определить этиологию заболевания;
3. при гипербилирубинемии, связанной с повышением прямого билирубина, решить, чем она обусловлена – холестазом или печеночноклеточной патологией.

Активность ферментов сыворотки крови может указывать на нарушение целостности цитоплазматической мембраны гепатоцитов (повышение активности АсАТ, АлАТ, фруктозо-1-фосфатальдолазы) и митохондрий (повышение активности глутаматдегидрогеназы, уроканиназы) или повреждение лизосом (рибонуклеазы, лейцинаминопептидазы, катепсинов), а также свидетельствовать о дефекте секреторной (понижение активности холинэстеразы) или экскреторной (повышение активности щелочной фосфатазы) функции печени. Степень повышения активности митохондриальных и лизосомальных ферментов коррелирует с тяжестью поражения печени. При анализе результатов лабораторного исследования необходимо иметь в виду, что для обтурационной желтухи характерно увеличение содержания щелочной фосфатазы более чем в 3 раза, а гипертрансфераземия не превышает норму более чем в 5 раз.

### **Наследственные желтухи у детей**

Эта группа состояний обусловлена генетическими дефектами в системе конъюгации непрямого билирубина.

*Синдром Криглера-Найяра* связан с врожденным отсутствием *глюкуронилтрансферазы*. В сыворотке крови резко повышено содержание непрямого билирубина (от 340 мкмоль/л и выше). В период внутриутробного развития непрямого билирубин довольно интенсивно выводится через плаценту, а в дальнейшем

– печени матери, поэтому в момент рождения желтушность кожи у таких детей не наблюдается. *Желтуха* развивается в первые часы после рождения ребенка, она быстро прогрессирует и сохраняется на протяжении всей жизни. В связи с очень высокой концентрацией в крови непрямого билирубина довольно быстро появляются симптомы поражения ЦНС. Заболевание протекает тяжело и, как правило, рано заканчивается смертью вследствие развития *ядерной желтухи*.

При синдроме *Криглера-Найяра* известны две формы заболевания: I тип – клинически тяжелая, обусловленная отсутствием глюкуронилтрансферазы (УДФГТ), и II тип – связанный с частичным ее дефицитом. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Дефект при синдроме Криглера-Найяра I типа локализуется в одном из экзонов гена УДФГТ, что приводит к преждевременному появлению стоп-кодона и синтезу дефектных неактивных форм УДФГТ.

При I типе уровень непрямого билирубина достигает высоких цифр (более 250-340 мкмоль/л), что нередко вызывает ядерную желтуху (дети чаще погибают в течение первого года жизни на фоне ядерной желтухи).

При II типе синдрома Криглера-Найяра выявлена остаточная активность фермента (определяется частичный дефицит глюкуронилтрансферазы), с этим связаны менее высокая степень, гипербилирубинемии, чем при I типе, наличие глюкуронидов в моче и показана эффективность лечения фенобарбиталом.

У больных II типом уровень билирубина в крови ниже (между 80-200 мкмоль/л). Назначение фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут при II типе вызывает существенное уменьшение билирубинемии (до 50 мкмоль/л в течение 2 недель), при I типе билирубин под влиянием фенобарбитала не снижается. Дифференцировать I и II типы синдрома Криглера-Найяра можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом, путем определения фракций билирубина с помощью жидкостной хроматографии. При II типе уровень общего билирубина в сыворотке и доля непрямого билирубина снижаются, а содержание моно- и диконъюгатов в желчи увеличивается. При I типе уровень билирубина в сыворотке крови не снижается, а в желчи выявляется преимущественно не прямой (неконъюгированный) билирубин.

**Синдром Жильбера** – это самый распространенный тип врожденного желтушного синдрома, не связанного с гемолизом. Заболевание обычно проявляется в периоде полового созревания, после перенесенных инфекционных заболеваний, физического напряжения, погрешностей в диете, стресса, хирургических вмешательств, голодания. Вследствие указанного биохимического дефекта возникает *умеренная гипербилирубинемия*, содержание непрямого билирубина в крови обычно не превышает 85 мкмоль/л. По интенсивности *желтуха* обычно *слабая*, отчетливо проявляется только на склерах. В состоянии покоя желтуха исчезает через 5-10 дней даже без лечения, но периодически возникает вновь под влиянием перечисленных факторов.

В популяции частота синдрома Жильбера составляет 2-5%. При синдроме Жильбера снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени – диглюкуронида. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Однако только снижение синтеза ферментов не может рассматриваться как единственная причина развития синдрома Жильбера, часто имеет место наличие других факторов: скрытый гемолиз и нарушение транспорта билирубина в печени. При этом уже вторично нарушается конъюгации билирубина, и возникает гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина. Заболевание может сочетаться с врожденным семейным повышением активности щелочной фосфатазы. При синдроме Жильбера наследственная недостаточность УДФГТ предрасполагает к проявлению гепатотоксического действия парацетамола (ацетаминофена), особенно при приеме его в больших дозах, так как он не связывается с глюкуроновой кислотой, а катаболизирует в системе цитохрома P<sub>450</sub> с образованием токсического метаболита.

В клетках периферической крови выявляются нарушения, напоминающие смешанную порфирию, вероятно вследствие увеличения концентрации билирубина в клетках печени. В моче и кале снижается содержание стеркобилина из-за нарушения



образования прямого билирубина в гепатоцитах и, следовательно, их производных в желчных канальцах и кишечнике. Заболевание сопровождается вегетативной лабильностью, нарушением пищеварения, снижением трудоспособности. Прогноз заболевания благоприятный. Эпизоды желтухи при нем возникают в течение всей жизни, она может усиливаться после инфекций или после голодания, иногда сопровождается слабостью, тошнотой и часто неприятными ощущениями в области печени.

Специальные диагностические пробы при синдроме Жильбера включают пробу с голоданием (повышение уровня билирубина в сыворотке на фоне голодания), пробу с фенобарбиталом (прием фенобарбитала, индуцирующего конъюгирующие ферменты печени, вызывает снижение уровня билирубина), пробу с никотиновой кислотой (внутривенное введение никотиновой кислоты, которая уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов, вызывает повышение уровня билирубина). При биопсии печени выявляется снижение содержания конъюгирующих ферментов.

**Транзиторная семейная гипербилирубинемия новорожденных (синдром Люэца-Дрисколла)** (аутосомно-рецессивное наследование), проявляется массивной гипербилирубинемией, развивающейся у всех детей, рожденных от одной матери, страдающей этим заболеванием, в первые 4 года их жизни. Частота 2-5%. Желтуха при этом более интенсивная, сохраняется дольше, чем физиологическая, и связана с наличием ингибирующих соединений стероидной природы в плазме и моче матери и новорожденного.

**Синдром Дубина-Джонсона** – семейная хроническая доброкачественная желтуха, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, характеризующаяся появлением темного пигмента в центрилобулярной области гепатоцитов ("шоколадная печень"). Функционально при этом отмечается дефект билиарной экскреции билирубина, темного пигмента и порфиринов. В основе развития синдрома лежит ухудшение транспорта в желчь многих органических анионов, не относящихся к желчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев. В крови больных содержится в

основном прямой билирубин. У больных нарушена экскреция копропорфирина – экскретируется преимущественно копропорфирин I (в норме в моче содержится копропорфирин III и небольшое количество копропорфирина I). При данном синдроме нарушается экскреция многих метаболитов, в том числе прямого билирубина и его свободной фракции, но экскреция желчных кислот остается в норме. В печеночных клетках выявляется накопление коричнево-черного пигмента в виде больших аморфных гранул, связанных с лизосомами. Пигмент образуется в результате нарушения секреции метаболитов тирозина, фенилаланина и триптофана.

**Синдром Ротора** – идиопатическая семейная доброкачественная гипербилирубинемия с повышением концентраций прямого и непрямого билирубина. Синдром Ротора сходен с синдромом Дубина-Джонсона, однако коричневый пигмент в гепатоцитах отсутствует, и прямой билирубин крови состоит в большей степени из моноконъюгатов, чем диглюкуроновых конъюгатов. Нарушен захват непрямого билирубина гепатоцитами, изменяется его глюкуронирование и выведение с последующим рефлюксом билирубина в кровь. При электронной микроскопии могут выявляться патологические изменения митохондрий и пероксисом. В моче повышен общий уровень копропорфиринов, но не увеличена доля копропорфирина I.

## Глава 13

# БИОХИМИЯ КРОВИ

### Особенности крови в детском возрасте

У человека химический состав крови отличается значительным постоянством. Наибольшие отклонения, если за норму принять содержание веществ в крови взрослых людей, можно отметить в период новорожденности и в старческом возрасте.

### Особенности содержания белков в крови у детей

У новорожденных содержание общего белка в сыворотке крови значительно ниже, чем у взрослых, и становится минимальным к концу первого месяца жизни (до 48 г/л). Ко второму-третьему годам жизни **общее содержание белка в плазме крови** повышается до уровня взрослых.

В течение первых месяцев жизни концентрация **глобулиновых фракций** низкая, что приводит к относительной гиперальбуминемии до 66-76%. В периоде между 2-м и 12-м месяцами концентрация  $\alpha_2$ -глобулинов временно превышает взрослый уровень.

Количество **фибриногена** при рождении гораздо ниже, чем у взрослых (около 2,0 г/л), но к концу первого месяца достигает обычной нормы (4,0 г/л).

### Нормальные значения эритроцитов при развитии плода

Циркулирующие эритроциты у плода имеют характеристики, напоминающие «стресс-эритропоэз» у взрослых. Эти особенности включают выраженный *анизоцитоз*, *пойкилоцитоз*, *макроцитоз* и наличие *зародышевых эритроцитов*. После родов плотность клеток костного мозга уменьшается, достигая характерной для взрослых в возрасте 1-3 месяца. Первоначально это снижение является следствием быстрого уменьшения образования эритроцитов. В возрасте 1 недели эритроидные элементы составляют только 8-12% зародышевых клеток, а отношение миелоидных к эритроидным клеткам превышает 6:1. Как процентное, так и абсолютное число лимфоцитов увеличиваются в течение первых 2 месяцев, так что

к 3 месяцам они составляют почти 50% зародышевых клеток в костном мозге. Дифференциальные показатели биоптата костного мозга у недоношенных новорожденных сходны с таковыми у доношенных новорожденных.

У новорожденных концентрация гемоглобина (Hb) и гематокрит капиллярной крови на 5-10% выше, чем у венозной крови. Разница между капиллярными и венозными значениями велика при рождении, но исчезает в возрасте 3 месяцев. Расхождение наиболее велико у недоношенных новорожденных и у новорожденных с гипотонией, гиповолемией и ацидозом.

*Ретикулоциты* среди эритроцитов при рождении составляют приблизительно 5% (4-7%). Концентрация ретикулоцитов остается повышенной в течение первых 1-3 дней, резко снижаясь примерно по 1% в день. Ядерные эритроциты регулярно наблюдаются в мазках крови в течение первого дня жизни, составляя около 0,1% популяции красных клеток (500 нормобластов/мм<sup>3</sup>). Наличие более высокого, чем обычно, содержания ядерных эритроцитов в пуповинной крови, указывает на то, что плод перенес тяжелую гипоксию. Увеличение образования ядерных эритроцитов плодом в условиях гипоксии отражает более высокий синтез эритропоэтина как ответ на низкую доступность кислорода в тканях.

Морфология эритроцитов характеризуется макроцитозом и пойкилоцитозом. Особенно заметны клетки-мишени и *стоматоциты*. Аналогично наблюдается большая доля *сидероцитов* (3,2% против обычного взрослого среднего значения 0,1%). Измерение циркулирующего объема эритроцитов у плода или новорожденного затруднено.

У эритроцитов новорожденных более короткий срок жизни, чем у эритроцитов старших детей и взрослых. Продолжительность жизни эритроцитов у новорожденных детей составляет 60-80 дней. Если эритроциты новорожденных перелить взрослым, они все равно имеют короткий промежуток существования.

Резкий переход от относительной внутриутробной гипоксии к обогащенной кислородом среде вызывает реакции, которые оказывают глубокое влияние на эритропоэз. Уровни эритропоэтина при рождении обычно значительно выше

нормального взрослого диапазона и падают в ранний неонатальный период. К концу первых суток жизни концентрация эритропоэтина ниже нормальных значений (относительно уровня у взрослых), остается на протяжении всего первого месяца жизни. Снижение эритропоэтина сопровождается уменьшением числа клеток-предшественников костного мозга и количества ретикулоцитов.

Наблюдается постепенное падение концентрации Hb до среднего значения примерно 110 г/л в возрасте 2 месяцев. Более низкий диапазон нормальных значений для младенцев этого возраста составляет приблизительно 90 г/л. Это состояние называется физиологической анемией, поскольку оно не связано с явным стрессом и не предотвращается приемом препаратов железа. Стабилизация концентрации Hb объясняется увеличением ретикулоцитов в течение 4-8 недель. После этого концентрация Hb повышается до среднего уровня 125 г/л, на котором он остается на протяжении всего младенчества и раннего детства.

Доношенная плацента и пуповина содержат 75-125 мл крови (30-40 мл/кг) или приблизительно  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{3}$  объема эмбриональной крови. Пупочные артерии сжимаются вскоре после рождения, но пупочная вена остается расширенной, и кровь течет в направлении силы тяжести. Объем крови у младенцев с ранним пережатием пуповины составляет в среднем 72 мл/кг, тогда как объем крови у новорожденных с более поздним пережатием пуповины составляет 93 мл/кг.

Плацентарный перенос крови у недоношенных новорожденных происходит путем отсроченного зажима пуповины. Можно предположить, что для переноса примерно 10 мл/кг массы тела можно отсрочить зажим на 30-60 секунд, что, как утверждается, уменьшает частоту интракраниальных кровоизлияний.

У новорожденных мембраны эритроцитов несколько отличаются от таковых у взрослых. Процент димеров спектрина такой же, как и у взрослых клеток, но в эритроцитах новорожденных больше миозина. Количество и распределение липидов в неонатальных эритроцитах отличаются от взрослых эритроцитов. Общее количество липидов, включая фосфолипиды

и холестерин, увеличивается пропорционально площади поверхности у эритроцитов новорожденных. Осмотическая хрупкость эритроцитов у недоношенных новорожденных подобна или меньше, чем у эритроцитов доношенных новорожденных. Однако недоношенные новорожденные могут иметь небольшую субпопуляцию эритроцитов, более восприимчивых к гемолизу.

Эритроциты новорожденных имеют своеобразные метаболические характеристики. Высокая активность гликолитических ферментов обусловлена повышенным потреблением глюкозы и галактозы, что увеличивает уровень АТФ. У недоношенных детей более низкие концентрации 2,3-дифосфоглицерата, чем у доношенных новорожденных.

Активность двух ключевых ферментов пентозофосфатного пути, *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* и *6-фосфоглюконатдегидрогеназы* в эритроцитах повышена. Уровень *восстановленного глутатиона* равен или даже больше, чем у взрослых, несмотря на низкую активность *глутатионпероксидазы* и *глутатионсинтазы*. Однако эритроциты новорожденных имеют склонность к повышенному образованию метгемоглобина, что свидетельствует о большей восприимчивости к окислительному стрессу. Эритроциты новорожденных и особенно недоношенных новорожденных имеют высокое содержание железа, не связанного с белком. Повреждение эритроцитов усиливается при гипоксии и сопутствующем ацидозе.

Эритроциты новорождённых содержат три типа Hb: **HbF** ( $\alpha_2, \gamma_2$ ), **HbA** ( $\alpha_2, \beta_2$ ) и **HbA<sub>2</sub>** ( $\alpha_2, \delta_2$ ). HbF составляет основную фракцию (50-85%). Из-за этого гемоглобинопатии, связанные с синтезом  $\beta$ -цепи, такие как серповидноклеточная анемия и  $\beta$ -талассемия, не проявляются в течение неонатального периода. HbA составляет 15-40% Hb при рождении. HbA<sub>2</sub> присутствует только в следовых количествах (в среднем 0,3%) при рождении, но он медленно увеличивается после рождения, достигая нормального взрослого уровня (2-3%) к 5 месяцам.

Уровень HbF при рождении зависит от многих факторов, наиболее значимым из которых является гестационный возраст. У недоношенных новорожденных в эритроцитах больше HbF.

Новорожденные, пережившие хроническую внутриутробную гипоксию, имеют более высокий уровень HbF. Гемолитическая болезнь сопровождается более низкими уровнями HbF. Это не является результатом количественных различий в синтезе  $\beta$ - и  $\delta$ -глобиновых цепей, а связана с более молодой популяцией эритроцитов, образуемых в конце внутриутробного периода. Переход от синтеза  $\gamma$ -цепи к синтезу  $\beta$ -цепи нечувствителен к факторам окружающей среды.

HbF имеет более высокое сродство к кислороду, чем HbA. Парциальное давление кислорода, при котором Hb пуповинной крови оксигенирован на 50%, составляет 19-21 мм рт.ст., что на 6-8 мм рт.ст. ниже, чем в крови взрослого человека. Это смещение влево от кривой диссоциации Hb происходит из-за слабого связывания 2,3-дифосфоглицерата с HbF. Положение кривой диссоциации кислорода определяется как процентом HbA, так и содержанием в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата. По мере увеличения относительной доли HbA кривая диссоциации кислорода на 4-6 месяце жизни соответствует таковой взрослого. Повышенное сродство к кислороду HbF дает физиологическое преимущество плоду в облегчении передачи кислорода от матери к плоду.

Повышенное сродство к кислороду HbF определяется его первичной структурой: в  $\gamma$ -цепях вместо *лизина*-143 ( $\beta$ -143 лизин у HbA) находится *серин*-143, имеющий незаряженную (полярную) гидроксильную группу. В связи с этим молекула HbA имеет меньшее количество положительно заряженных боковых радикалов, и основной конкурент за связь гемоглобина с кислородом – 2,3-дифосфоглицерат – в меньшей степени связывается с гемоглобином. В таких условиях кислород получает приоритет и связывается с гемоглобином в большей степени.

В норме у новорожденного ребенка в крови значительно снижено содержание факторов, зависящих от витамина К (II, VII, IX, X). После рождения уровень перечисленных факторов продолжает уменьшаться, достигает своего минимума значений на 3-й день жизни ребенка, а затем постепенно нормализуется. Одновременно в период сниженной концентрации факторов свертывания крови у новорожденного компенсаторно падает активность естественных ингибиторов свертывания крови –

антитромбина II и антитромбина III, в результате чего в организме ребенка сохраняется определенное равновесие между факторами коагуляции и антикоагуляции. Однако это равновесие может быть легко нарушено у новорожденных под действием инфекции, асфиксии, дегидратации, гипотермии, ацидоза. Следует также иметь в виду, что у тромбоцитов новорожденных снижена адгезивно-агрегационная способность, а фибринолитическая активность крови в первые 12 часов жизни повышена, что может способствовать возникновению геморрагических проявлений.

## **Патология системы крови**

### ***Анемии***

Среди заболеваний системы крови **анемия** представляет собой наиболее часто встречающуюся патологию, особенно в период новорожденности. При любой форме анемии у детей возникает задержка роста и развития, повышается восприимчивость к инфекциям, снижается работоспособность. Диагноз анемии можно поставить на основании исследования основных величин: уровня гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита. В детском возрасте из всех видов анемий наиболее связаны с биохимическими аспектами жизнедеятельности эритроцитов следующие:

I. Анемии вследствие нарушения кроветворения (дефицитные анемии):

- железодефицитные;
- витаминдефицитные.

II. Гемолитические анемии:

- а) приобретенные (иммунные, инфекционные, токсические);
- б) наследственные:
  - гемоглобинопатии;
  - энзимопатии.

### **Дефицитные анемии**

#### ***Железодефицитные анемии (ЖДА)***

ЖДА – это патология, характеризующаяся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови и его средней концентрации в одном эритроците при сниженном уровне



сывороточного железа и повышенной железосвязывающей способности сыворотки крови.

Причинами возникновения ЖДА являются:

**1. Уменьшение депо железа в организме при недостаточном поступлении его с пищей**

Новорожденный доношенный ребенок в первые 4 месяца жизни не нуждается в экзогенном поступлении железа, используя имеющиеся в его организме запасы. По мере роста ребенка, как правило, уже к 4-месячному возрасту запасы железа оказываются исчерпанными, и возникает потребность в ежедневном введении с пищей около 8 мг железа в сутки. Этот уровень потребности сохраняется до 3-летнего возраста (потребность взрослого человека во введении железа с пищей составляет в среднем 12-15 мг/сутки).

**2. Недостаточное усвоение железа в желудочно-кишечном тракте**

Из всего количества пищевого железа организм усваивает лишь 10%. У недоношенных детей отмечается низкая способность к реутилизации эндогенного железа, и последнее в больших количествах теряется с калом.

Усвоение железа организмом зависит не столько от его количества в продуктах питания, сколько от формы, в которой оно находится в этом пищевом продукте, и от сопутствующих ему ингредиентов пищи. Лучше всего усваивается железо из рыбы, куриного мяса, сои, значительно меньше – из яиц, круп, куриной печени. Добавление животных продуктов к растительной пище существенно увеличивает суммарное всасывание железа.

При неблагоприятном сочетании пищевых компонентов (преобладание растительной пищи, недостаток белков), дефиците соляной кислоты (гипохлоргидрия), низком содержании аскорбиновой кислоты в пищевых продуктах, недостаточной адсорбционной способности слизистой оболочки тонкого кишечника при врожденных и приобретенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта нарушается всасывание железа в кишечнике, и развивается железodefицитное состояние.

### **3. Повышенная потребность организма в железе**

У детей она возникает в препубертатном и пубертатном периоде.

4. **Потери железа организмом при кровотечениях, паразитировании некоторых глистов-гемофагов** (анкилостома, власоглав)

Следует учитывать, что небольшая часть железа (0,1%) является структурным компонентом очень важных для организма ферментов, которые в отсутствие железа не могут функционировать. К числу таких ферментов относятся цитохромы, пероксидаза, каталаза, в состав которых входит железо в форме гема, и сукцинатдегидрогеназа, содержащая негеминовое железо.

В процессе формирования железodefицитных состояний в организме первоначально развивается скрытый, **латентный дефицит железа**, при котором поражаются чувствительные железосодержащие ферментные системы, опустошаются депо железа, снижается количество железа в плазме; при этом значительно **нарушаются внутриклеточные обменные процессы, но анемия отсутствует. При углублении железodefицитного состояния** железа не хватает для насыщения гемоглобина эритроцитов, и **развивается железodefицитная анемия (ЖДА).**

При ЖДА отмечается понижение концентрации гемоглобина и числа эритроцитов в периферической крови. Однако установление точного диагноза возможно лишь на основе комплексного обследования. При этом должны быть выявлены характерные для ЖДА признаки:

1. снижение уровня сывороточного железа в крови, взятой в 8-9 часов утра, когда содержание железа максимальное;
2. снижение процента насыщения трансферрина;
3. повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Используются также радиоизотопные методы анализа всасывания и кинетики железа в организме с помощью радиоактивного железа.

### **Витаминодефицитные анемии**

Чаще всего витаминдефицитные анемии у детей возникают вследствие недостатка витаминов В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Кроме того, в детском возрасте дефицит многих других витаминов (Е, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, С, Н) также может сопровождаться развитием анемий, которые хорошо лечатся витамином, явившимся первопричиной анемии.

### **Гемолитические анемии**

Гемолиз может быть ответом на воздействие некоторых внешних факторов (токсины, лекарства, антитела), или причина повышенной деструкции эритроцитов может заключаться в генетически обусловленной патологии самих эритроцитов (нарушение структуры гемоглобина и синтеза ферментов в эритроцитах). Усиленное разрушение эритроцитов сопровождается накоплением в крови непрямого билирубина и развитием гемолитической желтухи.

### **Наследственные гемолитические анемии**

Как любое заболевание, имеющее наследственный характер, эта форма анемий выявляется впервые в раннем возрасте. Нарушение структуры гемоглобина, энзимные дефекты и другие аномалии приводят к сокращению жизни эритроцитов и их разрушению.

### **Гемоглобинопатии**

Гемоглобинопатии (патологии гемоглобина) делятся на 2 группы: **гемоглобинозы и талассемии**.

**Гемоглобинозы.** В настоящее время описано более 50 разновидностей патологических гемоглобинов. Они обусловлены нарушением первичной структуры молекулы гемоглобина. Патологические гемоглобины отличаются от нормального изменением в последовательности отдельных аминокислот в полипептидной цепи, что в свою очередь вызвано мутациями генетического кода. При этом у многих видов аномальных гемоглобинов функция не нарушается, и такие люди могут даже не подозревать об имеющемся у них генетическом дефекте.

Гемоглобинозы, в основном, встречаются в южных странах. Наибольшее значение по распространению и тяжести клинических проявлений имеет ***серповидноклеточная анемия***.

При этом заболевании в 6-м положении  $\beta$ -цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена валином, что приводит к образованию патологического HbS.

В условиях низкого парциального давления кислорода (при отдаче эритроцитами кислорода в тканях) растворимость HbS резко уменьшается, и он выпадает в осадок в виде веретенообразных кристаллов (тактоидов). Эти кристаллы деформируют эритроциты, придавая им серповидную форму. Аномальные по форме эритроциты усиленно разрушаются селезенкой, вследствие чего развивается анемия.

Кроме HbS в эритроцитах встречаются и *другие виды аномальных гемоглобинов: HbC, HbD, HbE* и т.д. При наличии у человека этих видов гемоглобина клинические проявления заболевания выражены менее отчетливо по сравнению с серповидноклеточной анемией: наблюдается незначительная анемия, состояние обычно удовлетворительное.

Несколько отличается по течению *гемоглобиноз М*, характеризующийся наследственно обусловленной метгемоглобинопатией. При этом заболевании в эритроцитах присутствует аномальный гемоглобин (HbM), который легко окисляется в Met-HbM. Последний, однако, не способен восстанавливаться метгемоглобинредуктазой (как это происходит с нормальным HbA в случае превращения его в Met-HbA) и поэтому постепенно накапливается в организме. Развиваются стойкий постоянный цианоз и явления гипоксии тканей.

**Талассемии.** Синтез отдельных цепей гемоглобина осуществляется независимо друг от друга, и лишь в дальнейшем происходит их соединение в молекулу гемоглобина. Талассемия развивается вследствие торможения синтеза одной из полипептидных цепей гемоглобина, поэтому у таких больных в эритроцитах содержатся наряду с HbA несвойственные человеку виды гемоглобинов, состоящие из 4  $\beta$ -цепей ( $\alpha$ -талассемия) или 4  $\alpha$ -цепей ( $\beta$ -талассемия). Одним из признаков заболевания является гемолитическая анемия. Талассемии распространены, главным образом, в странах Средиземного моря, но встречаются в Закавказье и Средней Азии.

## Энзимопатии

Наиболее распространенными эритроцитарными энзимопатиями являются: дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы и пируваткиназы.

**Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.** Недостаток этого фермента блокирует первый этап обмена глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном пути (ПФП), в результате чего уменьшается образование  $\text{НАДФН}+\text{H}^+$ , который необходим для восстановления окисленной формы глутатиона под действием глутатионредуктазы. Нормальное протекание ПФП и реакций регенерации глутатиона имеет особенно большое значение для эритроцитов. Мембраны этих клеток отличаются высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, которые легко подвергаются перекисному окислению. В норме восстановленный глутатион при участии глутатионпероксидазы способствует разрушению перекисных соединений в мембранах и тем самым спасает эритроцит от гибели. При недостаточной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы окисленный глутатион не способен восстанавливаться в полном объеме из-за нехватки  $\text{НАДФН}+\text{H}^+$ . В этих условиях некоторые лекарства, действуя как окислители, окисляют то небольшое количество  $\text{НАДФН}+\text{H}^+$ , которое способно образовываться в организме, и тем самым полностью блокируют регенерацию глутатиона. Дефицит восстановленного глутатиона, необходимого для стабилизации мембранных фосфолипидов, приводит к разрыву мембран эритроцитов вследствие перекисного окисления липидов и сопровождается развитием гемолитической желтухи.

Заболевание проявляется, в основном, в виде гемолитических кризов, вызванных действием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, аспирин, амидопирин, левомецетин, витамин К и др.), токсических соединений (анилин, нафталин), пыльцы растений, некоторых пищевых продуктов (бобовые, красная смородина, крыжовник), бактериальных и вирусных инфекций.

**Дефицит глутатионредуктазы.** В результате данного генетического дефекта уменьшается выработка восстановленного глутатиона. Это препятствует выполнению последним его метаболических функций, в частности, антиоксидантной и

защиты HS-групп ферментов. В результате устойчивость эритроцитов значительно понижается, и гемолиз наступает от воздействия факторов даже слабой интенсивности. Заболевание начинается в раннем возрасте и проявляется как гемолитическая анемия.

**Дефицит пируваткиназы.** При недостатке фермента гликолиза пируваткиназы, катализирующей превращение фосфоенолпирувата в пируват, нарушается процесс образования АТФ. Это приводит к сдвигам в транспорте катионов, главным образом, потере калия эритроцитами, что сопровождается уменьшением продолжительности их жизни. Болезнь чаще всего проявляется в первые годы жизни ребенка в виде гемолитических кризов, которые возникают или спонтанно, или провоцируются инфекционными заболеваниями. В отличие от больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эти кризы обычно не связаны с введением лекарственных препаратов. Заболевание постепенно прогрессирует и характеризуется появлением стойкой гемолитической желтухи.

### **Геморрагические состояния (диатезы) у детей**

Геморрагические диатезы – это группа наследственных и приобретенных заболеваний, характеризующихся склонностью организма к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, которые возникают спонтанно или после незначительной травмы. Механизм кровоточивости связан с патологией отдельных компонентов, участвующих в гемостазе, и может быть обусловлен одной из следующих причин: дефицитом плазменных факторов свертывания крови (коагулопатии), недостаточностью тромбоцитов (тромбоцитопатии), нарушением сосудистой стенки (ангиопатии), а также активацией противосвертывающей и фибринолитической систем.

В норме у новорождённого ребенка в крови значительно снижено содержание факторов, зависящих от витамина К (II, VII, IX, X). После рождения уровень перечисленных факторов продолжает уменьшаться, достигает своего минимума значений на 3-й день жизни ребенка, а затем постепенно нормализуется. Одновременно в период сниженной концентрации факторов свертывания крови у новорождённого компенсаторно падает активность естественных ингибиторов свертывания крови –

антитромбина II и антитромбина III, в результате чего в организме ребенка сохраняется определенное равновесие между факторами коагуляции и антикоагуляции. Однако это равновесие может быть легко нарушено у новорождённых под действием инфекции, асфиксии, дегидратации, гипотермии, ацидоза. Следует также иметь в виду, что у тромбоцитов новорожденных снижена адгезивно-агрегационная способность, а фибринолитическая активность крови в первые 12 часов жизни повышена, что может способствовать возникновению геморрагических проявлений.

### **Коагулопатии**

По причинам и биохимическим механизмам развития их разделяют на врожденные и приобретенные.

#### **Врожденные коагулопатии**

**Гемофилия** – это наиболее распространенный тип наследственных коагулопатий. Она обусловлена отсутствием определенных факторов свертывания крови, в связи с чем различают несколько видов гемофилий.

Гемофилия А связана с дефицитом фактора VIII, гемофилия В (болезнь Кристмаса) – фактора IX, гемофилия С – фактора XI (Розенталя), гемофилия D – фактора XII (Хагемана). Чаще всего встречается и тяжелее протекает гемофилия типов А и В. Гемофилией страдают только лица мужского пола, поскольку патологический ген, ответственный за развитие заболевания, локализуется в половой хромосоме X; у женщин действие мутантного гена X-хромосомы, полученной от отца, компенсируется полноценным геном X-хромосомы, полученной от матери.

Гемофилия может проявляться у детей сразу после рождения. Характерными симптомами в этот период являются кровотечения из пупка, остатка пуповины, на месте инъекций; наблюдаются подкожные кровоизлияния и массивные кефалогематомы. В более позднем возрасте на первый план выступают гемартрозы, заканчивающиеся тугоподвижностью суставов и атрофией мышц.

## **Приобретенные коагулопатии**

### **1. Геморрагическая болезнь новорожденных**

Возникновение данного заболевания имеет отношение к *физиологическому снижению* активности II, VII, IX и X факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. Если на этом фоне новорожденный получает недостаточное количество витамина К с молоком матери, то на 2-4 день жизни (что соответствует минимуму содержания указанных факторов в сыворотке крови) развивается геморрагическая болезнь новорожденных. Кровотечение начинается с пищеварительного тракта и характеризуется кровавой рвотой и кровавым стулом. Могут наблюдаться кровотечения из пуповины и носа, подкожные кровоизлияния. Заболевание хорошо лечится введением витамина К.

### **2. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром)**

Это состояние представляет собой патологический процесс, в результате которого образуются мелкие тромбы в капиллярах вследствие повышения свертывания крови. Поскольку интенсивно протекающая коагуляция потребляет большое количество факторов свертывания и тромбоцитов, то одновременно это сопровождается обильным кровотечением. Возникает парадоксальное явление, когда, с одной стороны, в кровеносном русле в значительной мере образуются тромбы, а с другой – у новорожденных не останавливается кровотечение, например, после инъекций.

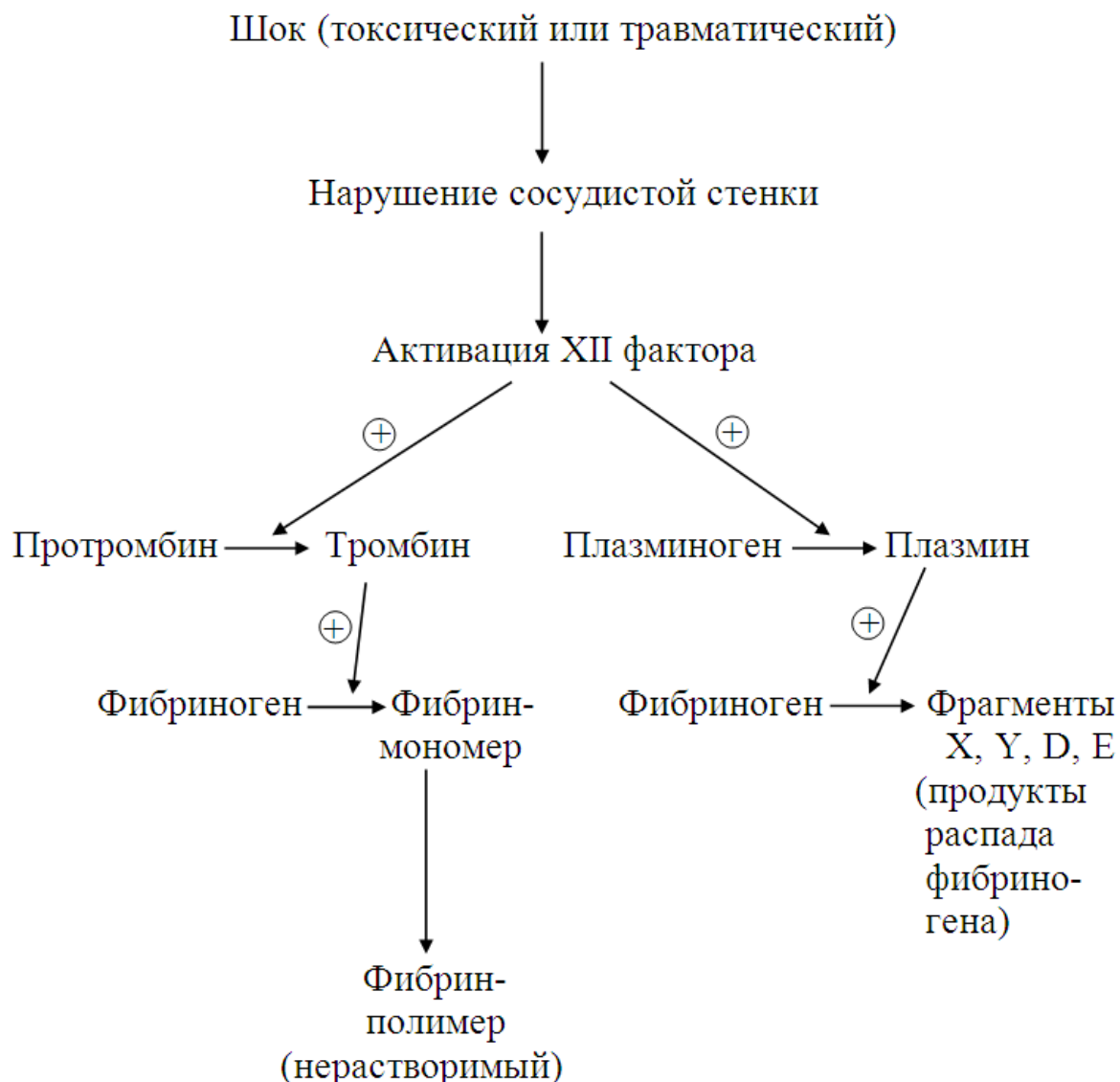
Причинами возникновения ДВС-синдрома являются инфекции (бактериальные и вирусные), гипоксия, ацидоз, гипотермия, вызывающие повреждения эндотелия. В результате нарушения состояния сосудистой стенки происходит **одновременно** активация как *свертывания* крови, так и *фибринолиза*, причем оба этих процесса опосредованы фактором XII (рис. 1).

Как следствие такой одновременной активации образуется **тромбин** (компонент свертывающей системы крови) и **плазмин** (фибринолизин – компонент фибринолитической системы); каждый из них действует на фибриноген, но при этом



получаются разные продукты. С одной стороны, мономер фибрина вступает в реакцию полимеризации, образуя нерастворимый фибрин-полимер; с другой – из фибриногена нарабатываются продукты его распада (фрагменты X, Y, D, E), которые обладают сильными антикоагуляционными свойствами.

Возникающие микротромбы блокируют (закупоривают) микроциркуляторное русло и вызывают дистрофические изменения и некроз во многих органах.



Условные обозначения: ⊕ – активация превращения

**Рисунок 1. – Схема патогенеза ДВС-синдрома**

## Глава 14

# ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ

Вода – важнейшая составная часть живого организма. Общее содержание воды у ребенка грудного возраста – 70-75%, а взрослого – 60-65% массы тела. Большая часть воды (40-45% массы тела) находится внутри клеток, внеклеточная жидкость (25%) представлена межтканевой жидкостью и лимфой (20%) и плазмой (5%). Общее количество воды и ее распределение по компартментам зависит от возраста.

Обмен жидкости в организме детей, особенно раннего возраста, проходит с большой интенсивностью и напряженностью. Потребность в воде тем выше, чем меньше возраст ребенка. Так, у новорожденного она составляет 150-200 мл/кг в сутки, у грудного ребенка – 100-150, в 2 года – 90-95, в 5 лет – 60, в 13 лет – 40 мл/кг массы в сутки.

Потребность в воде у детей удовлетворяется за счет питья жидкости и частично плотной пищи. Всасывание воды из желудочно-кишечного тракта и проникновение ее в кровь происходит очень быстро, интенсивно идет обмен воды между кровью и тканями. Распределение воды среди различных отделов организма зависит от концентрации осмотически активных воды в организме являются кожа с подкожножировой клетчаткой, печень и мышцы. Из общего количества принятой ребенком жидкости в организме задерживается только около 1%, остальная часть ее после участия в обменных процессах выводится из организма. Большое количество принятой и абсорбированной жидкости периодически возвращается в кишечник с пищеварительными соками, участвует в процессе пищеварения и опять всасывается. Таким образом, принятая за сутки жидкость 3-5 раз циркулирует между кишечником и сосудистой системой.

*Водно-электролитный обмен у детей чрезвычайно лабилен.* У них очень легко возникают состояния как гипер-, так и дегидратации. При этом одновременно может изменяться и осмолярность жидкостей, что клинически проявляется различными синдромами. В физиологических условиях при окислении 100 г жира образуется более 100 мл воды,

100 г белка – около 40 мл воды, 100 г углеводов – 55 мл воды. Допустимо образование воды в организме ребенка в количестве 12 мл/кг массы тела. Повышение катаболизма и энергетического обмена ведет к резкому увеличению образуемой эндогенной воды. Однако эндогенной воды у человека недостаточно для обеспечения водной среды метаболических процессов, особенно выведения в растворенном виде продуктов метаболизма. Важно помнить, что вода входит в состав различных органических систем, например, каждый грамм гликогена содержит 1,5 мл воды, а каждый грамм белка – 3 мл воды.

*Вода и электролиты выводятся из организма тремя основными путями:* с мочой, с калом, путем испарения через легкие и кожу (*perspiratio insensibilis*). Потери жидкости через кожу и легкие вместе с частью мочи, необходимой для выведения растворенных в ней веществ, составляют обязательные потери. Они представляют собой минимальный объем жидкости, который должен потреблять человек для поддержания водного баланса.

У маленьких детей выведение воды путем *perspiratio insensibilis* составляет до 50-75% от общей величины. Интенсивность экстраренальной потери воды у детей в 2 раза выше, чем у взрослых, и составляет в среднем 1 мл/кг массы тела в час, у взрослых – 0,45 мл/кг в час. Общие потери воды путем перспирации у взрослых составляют 14 мл/кг в сутки, у детей – до 45 мл/кг (15 мл/кг через легкие, 30 мл/кг через кожу). Через кишечник ребенок теряет 40-80 мл, через почки – 90-100 мл воды на 1 кг массы тела. Это объясняется относительной незрелостью почек и относительно большой поверхностью тела. Потери за счет испарения регулируются факторами, в целом не зависящими от содержания воды в организме. Эти потери жидкости пропорциональны площади поверхности тела и зависят от температуры как тела, так и окружающей среды, частоты дыхания и парциального давления водяных паров в воздухе. Потоотделение незначительно при температуре окружающего воздуха 26,5-29,5°C, начиная с 30,5°C оно возрастает на 30 мл/100 ккал с каждым градусом, однако эти расчеты неприемлемы у недоношенных детей, которым необходима более высокая температура окружающей среды. Потоотделение частично контролируется вегетативной нервной системой. Оно

может быть снижено при тепловых стрессах, тяжелых дефицитах жидкостей организма или увеличении концентрации электролитов.

*Как первичная, так и вторичная гипервентиляция, связанная с метаболическим ацидозом,* в значительной степени увеличивает легочную отдачу воды. Так как выдыхаемый воздух насыщен водяными парами, то в случае, если минутный объем дыхания увеличится в 5-6 раз по сравнению с нормальным, суточная потеря воды легкими у грудного ребенка может превысить 100 мл/кг. При первичной гипервентиляции может возникнуть респираторный алкалоз. Поскольку в подобном случае процессы компенсации ведут к уменьшению содержания бикарбонатов и гиперхлоремии, то характер изменений водно-солевого обмена у больного с гипервентиляцией может быть ошибочно принят за ацидотическое состояние. В сомнительных случаях необходимо определить значение рН, которое при первичной гипервентиляции в связи с усиленной отдачей  $\text{CO}_2$  повышено.

Потери воды и солей с калом всегда надо учитывать, так как организм секретит большое количество воды и электролитов с пищеварительными соками. Очень важен кругооборот жидкости между плазмой крови и кишечным трактом. У взрослого человека из плазмы в верхние отделы пищеварительного тракта за сутки выделяется 8 л солесодержащих жидкостей: слюны, желудочного сока, желчи, панкреатического и кишечного сока. Эти жидкости всасываются в нижних отделах кишечника, не более 100 г в день выделяется с фекалиями. У здорового ребенка в кале содержится 75-85% воды – такое же количество, как и у взрослого. В среднем у ребенка в возрасте 2-3 мес образуется в сутки 6-30 г кала, в возрасте 6-12 месяцев – 10-40 г, в возрасте 1-5 лет – 15-75 г, в возрасте 6-15 лет – 70-120 г (у взрослого – 100-250 г). При желудочно-кишечных нарушениях количество каловых масс и жидкости может значительно возрастать.

Еще большее количество жидкости циркулирует и движется через почки: ежедневно только 1-1,5 л гломерулярного фильтрата преобразуется в конечную (**вторичную**) мочу, остальная часть реабсорбируется в канальцах.

Экскреция воды регулируется изменением скорости образования мочи. Снижение осмолярности плазмы указывает на чрезмерное насыщение водой, это корректируется с помощью экскреции большого объема разведенной мочи, имеющей меньшую осмолярность, чем плазма. Наоборот, когда осмолярность плазмы выше нормы, объем выделяемой мочи уменьшается, а ее осмолярность увеличивается по сравнению с осмолярностью плазмы. Вместе с тем объем мочи может быть уменьшен до количества, необходимого для растворения выводимых веществ, и поэтому зависит от рациона. Если вода не поступает в организм, то в лучшем случае в почках образуется минимальное количество максимально концентрированной мочи. У детей старше 2 месяцев максимальная концентрация мочи составляет 1400 мосм/л, а в возрасте менее 2 месяцев она достигает 700 мосм/л. На диурез влияют скорость клубочковой фильтрации, состояние эпителия почечных канальцев, концентрация в плазме надпочечниковых стероидов. Выведение мочи у грудных детей относительно массы тела больше, чем у взрослых. На выведение одного и того же количества мочевины, мочевой кислоты, креатинина, ионов затрачивается в 2-3 раза больше воды, чем у взрослых. Суточный диурез у детей старше года можно приблизительно рассчитать по формуле:

$$600 + 100 (n-1),$$

где  $n$  – возраст в годах.

Соответственно суточная потребность детей в воде больше, чем у взрослых (таблица 10). При прекращении поступления жидкости новорожденный потерял бы полностью весь объем внеклеточной жидкости в течение 3 суток, а взрослый – в течение 7 суток. У новорожденных и грудных детей не развито чувство жажды, этим объясняется их склонность к дегидратации.

Система регуляции водного баланса обеспечивает два основных гомеостатических процесса: во-первых, поддержание постоянства общего объема жидкости в организме и, во-вторых, оптимальное распределение воды между водными пространствами и секторами организма. К числу факторов поддержания водного гомеостаза относятся осмотическое и онкотическое давление жидкостей водных пространств, гидростатическое и гидродинамическое давление крови,

проницаемость гистогематических барьеров и других мембран, активный транспорт электролитов и не электролитов, нейроэндокринные механизмы регуляции деятельности почек и других органов выделения, а также питьевое поведение и жажда.

Таблица 10. – Потребность детей в жидкости

Возраст	Масса тела, кг	Ежедневная потребность в жидкости, мл	Ежедневная потребность в жидкости, мл/кг
3 дня	3,0	250-300	80-100
10 дней	3,2	400-500	130-150
6 месяцев	8,0	950-1 000	130-150
1 год	10,5	1150-1300	120-140
2 года	14,0	1400-1500	115-125
5 лет	20,0	1800-2000	90-100
10 лет	30,5	2000-2500	70-85
14 лет	46,0	2200-2700	50-60

Концентрация натрия в плазме (*осмотическое давление*) регулируется системой антидиуретического гормона, находящегося под контролем гипоталамических осморецепторов. Система обратной связи приводится в движение при изменении концентрации натрия, даже если отклонение от нормы невелико. Тот же стимул возбуждает гипоталамический центр жажды. Поэтому при гипернатриемии повышается потребление воды и понижается диурез; напротив, при гипонатриемии диурез повышается, ощущение жажды уменьшается и снижается потребление жидкости. Эти корректирующие процессы продолжаются до тех пор, пока не установится физиологическая концентрация натрия, о чем рецепторы получают информацию.

*Осморегуляция.* Увеличение мочеобразования при избыточном поступлении воды у новорожденных осуществляется клубочковым аппаратом почек. В раннем возрасте мочеобразование возрастает соответственно изменению скорости клубочковой фильтрации. В раннем постнатальном онтогенезе значительную роль в регуляции водно-солевого гомеостаза играют эфферентные нервы почек. У новорожденных эфферентные нервы оказывают на почки трофическое влияние,

денервация влечет за собой атрофию почки, особенно мозгового вещества.

В первые месяцы после рождения нервная система регулирует величину мочеобразования, симпатические вазомоторные волокна влияют на скорость клубочковой фильтрации. Действие вазопрессина на выведение воды и натрия в онтогенезе формируются не одновременно, влияние на выведение натрия появляется позже, а это снижает эффективность осморегуляции в первые месяцы после рождения.

Новорожденные значительно медленнее, чем взрослые, выводят калий при его избытке. Это обусловлено низкой секрецией калия в дистальных канальцах. Когда рефлекторное усиление выведения калия еще только появляется, оно не имеет специфического характера: усиленно выводятся ионы не только калия, но и натрия. Прием небольших доз калия детьми 10 лет сопровождается усилением выведения не только калия, но и натрия. Избирательное и эффективное выведение избытка только калия развивается лишь у подростков. У новорожденных значительно медленнее выводятся избытки ионов кальция и магния, чем у взрослых.

*Регуляция объема жидкости (волюморегуляция).* Уменьшение количества крови, притекающей к сердцу (гиповолемия), вызывает снижение диуреза и уменьшение экскреции натрия. Увеличение объема крови (гиперволемия) приводит к противоположной реакции. Раздражение волюморцепторов правого предсердия снижает секрецию ренина и через посредство альдостерона усиливает экскрецию натрия. Раздражение рецепторов левого предсердия через супраоптическое и паравентрикулярные ядра гипоталамуса уменьшает секрецию вазопрессина. У новорожденных волюморегулирующий рефлекс, вероятно, отсутствует (опыты на животных). Способность выводить из организма избыток воды и натрия в раннем возрасте выражена слабее, чем у взрослых. Отсутствие волюморегулирующего рефлекса у маленьких детей связано с особенностями состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Уже у 5 мес. плода почки содержат ренин. Ко времени рождения концентрация ренина в плазме крови в 30 раз выше, чем у взрослых. Этим определяются

высокий уровень реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона. Гиперволемиа в раннем возрасте не снижает секрецию ренина и альдостерона. Возможно, слабость реакции почек на гиперволемию связана также с низкой секрецией натрийуретического фактора.

*Регуляция кислотно-щелочного равновесия.* У новорожденных и грудных детей относительно низка концентрация бикарбонатов во внеклеточной жидкости. Почки детей не способны к достаточно эффективной реабсорбции бикарбонатов. Аммиак и, особенно, ионы водорода секретируются эпителием канальцев медленнее и в меньшем количестве, чем у взрослых. Таким образом, эффективность почек в регуляции кислотно-щелочного равновесия невысока. Это следует учитывать при питании детей коровьим молоком, приводящем к образованию кислых продуктов.

Для *гомеостаза электролитов* необходимо взаимодействие нескольких процессов: поступление их в организм, перераспределение и депонирование в клетках и их микроокружении, выделение из организма. Поступление электролитов в организм зависит от состава и свойств пищевых продуктов и воды, особенностей их всасывания в желудочно-кишечном тракте и состояния энтерального барьера. Однако, несмотря на широкие колебания количества и состава поступающих пищевых веществ и воды, водно-солевой баланс в здоровом организме неуклонно поддерживается за счет изменений экскреции с помощью органов выделения. Основную роль в этом гомеостатическом регулировании выполняют почки. То есть постоянство осмотической концентрации, ионного состава и объема жидкостей внутренней среды обеспечивается осморегулирующими, ионорегулирующими и волюморегулирующими рефлекторными механизмами. Особенно интенсивные возрастные изменения этих механизмов происходят в течение 1-го года жизни.

Минеральные соли, растворенные в воде, создают основу внутренней среды организма, поддерживая осмотическое давление и рН жидкостей, относительное постоянство которых играет важную роль в нормальном течении всех важнейших биологических процессов. У детей 1-го года жизни минимальная



потребность в электролитах следующая: натрий – 3,5-5,0 ммоль; калий – 7,0-10,0; хлор – 6,0-8,0; кальций – 2,0-3,0; фосфор – 1,3-1,7 ммоль/день.

*Натрий* является основным катионом **внечклеточной** жидкости, в которой также относительно много хлора и бикарбонатов. *Калий, магний и органические фосфаты* – основные ионы **внутриклеточной** жидкости. Между внутриклеточной и внечклеточной жидкостями поддерживается ионная асимметрия.

Существенных различий в ионном составе интерстициальной жидкости и плазмы крови в зависимости от возраста не выявлено. *Среднее содержание натрия в сыворотке крови здоровых грудных детей –  $140 \pm 0,5$  ммоль/л, калия –  $4,92 \pm 0,01$  ммоль/л.*

Натрий поддерживает осмотическое давление интерстициальной жидкости и плазмы, чем обеспечивается относительное постоянство их объема. *В норме осмотическое давление плазмы составляет 300-330 мосмоль/л.* Регуляция объемов межклеточной жидкости и плазмы крови осуществляется с помощью антинатрийурического и антидиуретического рефлексов, в которых участвуют волюмо- и осморецепторы, релизинг-факторы гипоталамуса, гормоны задней доли гипофиза (вазопрессин), коры надпочечников (минералокортикоиды), усиливающие реабсорбцию натрия и воды в дистальных и прямых почечных канальцах.

*Калий* обеспечивает нормальное осмотическое давление внутри клеток, в результате чего сохраняется постоянство внутриклеточного пространства, он повышает возбудимость клеток нервно-мышечной системы, способствует синтезу гликогена и белков.

Натрий и калий играют важную роль в обеспечении *кислотно-щелочного состояния*. Нормальный показатель рН крови колеблется в очень небольших пределах (7,37-7,44). Величины его ниже 6,8 и выше 7,8 несовместимы с жизнью. Постоянство концентрации водородных ионов поддерживается буферными системами: *бикарбонатной, фосфатной, белковой*. Наиболее важной является бикарбонатная система крови, включающая угольную кислоту ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) и ее соли – бикарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) или бикарбонат калия ( $\text{KHCO}_3$ ).

Основной источник натрия и хлора для организма ребенка старшего возраста – поваренная соль, добавляемая к пище. Все пищевые продукты содержат относительно небольшие количества микроэлементов. Источником калия служит преимущественно растительная пища, в которой его гораздо больше, чем в продуктах животного происхождения. При искусственном вскармливании смесями на основе коровьего молока ребенок получает относительно больше электролитов и белка, чем при грудном вскармливании. Поэтому, учитывая незрелость экскреторной функции почек у детей 1-го года жизни, при искусственном вскармливании он должен получать достаточное количество жидкости.

*Кальций* имеет очень важное значение для растущего организма. До 98% его сосредоточено в костях, где он связан с фосфатами и карбонатами, более 2% – растворено в плазме и межклеточной жидкости. В плазме крови содержится 2,5-2,8 ммоль/л кальция в трех фракциях: 1) ионизированный, 2) в соединении с белками и другими коллоидами и 3) в комплексных соединениях. Почти половина кальция в плазме крови связана с белками, другая часть представляет собой ионизированный кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ), который более активен, поддается ультрафильтрации и свободно проходит через стенки капилляров. Важнейшие функции кальция в организме – поддержание нервно-мышечной возбудимости, тонизирование симпатического отдела вегетативной нервной системы, уплотнение пограничных зон клеток, участие в свертывании крови, построении костной ткани.

Основной источник кальция – пища. Всасывание его активируется метаболитами витамина D: 25-оксихолекальциферолом и особенно 1,25-диоксихолекальциферолом, стимулирующими синтез кальций-связывающего белка. В регуляции равновесия кальция в плазме и костной ткани участвует также гормон паращитовидных желез. Из организма кальций выводится преимущественно кишечником. Потребность в кальции зависит от возраста.

*Фосфор* играет исключительно большую биологическую роль для растущего организма. Около 70% его сосредоточено в костной ткани, он входит в состав межклеточной жидкости и активных биохимических соединений каждой клетки организма.

В сыворотке крови ребенка 1-го года жизни содержится 1,29-2,26 ммоль/л неорганического фосфора, детей 1-14 лет – 0,62-1,62 ммоль/л. Органические соединения фосфора – АТФ, АДФ – составляют основу энергетического обмена. Фосфор необходим для фосфорилирования углеводов и жиров, а также для формирования кости. Неорганические фосфорсодержащие соединения участвуют в процессах, направленных на поддержание кислотно-щелочного состояния. Источником фосфора является пища, преимущественно животного происхождения.

*Сера*, входящая в состав аминокислот метионина и цистеина, принимает участие в синтезе белков. Поступает в организм в виде неорганических сульфатов и с белками пищи, в состав которых она входит вместе с серосодержащими аминокислотами.

*Железо* – важнейший из элементов, необходимых для синтеза гемоглобина и ряда тканевых ферментов. Для нормального гемопоэза и развития ребенка важное значение имеют такие микроэлементы, как *медь, цинк, кобальт, марганец, молибден* и др.

Содержание железа и микроэлементов в грудном и коровьем молоке недостаточно. Ребенок рождается с некоторым запасом железа, которое накапливается в печени и других органах в фетальный период. Особенно активное поступление железа, меди и других микроэлементов в организм плода происходит в последние месяцы беременности. У доношенного новорожденного запасы железа равны 260-300 мг, у недоношенных – значительно меньше, в связи с чем они в большей степени предрасположены к железодефицитной анемии. Уровень железосвязывающих белков трансферрина и ферритина в крови детей в первые 2-3 месяца жизни заметно снижается. Это обусловлено незначительным поступлением железа с молоком, истощением его запасов и недостаточным синтезом ферритина и трансферрина. Дефицит микроэлементов особенно быстро нарастает при заболеваниях ребенка.

*Медь* играет важную роль в синтезе гемоглобина и созревании эритроцитов. Она связана с белком церулоплазмином, который способствует переходу двухвалентного железа в

трехвалентное и образованию трансферрина. Дефицит меди снижает активность церулоплазмينا и у детей грудного возраста ведет к развитию анемии.

*Цинк* необходим ребенку для нормального роста и развития. Он входит в состав более чем 300 ферментов всех 6 классов и множества цинк-фингерных белков, среди которых факторы транскрипции. Потребность в цинке у детей 1-го года жизни – 3-5 мг в сутки. В молоке содержится мало цинка – до 0,65 мг/л, значительно больше в молозиве – до 20 мг/л. Дефициту цинка способствуют хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, протекающие с синдромом нарушенного всасывания. Недостаток цинка в организме ведет к нарушению иммунитета, гормональной функции организма и задержке роста.

### **Особенности обмена электролитов у детей**

Своеобразие обмена электролитов в детском возрасте состоит в том, что их поступление в организм и выведение не сбалансированы между собой, как это имеет место у взрослых. Растущие ткани и формирующийся скелет ребенка интенсивно поглощают минеральные вещества. При этом ионный состав плазмы крови и внеклеточной жидкости остается постоянным почти во все возрастные периоды, за исключением периодов новорожденности и раннего детства.

Содержание важнейших минеральных компонентов в крови у детей представлено в приложении.

Концентрация натрия в плазме **крови** новорожденного такая же, как в плазме матери, и составляет в среднем 142 ммоль/л. Важнейшей особенностью обмена натрия у новорожденных и детей раннего возраста является значительный размах колебаний концентрации этого иона в крови со стабилизацией его уровня у детей старше 3 лет.

Содержание калия в сыворотке **крови** повышено в период новорожденности до 5,4-6 ммоль/л и с возрастом постепенно снижается. Одним из главных факторов, обуславливающих более высокий уровень калия в сыворотке у новорожденных, является низкая величина гломерулярной фильтрации этого иона.

У детей первого года жизни в **моче** содержание калия превышает концентрацию натрия. Величины почечной экскреции

натрия и калия уравниваются примерно к 2-3 годам. В более позднем возрасте экскреция натрия превышает выведение калия.

Содержание в сыворотке крови хлора, кальция, магния мало изменяется с возрастом ребенка. Однако у новорожденных наблюдается гипокальциемия, обусловленная транзиторным гипопаратиреозом. На 3-4 день жизни происходит восстановление нормальной концентрации кальция, что свидетельствует об активном включении гормональной регуляции обмена этого иона. Содержание неорганического фосфата в крови в первые 2 суток после рождения у большинства новорожденных повышено и остается таковым на протяжении первого года жизни, после чего снижается до уровня, характерного для взрослых.

### **Особенности кислотно-щелочного равновесия в детском возрасте**

**Количество углекислоты**, образующейся в течение суток у новорожденных на килограмм массы тела больше, чем у взрослых. Однако у новорожденных и детей раннего возраста отмечается более низкое **парциальное давление  $CO_2$**  в крови по сравнению со взрослыми, что объясняется большей частотой дыхания.

У детей раннего возраста имеется **склонность к ацидозу**, которая особенно выражена в период новорожденности. Данное обстоятельство связано с рядом особенностей метаболизма этой возрастной группы. Во-первых, вследствие высокой напряженности обмена веществ у грудных детей нарабатывается большое количество органических кислот, содержание в тканях ионов водорода в расчете на единицу массы тела в 2-3 раза превышает таковое у взрослых. Во-вторых, структурно и функционально незрелая почечная ткань обладает ограниченной способностью к выведению ионов водорода и кислых продуктов почками. В-третьих, концентрация бикарбонатов (компонентов важнейшей буферной системы организма) во внеклеточной жидкости довольно низкая, что связано с недостаточной реабсорбцией этих анионов в почках новорожденных. В-четвертых, после рождения происходит снижение буферной емкости гемоглобиновой системы крови. Этот показатель

достигает уровня взрослых только к пубертатному периоду. При анемиях буферная емкость крови уменьшается особенно значительно, так как у детей буферная система гемоглобина-оксигемоглобина играет такую же важную роль, как и бикарбонатная.

У здоровых новорожденных значения рН крови в первые часы и сутки ниже, чем у старших детей, и колеблются в диапазоне 7,29-7,38. На третьи сутки этот ацидоз новорожденных исчезает. Тяжелый ацидоз наблюдается у детей, родившихся с синдромом дыхательных расстройств. Опасность для жизни новорожденного возникает в том случае, если рН крови падает ниже 7,0. Ацидоз оказывает очень неблагоприятное воздействие на жизненные функции, так как тормозит ферментативные процессы и может быть главной причиной сердечной недостаточности и смерти.

Несмотря на общую склонность детей к ацидозу их организм во все возрастные периоды поддерживает равновесие кислот и оснований. Однако кислотно-щелочной баланс легко может нарушаться при заболеваниях органов дыхания, анемии, лихорадочных состояниях, болезнях печени, поносах различного генеза, гипогликемии, чрезмерных физических нагрузках.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия у детей становится более устойчивой только после первого года жизни.

## Глава 15

# БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### Общие закономерности развития нервной системы у детей

Организм человека развивается как сложная система, в которой отдельные ее элементы (клетки, органы и системы органов) находятся в полном функциональном единстве. Ведущая роль в создании этого единства принадлежит центральной нервной системе.

Специфической чертой человека является медленное развитие ЦНС. В процессе созревания мозга происходит совершенствование его структуры, функций, метаболизма, и лишь на определенном этапе онтогенеза головной мозг начинает осуществлять функцию регуляции и координации всех процессов жизнедеятельности организма, его взаимоотношения с внешней средой.

На протяжении всего периода развития нервной системы четко прослеживается **гетерохронность (неравномерность и неодновременность) созревания различных отделов головного мозга, постепенное совершенствование его функций**. Это свойство развивающегося мозга подразумевает существование некоторых характерных особенностей, присущих детскому организму.

1. **Наличие стадии усиленного роста мозга.** Она захватывает у плода последний триместр беременности и продолжается у ребенка первые 18 месяцев внеутробного существования. К моменту рождения в головном мозге имеется  $\frac{2}{3}$  клеток от общего их количества в зрелом мозге;  $\frac{1}{3}$  дифференцируется в течение первого года жизни. Масса мозга доношенного новорожденного составляет всего 400 г, к концу первого года после рождения головной мозг достигает массы 1 кг (что составляет 80% от массы мозга взрослого), а к 2 годам – примерно 1,3 кг.

В период усиленного роста мозга происходит увеличение размеров и числа нейронов, развитие аксонов и дендритов, активное размножение глиальных клеток. Однако для мозга новорожденного характерна структурная незрелость коры.

Клетки коркового слоя располагаются довольно плотно, имеют относительно небольшие размеры и неопределенную форму со слабо выраженными отростками.

Скорость увеличения массы коры мозга наиболее высокая в 1-й год жизни. Увеличение массы мозга в течение 1,5 лет после рождения связано также с активно протекающими в этот период процессами миелинизации. Высокой степени зрелости ЦНС детей достигает уже в 9-10 лет, однако процесс морфофункционального созревания головного мозга продолжается до 16-20 лет.

## **2. Существование критических периодов развития различных отделов мозга.**

Для каждого отдела ЦНС выявлены критические периоды морфофункциональной и биохимической дифференцировки клеток мозга. В такие периоды активно дифференцирующиеся **клетки нервной системы наиболее чувствительны к неблагоприятным внешним воздействиям.** Любые метаболические нарушения, вызванные токсическими факторами или нарушением обеспечения ребенка нутриентами в критические периоды развития клеток мозга, влияют на биохимический состав этого органа, приводят к нарушению формирования структурных элементов, препятствуют образованию синапсов и сложного комплекса межнейронных связей, свойственных нормальному мозгу. В коре головного мозга критический период продолжается весь первый год после рождения.

## **3. Характерная динамика морфофункциональной и биохимической дифференцировки мозга.**

Морфофункциональная и биохимическая дифференцировка мозговых структур осуществляется в так называемом каудо-ростральном направлении, то есть начиная от спинного и продолговатого мозга и заканчивая корой больших полушарий и мозжечка. Это значит, что клетки нижних отделов мозга биохимически дифференцируются раньше, чем клетки высших отделов; становление «взрослого» типа метаболизма прежде всего завершается в стволовых структурах и позднее – в коре больших полушарий и мозжечке. Порядок биохимической дифференцировки отражает последовательность функционального созревания клеток и отделов мозга и имеет



свой биологический смысл. Суть его заключается в том, что такое отсутствие одновременного биохимического созревания нейронов и отдельных структур мозга дает возможность различным системам организма функционировать в соответствии с их значимостью на каждом этапе развития.

#### **4. Наличие процесса миелинизации нервной системы, без которого невозможно ее нормальное функционирование.**

Миелинизация – один из завершающих этапов созревания нервной ткани. Миелин является изоляционным материалом, обеспечивающим физиологическое функционирование сложной сети нейронов, аксонов и дендритов. В процессе образования миелина плазматические мембраны клеток олигодендроглии обволакивает аксон, поэтому в период, предшествующий миелинизации, отмечается повышение количества клеток глии и ее ферментативной активности. На данной стадии скорость роста и развития нейронов тормозится, размеры и масса мозга остаются относительно постоянными, появляется электрическая активность коры.

Процесс миелинизации начинается у плода примерно с 6-го месяца жизни и в целом завершается к 3-му году после рождения, однако медленно продолжается до 20 лет.

#### **5. Тесная связь и совпадение по времени структурных, функциональных и биохимических изменений в мозге.**

Для периода роста и развития нервной системы характерно разнообразие происходящих в это время метаболических событий, составляющих основу морфофункционального и биохимического единства мозга. Метаболические особенности нервной системы в процессе онтогенеза определяют развитие структуры и функций отдельных образований мозга.

#### **Особенности метаболизма ткани мозга в детском возрасте**

По мере развития мозга **меняется интенсивность функционирования отдельных путей метаболизма**, что связано с изменением их роли в процессе жизнедеятельности клетки в определенные периоды созревания мозговых структур.

Синтез белков, нуклеиновых кислот и липидов идет наиболее интенсивно в период ускоренного роста и развития

мозга. В это же время наблюдается максимальная потребность нервной ткани в энергии.

Концентрация **ДНК** в клетках головного мозга наиболее высокая на первом году жизни ребенка. В ходе онтогенеза в нервной ткани изменяется содержание **гистонов**, которые выполняют не только структурную, но и регуляторную функцию. Обладая положительным зарядом, гистоны способны прочно связываться с отрицательно заряженной молекулой ДНК и тормозить тем самым ее транскрипцию, то есть блокировать передачу генетической информации от ДНК к РНК. Содержание гистонов в мозге более низкое на ранних стадиях развития, что способствует реализации генетической информации. Однако концентрация этих белков закономерно увеличивается по мере замедления роста и деления клеток головного мозга.

Периоды внутриутробного и раннего постнатального развития характеризуются интенсивно протекающим биосинтезом **белка**, его накоплением в нервной ткани и использованием для *формирования структурных компонентов клеток мозга*. На ранних стадиях онтогенеза белок составляет около половины сухой массы ткани мозга. С началом миелинизации и по мере ее осуществления происходит накопление липидов в ткани мозга, поэтому относительное количество белка в этом органе значительно уменьшается. По завершении формирования структур нервной системы постоянно синтезируются белки, необходимые для *поддержания структурных элементов*, а также *удовлетворения энергетических и специфических потребностей нервных клеток*.

Концентрация **аминокислот** в мозге новорожденного значительно выше, чем у взрослых, что соответствует высокому уровню потребности мозга в аминокислотах для обеспечения активного процесса биосинтеза белка. Однако в незрелом мозге ребенка, по сравнению с взрослым организмом, значительно меньше содержится глутамина, глутаминовой кислоты и ГАМК. Эти соединения оказывают влияние на функциональное состояние ЦНС (глутаминовая кислота и глутамин могут являться предшественниками *ГАМК – тормозного медиатора мозга*), поэтому их низкое содержание в мозге у детей раннего возраста является одной из причин, способствующих

генерализации нервного возбуждения в коре. По мере созревания мозга происходит увеличение количества этих веществ в нервной ткани, что позволяет осуществлять более эффективную регуляцию функциональной активности различных отделов ЦНС и способствует специализации отдельных участков коры.

Процесс развития мозга сопровождается закономерным **изменением соотношения анаэробного и аэробного путей получения энергии**. На ранних стадиях онтогенеза основное количество АТФ мозг получает за счет анаэробного гликолиза. После рождения, в связи с переходом к существованию в среде, богатой кислородом, в энергообеспечении мозга доминирующая роль постепенно переходит к аэробным процессам. Мозг плода поглощает незначительное количество кислорода, но оно резко возрастает на 2-6-м месяце жизни ребенка и становится в 1,5 раза выше, чем у взрослых. В связи с преобладанием анаэробных процессов над аэробными в организме новорожденных их мозг обладает относительной устойчивостью к гипоксии.

Регуляция дыхательной активности незрелого и взрослого мозга отличается. Так, тироксин стимулирует дыхание развивающегося мозга, но не влияет на этот процесс в созревшем органе.

В развивающемся мозге **пентозофосфатный путь (ПФП)** протекает достаточно активно, что позволяет нарабатывать значительные количества восстановленного НАДФ (**НАДФН<sub>2</sub>**) для обеспечения высокой скорости биосинтетических реакций. Во взрослом мозге интенсивность ПФП снижается.

В головном мозге сосредоточено значительное количество **липидов**. У новорожденных содержание этих веществ в белом и сером веществе мозга приблизительно одинаковое, ведущей фракцией является фосфатидилэтаноламин. С возрастом в белом веществе общее количество липидов нарастает и почти в 4 раза превышает их содержание в сером веществе. Это увеличение липидов в белом веществе связано с процессом миелинизации и происходит за счет фракций *фосфолипидов, цереброзидов и свободного холестерина*, которые являются основными компонентами миелина. В сером веществе количество общих липидов повышается незначительно, в основном за счет свободного холестерина и фосфатидилхолина. В стадии роста

аксонов и дендритов в мозге увеличивается содержание ганглиозидов.

Во время миелинизации концентрация липидов в мозге в среднем увеличивается в 2-3 раза.

С химической точки зрения миелин представляет собой белково-липидный комплекс. Белковые соединения (нейрокератин) появляются раньше, чем липидные компоненты миелина. В синтезе белков миелина большое значение имеет аминокислота тирозин. Нарушение образования тирозина при фенилкетонурии может быть одной из существенных причин нарушения миелинизации.

Из липидных компонентов в состав миелина входят фосфолипиды (главным образом, *сфингомиелин, а также инозитфосфатиды и плазмалогены*), холестерин и гликолипиды (в основном, *цереброзиды, а также сульфатиды*). Инозитфосфатиды первыми из липидов окружают аксоны в виде оболочки, затем в процессе миелинизации химическое строение этой оболочки усложняется. В ней появляются сфингомиелин, цереброзиды, плазмалогены, холестерин, сульфатиды, причем сфингомиелин составляет половину всего количества липидов миелина мозга.

Процесс миелинизации может нарушаться при недостаточном образовании или дефиците поступления в организм отдельных липидных компонентов миелина, что тормозит созревание головного мозга ребенка. Тяжелая гипоксия ведет к стойкому изменению липидного состава мозга; недостаточность функции щитовидной железы (гипотиреоз) сопровождается угнетением синтеза фосфолипидов нервной ткани; недостаток поступления с пищей эссенциальных жирных кислот в этот период также лимитирует синтез липидов и вызывает поражение ЦНС.

## Глава 16

# БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительная ткань отличается от любого другого типа ткани избытком внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс состоит из основного вещества (протеогликаны), механически усиленного волокнами трех типов: 1. коллагеновых волокон (состоящих главным образом из коллагена I типа), 2. гибких волокон (состоящих в основном из эластина и фибриллин) и 3. сетчатых (или ретикулярных) волокон (коллаген III типа). В синтезе этих компонентов соединительной ткани принимают участие магний-зависимые ферменты.

Наиболее широко в соединительной ткани представлены белки, относящиеся к семейству коллагенов. Коллагены составляют 25-33% от общего количества белков организма взрослого человека, или 6% от общей массы тела. Они обеспечивают внеклеточный каркас у всех многоклеточных организмов и присутствуют практически в любой ткани животного происхождения. В настоящее время известны около 20 типов коллагена, различающихся как по первичной структуре и пространственной организации, так и по биологической роли. Уникальные свойства коллагенов обусловлены особенностями их молекулярного строения, а также способностью их участия в формировании сложных надмолекулярных пространственных структур. Различают два основных типа цепей коллагена:  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ , а также четыре разновидности цепи  $\alpha 1$ :  $\alpha 1$  (I),  $\alpha 1$  (II),  $\alpha 1$  (III),  $\alpha 1$  (IV). Молекулы большинства типов коллагенов представляют три полипептидные цепи, закрученные в тройную спираль. Наиболее распространенный коллаген первого типа состоит из двух цепей типа  $\alpha 1$  (I) и одной  $\alpha 2$  цепи.

Время полужизни коллагена в организме довольно продолжительно: от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от типа коллагена и возраста человека. Глюкокортикоиды тормозят рибосомальный синтез коллагена, уменьшая уровень мРНК препроколлагена, а также снижают активность лизил- и пролилгидроксилазы. Недостаточное гидроксирование делает молекулы коллагена более

доступными для действия коллагеназы и неспецифических протеиназ, что приводит к ускорению распада коллагена.

Синтез коллагена зависит также от активности половых гормонов, снижение уровня которых приводит к остеопорозу и уменьшению содержания коллагена. Тормозящее действие по механизму обратной связи на скорость синтеза коллагена оказывают сам коллаген и отщепляемые N-концевые пептиды препроколлагена после их отщепления. Распад (катаболизм) коллагена происходит под действием внеклеточных металлопротеиназ, синтез которых индуцируют специфические цитокины. Основной металлопротеиназой, осуществляющей протеолиз коллагена является  $Zn^{2+}$ -зависимая, специфичная по отношению к этому белку, протеиназа (**коллагеназа**), активаторами которой являются плазмин, калликреин и катепсин D, а ингибитором – тканевый ингибитор протеиназ. Этот фермент секретируется остеокластами, полиморфноядерными нейтрофилами, эпителиальными клетками, фибробластами и макрофагами. Коллагеназа «разрезает» тройную спираль коллагена строго специфично между остатками глицина и лейцина на расстоянии от C-конца, приблизительно равном четверти длины всей молекулы.

Образовавшиеся пептиды наделены регуляторными свойствами: они могут активировать в клетках синтез новых молекул коллагена. Катаболизм этих пептидов происходит путем последующего расщепления тканевыми протеиназами. Кроме коллагеназы в гидролизе коллагена могут принимать участие металлозависимые протеиназы – **катепсин D** и **катепсин В<sub>1</sub>**, действие которых приводит к образованию пептидов, не наделенных способностью активировать синтез коллагена. Причиной усиления распада коллагена может также являться замедление синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ.

Основным маркером распада коллагена (то есть важнейшим метаболитом, характеризующим скорость распада коллагена) является **гидроксипролин** – аминокислота, синтезируемая путем посттрансляционного гидроксилирования пролиновых остатков в составе коллагена. 85-90% гидроксипролина, освобождающегося в результате гидролитического расщепления коллагена, метаболизирует в печени под действием

гидроксипролиноксидазы. На долю гидроксипролина, выводящегося в неизменном виде с мочой, приходится только 10-15%. У молодых людей обмен коллагена происходит быстро, и содержание гидроксипролина в моче может достигать 200 мг/сут. С возрастом увеличивается количество поперечных сшивок между молекулами, цепи становятся недоступными для тканевых протеиназ, и обмен коллагена замедляется, что приводит к снижению суточной экскреции гидроксипролина до 15-20 мг/сут. Повышение количества гидроксипролина в плазме крови и моче (до 1 г/сут) может наблюдаться при тяжелых формах пародонтита, гиперпаратиреозе, коллагенозах и недостаточном синтезе фермента катаболизма гидроксипролина – гидроксипролиноксидазы. Увеличение отношения концентрации пролина к концентрации гидроксипролина в плазме крови свидетельствует о нарушении гидроксирования и созревания коллагена.

Нарушения синтеза и распада коллагена могут приводить к развитию патологий, связанных с повышенной ломкостью и деформацией костей, гиперподвижностью суставов, аномалиями зубов, а также поражениями кишечника, почек, легких, сердца, сосудов. Среди многих поражений соединительной ткани особое место занимают коллагенозы. Для них характерно повреждение всех структурных составных частей соединительной ткани: волокон, клеток и межклеточного матрикса. Коллагенозы наблюдаются при ревматизме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке и некоторых других заболеваниях. Каждое из этих заболеваний отличается своеобразным патогенезом и течением, а также индивидуальными проявлениями. Среди многочисленных теорий развития коллагенозов наибольшее признание получила теория инфекционно-аллергического происхождения. Избыточный синтез фибробластами коллагенов (и некоторых других белков) приводит к фиброзам, которые сопутствуют процессам рубцевания кожи, следующим за ожоговым или травматическим повреждением, а также заболеваниям печени, легких, почек и поджелудочной железы.

Наряду с коллагеном, соединительная ткань содержит регуляторные белки, ферменты, а также адгезивные белки, обеспечивающие связывание различных компонентов

межклеточного матрикса соединительной ткани как между собой, так и с клеточными мембранами. **Эластин** широко представлен в тех типах соединительной ткани, которые наряду с прочностью на разрыв могут подвергаться значительному растяжению, а затем принимают исходные размеры: в коже, кровеносных сосудах, связках, легких. Эластин – это белок с молекулярной массой одной полипептидной цепи 70 кДа, которая содержит мало полярных аминокислот; однако богата глицином (27%), аланином (19%), валином (10%), и лейцином (4,7%). В эластине практически отсутствуют цистеин и триптофан и содержится очень мало метионина. Содержание гидроксипролина в эластине приблизительно в 10 раз ниже, чем в коллагене.

Уникальные свойства эластина связаны с наличием в его структуре поперечных сшивок, в образовании которых участвуют остатки лизина двух, трех или четырех отдельных полипептидных цепей. Благодаря таким сшивкам эластин можно растягивать сразу в двух направлениях в отличие от других фибриллярных белков.

Основным ферментом распада эластина является эластаза нейтрофилов, которая наряду с эластином способна расщеплять другие белки, в частности, коллаген, протеогликаны, гемоглобин. В норме эластаза не разрушает ткани из-за присутствия в крови синтезируемого в печени ингибитора протеиназ, носящего название  $\alpha_1$ -антитрипсина. При возникновении очага воспаления в нем наблюдается возрастание эластазной активности, за счет притока нейтрофилов, а также увеличение уровня свободных радикалов, образуемых нейтрофилами. При незначительных поражениях эластических тканей организм способен справиться с развившимся окислительным стрессом, однако при массивных поражениях, например, при обширных ожогах кожи, ткани подвергаются повышенному окислительному стрессу.

**Фибронектин** является одним из неколлагеновых белков, обеспечивающим связывание коллагена, фибрина и гликозаминогликанов с клетками. Он выполняет интегрирующую роль при построении межклеточного матрикса. Фибронектин синтезируется и секретируется в межклеточный матрикс многими клетками, например, фибробластами. Он состоит из двух одинаковых субъединиц, связанных между собой



дисульфидными связями, расположенными вблизи С-концов. В каждой цепи фибронектина содержатся домены, способные связывать: а) коллаген; б) протеогликаны; в) гиалуроновую кислоту; г) углеводы клеточных мембран; д) гепарин; е) фермент глутамилтрансферазу. Фибронектин участвует в различных процессах: адгезии и перемещения эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимуляции пролиферации эмбриональных и опухолевых клеток, дифференцировке и поддержании цитоскелета клеток, в воспалительных и репаративных процессах. Каждая субъединица фибронектина содержит последовательность **Арг-Гли-Асп**, участвующую в присоединении к клеточным рецепторам – интегринам.

**Интегрины** – белковые мембранные рецепторы, состоящие из двух субъединиц. Они встроены в плазматическую мембрану, способны связывать белки, содержащие последовательности Арг-Гли-Асп, и могут участвовать в передаче информации из внеклеточного пространства внутрь клетки.

**Ламинины** являются наиболее распространенными гликопротеинами базальных мембран. Они состоят из трех полипептидных цепей ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), которые укладываются в пространстве в крестообразную структуру, на различных ответвлениях которой имеются домены, способные взаимодействовать практически со всеми структурными компонентами базальных мембран: коллагеном IV типа, гепарансодержащими протеогликанами, а также с белковыми рецепторами клеток. Ламинины выступают в роли факторов адгезии, роста, дифференцировки и хемотаксиса клеток. Они необходимы для структурной организации дентина и связывания тканей пародонта с цементом корня зуба.

### **Особенности химического состава и метаболизма соединительной ткани у детей**

Соединительная ткань существенно изменяется в процессе онтогенеза. Эти изменения затрагивают ее морфофункциональные и метаболические аспекты и связаны с формированием скелета, мускулатуры, остова сосудов и паренхиматозных органов в процессе роста.

Динамичность состояния соединительной ткани в онтогенезе обусловлена изменением содержания ее основных компонентов. Молодая соединительная ткань отличается сравнительно большим содержанием основного вещества при относительно малом количестве волокон. С возрастом происходит постепенное уменьшение ее клеточных элементов (в основном, фибробластов).

В процессе роста и развития ребенка усиливается синтез **коллагена**, увеличивается его масса, уменьшается растворимость. В итоге содержание коллагена в тканях с возрастом увеличивается, и это связано с замедлением его обмена. Одновременно нарастает жесткость структуры коллагена, обусловленная увеличением числа межмолекулярных связей, поперечных сшивок полипептидных цепей. В коже человека максимальная концентрация коллагена приходится на зрелый возраст.

**Эластин** – второй важный белок межклеточного матрикса соединительной ткани. Это основной компонент эластических волокон. По мере созревания эластина он становится менее растворимым, в нем происходит накопление десмозина и изодесмозина. Максимальное содержание эластина в коже приходится на юношеский возраст.

**Гликозаминогликаны (ГАГ)** являются основным компонентом межклеточного вещества. При увеличении массы тела ребенка возрастает объем основного вещества соединительной ткани, а следовательно и ГАГ.

Обладая высокой гидрофильностью, ГАГ связывают значительное количество воды и тем самым способствуют так называемой физиологической гипергидратации организма ребенка. Снижение объема внеклеточной жидкости в течение первой недели жизни на 15% связано с увеличенным распадом ГАГ под действием лизосомальных ферментов, активность которых повышается на 3-7 день жизни и снижается к 15-му дню.

ГАГ представлены 2 группами фракций: несulfатированные и sulfатированные. К несulfатированным ГАГ относятся гиалуроновая кислота и хондроитин, к sulfатированным – хондроитин-4-sulfат (Х4С), хондроитин-6-sulfат (Х6С), дерматансulfат (ДС), кератансulfат (КС),

гепарансульфат (ГС). Общей тенденцией возрастных изменений фракционного состава ГАГ в тканях является снижение процентного содержания гиалуроновой кислоты, в меньшей степени – Х4С и Х6С (особенно в костях и хрящевой ткани), и увеличение концентрации с возрастом ДС (особенно в коже), КС (главным образом, в роговице) и ГС. Таким образом, в процессе онтогенеза происходит как абсолютное, так и относительное повышение количества сульфатных групп в гликозаминогликанах, т.е. возрастает степень сульфатации ГАГ. Этот показатель отражает уровень соматической зрелости детского организма. Наибольшее содержание сульфатных групп гликозаминогликанов отмечается в период полового созревания.

*Дисплазия соединительной ткани* – состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризующееся аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества) с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов.

Дисплазия соединительной ткани объединяет такие заболевания детей и подростков, как сколиоз, рахит, плоскостопие, нарушения фиксации органов (гастроптоз, нефроптоз, колоноптоз), пролапс митрального клапана, миопия и другие. Особого внимания заслуживает то, что дисплазия соединительной ткани в детстве является патофизиологической основой формирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у взрослых. Таким образом, дисплазия соединительной ткани в детстве предрасполагает к сокращению продолжительности жизни и ухудшению качества жизни во взрослом возрасте.

### **Изменения показателей лабораторной диагностики метаболизма соединительной ткани в детском возрасте**

Уровень обменных процессов в соединительной ткани определяется по содержанию ее метаболитов в биологических жидкостях. В организме детей наблюдается возрастная

зависимость в выделении с мочой основных компонентов соединительной ткани и продуктов обмена ее макромолекул.

**Метаболизм коллагена** оценивают по почечной экскреции оксипролина и оксилизингликозидов. Максимальная концентрация **оксипролина** в моче выявляется в 13-летнем возрасте (600 мкмоль/сут), что в 4-6 раз больше, чем у новорожденных. После 13 лет экскреция оксипролина с мочой снижается, но в 14-15-летнем возрасте она еще в 2 раза выше, чем у взрослых. В моче у детей определяется свободный и пептидосвязанный оксипролин, соотношение которых значительно изменяется с возрастом. У новорожденных содержание свободного оксипролина достигает 45% от общего пула этого соединения. По мере роста ребенка уровень свободного оксипролина резко снижается и в 10-13-летнем возрасте составляет 10%. У взрослых лишь 2-5% оксипролина мочи составляет свободная форма, тогда как остальные 95% представлены пептидосвязанной формой. Высокое содержание свободного оксипролина в моче новорожденных обусловлено незрелостью функций почек и недостаточностью ферментов катаболизма оксипролина в этом возрасте.

Выделение с мочой **оксилизингликозидов** с возрастом также увеличивается. У детей старшего возраста оно в 2-3 раза выше, чем у новорожденных, но в 1,5 раза меньше, чем у взрослых.

Наиболее информативным показателем **метаболизма основного вещества** соединительной ткани является почечная экскреция гликозаминогликанов.

Начиная с грудного возраста, содержание в моче **гликозаминогликанов** постепенно увеличивается, параллельно накоплению их в организме по мере нарастания объема основного вещества соединительной ткани. Абсолютная экскреция ГАГ к 13 годам достигает максимума (42-49 мкмоль/сут). После 13 лет у здоровых детей концентрация этой группы соединений в моче уменьшается, и к 15 годам происходит резкое снижение выведения ГАГ (в 2 раза). У взрослых содержание ГАГ мочи равно 15-20 мкмоль/сут.

Соответственно возрастному изменению содержания ГАГ в тканях наблюдается характерная динамика выделения **фракций**

ГАГ с мочой: по мере роста ребенка происходит увеличение экскреции ГС и ДС и снижение выделения гиалуроновой кислоты, Х4С и Х6С.

На содержание оксипролина и ГАГ в моче оказывают влияние половые различия. В период наибольшей прибавки в росте (в 4-7 лет и в 12-15 лет) почечная экскреция этих компонентов у девочек значительно выше, чем у мальчиков. Это указывает на более интенсивный обмен всех структурных элементов соединительной ткани у девочек и связано с более ранним наступлением у них скелетной зрелости.

Для врачей-педиатров определение экскреции ГАГ с мочой имеет очень большое диагностическое значение, так как помогает распознавать наследственно обусловленные заболевания соединительной ткани. При этом важно учитывать фракционный состав экскретируемых ГАГ. Независимо от возраста и уровня физического развития здоровые дети могут иметь 3 типа распределения **фракций ГАГ мочи**.

I тип – в моче преимущественно содержатся Х4С и Х6С (50 % от всех фракций ГАГ), ДС (25%) и ГС (13%).

II тип – преобладание ДС (30%), Х4С и Х6С (25%), ГС (22%).

III тип – преимущественное содержание ДС (65%); наблюдается, в основном, у детей 12-15-летнего возраста.

В сыворотке крови содержание ГАГ у детей значительно выше, чем у взрослых.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Биохимические показатели в сыворотке крови у детей

Показатель	В о з р а с т	
	Новорождённые	Дети до 14 лет
Общий белок (г/л)	46 - 70	58 - 76
Альбумины (г/л)	23 - 46	38 - 54
Глобулины (г/л)	12 - 35	19 - 42
альфа <sub>1</sub> (г/л)	0,9 - 3,2	1,0 - 4,0
альфа <sub>2</sub> (г/л)	2,4 - 7,2	5,0 - 10,0
бета (г/л)	2,4 - 8,5	6,0 - 12,0
гамма (г/л)	6,0 - 16,2	6,0 - 16,0
Креатинин (мкмоль/л)	-	53 - 115
Мочевина (ммоль/л)	3,5 - 11,0	2,2 - 7,3
Билирубин (мкмоль/л)	12,0 - 20,0	3,4 - 17,1
Глюкоза (ммоль/л)	2,8 - 4,4	3,9 - 6,4
Пируват (мкмоль/л)	171 - 319	46 - 125
Лактат (ммоль/л)	2,0 - 2,44	1,0 - 1,67
Общие липиды (г/л)	1,7 - 4,5	4,5 - 7,0
Триглицериды (ммоль/л)	0,2 - 0,86	0,36 - 1,41
Фосфолипиды (ммоль/л)	0,65 - 1,04	1,30 - 3,25
Холестерин (ммоль/л)	2,90 - 5,25	3,13 - 5,3
Жирные кислоты (г/л)	0,7 - 1,0	2,25 - 2,50
Натрий (ммоль/л)	135 - 155	136 - 145
Калий (ммоль/л)	4,66 - 6,66	3,5 - 5,0
Кальций (ммоль/л)	2,25 - 2,50	2,25 - 2,50
Железо (мкмоль/л)	5,0 - 19,3	9,0 - 22,6
Хлор (ммоль/л)	96 - 107	98 - 107
Магний (ммоль/л)	0,66 - 0,95	0,75 - 1,25
Фосфор (ммоль/л)	1,45 - 2,15	1,45 - 1,78

## Расширенный перечень биохимических показателей

### Показатели, характеризующие белковый обмен

*Общий белок:* кровь из пуповины – 48-80 г/л.

Недоношенные – 36-60 г/л.

Новорожденные – 46-70 г/л.

Старше 3 лет – 60-80 г/л.

*Альбумины:* 48-61%.

*Глобулины:*

альфа<sub>1</sub>: 2,5-5%;

альфа<sub>2</sub>: 8-11%;

бета: 11-15%;

гамма: 16-25%.

### Возрастные нормы протеинограммы, г/л

Возраст	Альбумины	Глобулины			
		альфа <sub>1</sub>	альфа <sub>2</sub>	бета	гамма
0-15 дней	30-39	1-3	3-6	4-6	7-14
15 дней-1 год	22-48	1-3	5-9	5-9	5-13
1-16 лет	36-52	1-4	5-12	5-11	5-17
Старше 16	39-51	2-4	4-8	5-10	6-12
Взрослые	35-55	1-3	6-10	6-10	8-16

### Активность ферментов в сыворотке крови

*Аланинаминотрансфераза (АЛТ, АлАТ) – 5-40 Ед/л.*

Новорожденные – 12 месяцев (мальчики и девочки):  
13-45 Ед/л (0,22-0,77 мккат/л);

Старше 1 года:

мальчики: 10-40 Ед/л (0,17-0,68 мккат/л);

девочки: 7-35 Ед/л (0,12-0,60 мккат/л).

*Аспаратаминотрансфераза (АСТ, АсАТ) – 5-40 Ед/л.*

Новорожденные: 25-75 Ед/л (0,43-1,28 мккат/л);

Дети: 15-60 Ед/л (0,26-1,02 мккат/л);

Взрослые: 8-20 Ед/л (0,14-0,34 мккат/л).

*Лактатдегидрогеназа (ЛДГ):* старше 12 лет – <250 Ед/л;  
 До 4 дней – <775 Ед/л;  
 4-10 дней – <2000 Ед/л;  
 10 дней-2 года – <430 Ед/л;  
 2 – 10 лет – <295 Ед/л;  
 Старше 12 лет – <250 Ед/л.

*α-Амилаза* – 22-220 МЕ/л;  
 В моче – 10-490 МЕ/л.

*Щелочная фосфатаза (ЩФ)* – 100-370 Ед/л;  
 В пуповинной крови – 36-107 Ед/л;  
 1 месяц – 71-213 Ед/л;  
 3 года – 71-142 Ед/л;  
 10 лет – 107-213 Ед/л;  
 Взрослые – 37-196 Ед/л.

*Креатинкиназа* – <149 Ед/л.

Возраст, пол	Уровень креатинкиназы (КК), Ед/л
< 5 дней	<652
5 дней-6 месяцев	<295
6-12 месяцев	<203
1-3 года	<228
3 года-6 лет	<149
Женщины 6-12 лет	<154
12-17 лет	<123
Старше 17 лет	<167
Мужчины 6-12 лет	<247
12-17 лет	<170
Старше 17 лет	<190



## Гормоны в сыворотке крови

*Адренокортикотропный гормон (АКТГ):*

в 8.00 – менее 26 нмоль/л,

с 22.00 – менее 18 нмоль/л.

*Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/л – 0,4-5,0*

Новорожденные 1,1-17

Менее 10 недель 0,6-10

10 недель-14 месяцев 0,4-7,0

14 месяцев-5 лет 0,4-6,0

5-14 лет 0,4-5,0

Старше 14 лет 0,4-4,0

*Соматотропный гормон (СТГ), нг/мл:*

Кровь из пуповины – 8-40

Дети – 1-10.

Кровь из пуповины	8-40
Новорожденные	10-40
Дети	1-10
Взрослые:	
- мужчины	1-9,0
- женщины	1-16

## Гормоны репродуктивной системы у девочек

*Лютеинизирующий гормон, ЛГ мМЕ/мл:*

Кровь из пуповины – 0,04-2,6;

1-10 лет – 0,03-3,9.

*Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл:*

1-10 лет – 0,68-6,7.

*Эстрадиол, нмоль/л:*

Кровь из пуповины – 11-106;

1-10 лет – <55.

Референтные значения: мужчины – 1,42-15,4 Мед/л

*Пролактин, нмоль/л:*

Кровь из пуповины – 254-1780;

1-10 лет – 0,2-1,7.

*Тестостерон, нмоль/л:*

Кровь из пуповины – 0,17-1,56;

1-10 лет – 0,07-0,69.

**Уровни гонадотропных и половых гормонов  
у здоровых девочек**

Возраст	ЛГ мМЕ/мл	ФСГ мМЕ/мл	Э <sub>2</sub> пмоль/л	П нмоль/л	Т нмоль/л
Кровь из пуповины	0,04-2,6		11010-106430	254-1780	0,17-1,56
Недоношенные				2,7-43,2	0,17-0,76
Новорожденные					0,69-2,22
2-11 месяцев	0,02-8,0	0,10-11,3	18-184		0,03-0,17
1 - 10 лет	0,03-3,9	0,68-6,7	<55	0,2-1,7	0,07-0,69
Пубертатный период (стадии по Tanner)					
I	0,03-3,0	0,68-6,7	18-37	0,3-1,0	0,07-0,35
II	0,10-4,1		18-422	0,3-1,7	0,17-1,04
III	0,2-9,1	1,0-7,4	18-661	0,3-14,3	0,35-1,04
IV	0,50-15,0	1,0-9,2	92-1266	0,3-41,3	0,52-1,39
V			92-1505	0,3-30,2	0,35-1,39
Взрослые					
Фолликулярная фаза	1,68-15	1,37-9,9	р.ф. 73-551 п.ф. 147-1285	0,5-2,2	0,52-2,43
Овуляторный пик	21,9-56,6	6,17-17,2	551-2753		
Лютеиновая фаза	0,61-16,3	1,09-9,2	110-1652	6,4-79,5	
Постменопауза	14,2-52,3	19,3-100,6	73		0,28-1,22

*Тестостерон у мальчиков, нмоль/л:*

1-5 лет – 0,07-0,87;

6-9 лет – 0,10-1,04;

Взрослые – 8,72-38,17.

Возраст	Мужчины	Женщины
1-5 лет	2-25	0,07-0,87
6-9 лет	3-30	0,10-1,04
1-я возрастная группа*	2-23	0,07-0,80
2-я возрастная группа	5-70	0,17-2,43
3-я возрастная группа	15-280	0,52-9,72
4-я возрастная группа	105-545	3,64-18,91
5-я возрастная группа	265-800	9,19-27,76
Взрослые	280-1100	8,72-38,17

*Кортизол*, нмоль/л  
 в 8.00 – 200-700;  
 с 20.00 – 55-250.

*17 $\alpha$ -гидроксиprogестерон (17-ГПГ или 17-ОП, предшественник кортизола)* (нмоль/л):  
 первые 2 недели жизни – 2,8-6,2;  
 3-4 недели – 2,1-6,1;  
 1-2 года – 0,5-1,4;  
 2-10 лет – 0,1-2,7.

*Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)*, ммоль/л:  
 Менее 1 месяца – 1,54-11,4;  
 Взрослые – 1,08-3,14.

Менее 1 месяца	1,54-11,4
1 месяц-1 год	1,62-3,77
1-6 лет	1,62-4,14
7-10 лет	1,45-3,71
10-15 лет	1,26-3,28
15-20 лет	1,23-3,23
Взрослые	1,08-3,14

*Тироксин (Т<sub>4</sub>)*, нмоль/л:  
 Новорожденные – 95-168;  
 Старше 15 дней – 93-186.

Возраст	Мужчины	Женщины
Новорожденные	95-168	1,0-17,4
0-5 дней	152-292	1,0-17,4
11-15 дней	126-214	1,7-9,1
Старше 15 дней	93-186	1,7-9,1
1-5 лет	94-194	0,8-8,2
5-10 лет	83-172	
Взрослые:		
- мужчины	59-155	
- женщины	71-142	

### Показатели, характеризующие углеводный обмен

Глюкоза плазмы и сыворотки крови – 3,9-6,4 ммоль/л;

Новорожденные в 1 день жизни – 2,2-3,3 ммоль/л;

Новорожденные после 1 дня жизни – 2,8-4,4 ммоль/л;

Недоношенные – 1,1-3,3 ммоль/л.

### Диагностические критерии сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

Нозологическая форма	Цельная кровь		Плазма
	венозная*	капиллярная	венозная
Сахарный диабет:			
- натощак	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
- через 2 часа после нагрузки	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушение толерантности к глюкозе:			
- натощак	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$
- через 2 часа после нагрузки	$\geq 6,7 < 10$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Нарушение гликемии натощак (НГН)			
- натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
- через 2 часа после нагрузки	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$

\* ВОЗ рекомендует использовать для исследований плазму венозной крови

### Показатели, характеризующие липидный обмен

Холестерин в сыворотке крови (ммоль/л): 3,13-5,25

Возраст	Мужчины	Женщины
0-4 года	2,95-5,25	2,90-5,18
5-9 лет	3,13-5,25	3,26-5,30
10-14 лет	3,08-5,23	3,21-5,20
15-19 лет	2,93-5,10	3,08-5,18
20-24 года	3,21-5,64	3,16-5,59

*Холестерин липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)*  
(моль/л) – 1,55-3,63

Возраст, лет	Концентрация холестерин-липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови			
	мг%		ммоль/л	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
0-19	60-140	60-150	1,55-3,63	1,55-3,89
20-29	60-175	60-160	1,55-4,53	1,55-4,14
29-39	80-190	70-170	2,07-4,92	1,81-4,4
40-49	90-205	80-190	2,33-5,31	2,07-4,92
50-59	90-205	90-220	2,33-5,31	2,33-5,7

*Холестерин липопротеинов высокой плотности*  
(Х-ЛПВП) – 0,78-1,68 ммоль/л.

### **Показатели, характеризующие азотистый обмен**

*Мочевина:*

Кровь пуповины – 7,5-14,3 ммоль/л;

Новорожденные/дети – 1,8-6,4 ммоль/л.

*Креатинин, мкмоль/л:*

Кровь из пуповины – 53-106;

Дети после 1 года – 27-88

Кровь из пуповины	53-106 мкмоль/л
Новорожденные 1-4 дня	27-88 мкмоль/л
Дети до 1 года	18-35 мкмоль/л
Дети	27-62 мкмоль/л
Подростки	44-88 мкмоль/л
Взрослые 18-60 лет	
- мужчины	80-115 (62-124) мкмоль/л
- женщины	53-97 (44-97) мкмоль/л

*Мочевая кислота, ммоль/л – 0,12-0,32*

Возраст, пол	ммоль/л	мг/дл
Мужчины	0,21-0,42	3,6-7,1
Женщины	0,15-0,35	2,6-6,0
Дети	0,12-0,32	2,0-5,4

## Показатели, характеризующие пигментный обмен

*Билирубин общий* (мкмоль/л):

Кровь из пуповины -- <34

После 5 суток – 5-21.

Возраст	Доношенные	Недоношенные
Кровь из пуповины	<34	<34
0-1 день	<137	24-149
1-2 день	<205	58-197
3-5 день	<274	26-205
От 5 дней до 60 лет	5-21	

*Билирубин прямой* (конъюгированный) – менее 3,4 мкмоль/л.

*Непрямой билирубин* – 3,4-13,7 мкмоль/л.

## Показатели, характеризующие минеральный обмен

*Натрий*, ммоль/л:

Новорожденные, кровь из пуповины – 126-166;

Дети – 138-145;

- недоношенные, кровь из пуповины – 116-140;
- недоношенные, 48 часов – 128-148;
- новорожденные, кровь из пуповины – 126-166;
- новорожденные доношенные – 133-146;
- дети до 1 года – 139-146;
- дети – 138-145;
- взрослые – 136-145.

*Кальций (общий)* – 2,12-2,2 ммоль/л

Кровь из пуповины	2,05-2,80
Недоношенные	1,55-2,75
0-10 дней	1,90-2,60
10 дней-24 месяцев	2,25-2,75
24 месяцев-12 лет	2,20-2,70
12-18 лет	2,10-2,55
Взрослые 18-60 лет	2,15-2,50

*Кальций (ионизированный) – 0,98-1,13 ммоль/л.*

Кровь пупочной вены	1,30-1,60
1 час	1,21-1,46
24 часа	1,10-1,36
3 дня	1,15-1,42
5 дней	1,22-1,48
Юноши	1,20-1,38
Взрослые	1,16-1,32

*Магний – 0,67-0,89 ммоль/л.*

Возраст	Концентрация магния в сыворотке крови	
	Мэкв/л	Ммоль/л
Новорожденные	1,0-1,8	0,5-0,9
5 мес-6 лет	1,32-1,88	0,71-0,95
6-12 лет	1,38-1,74	0,68-0,87
12-20 лет	1,35-1,77	0,67-0,89
Взрослые	1,3-2,1	0,65-1,05

*Калий – 3,4-4,7 ммоль/л*

Недоношенные, кровь из пуповины	5,0-10,2
Недоношенные, 48 часов	3,0-6,0
Новорожденные, кровь из пуповины	5,6-12,0
Новорожденные	3,7-5,9
Младенцы	4,1-5,3
Дети	3,4-4,7
Взрослые	3,5-5,1

*Железо – 9,0-30,4 мкмоль/л*

Новорожденные	17,8-44,8
Младенцы	7,2-17,9
Дети	9,0-30,4
Взрослые: мужчины	11,6-31,3
Женщины	9,0-30,4
Дети с интоксикацией	5,01-456,5
Летальные уровни железа	более 322,2

**Ферритин – 7-140 нг/мл**

Новорожденные	25-200
1 месяцев	200-600
2-5 месяцев	50-200
6 месяцев-15 лет	7-140
Взрослые:	
- мужчины	20-250
- женщины	10-120

**Неорганические фосфаты – 1,45-1,78 ммоль/л**

**Показатели, характеризующие систему свертывания крови**

**Фибриноген – 1,8-3,5 г/л; дети и взрослые 2,0-4,0 г/л.**

Недоношенные дети, день жизни				
1-й	5-й	30-й	90-й	180-й
2,43 (1,50-3,73)	2,80 (1,60-4,18)	2,54 (1,50-4,14)	2,46 (1,50-3,52)	2,28 (1,50-3,60)
Доношенные дети				
2,83 (1,67-3,99)	3,12 (1,62-4,62)	2,70 (1,62-3,78)	2,43 (1,50-3,79)	2,51 (1,50-3,87)

Примечание. Вне скобок даны средние показатели. В скобках – минимальные и максимальные результаты 95% обследованных

**Активированное частичное (парциальное)  
тромбопластиновое время (АЧТВ)**

Недоношенные, день жизни				
1-й	5-й	30-й	90-й	180-й
53,6 (27,5-79,4)	50,5 (26,9-74,1)	44,7 (26,9-62,5)	39,5 (28,3-50,7)	37,5 (27,2-53,3)
Доношенные дети				
42,9 (31,3-54,5)	42,6 (25,4-59,8)	40,4 (32,0-55,2)	37,1 (29,0-50,1)	35,5 (28,1-42,9)

Примечание. Вне скобок даны средние показатели. В скобках – минимальные и максимальные результаты 95% обследованных



## Протромбин (протромбиновое время, протромбиновый индекс) (П)

**Референтные значения** МНО в плазме около 1,0. Норма протромбинового времени для новорожденных – 13-16 секунд. Для детей старше 1 года – 12-14 секунд. Протромбиновый индекс – 80-100%.

Показатель	Недоношенные, день жизни				
	1-й	5-й	30-й	90-й	180-й
Протромбиновое время	13,0 (10,6-16,2)	12,5 (10,0-15,3)	11,8 (10,0-13,6)	12,3 (10,0-14,6)	12,5 (10,0-15,0)
МНО	1,0 (0,61-1,70)	0,91 (0,53-1,48)	0,79 (0,53-1,11)	0,88 (0,53-1,32)	0,91 (0,53-1,48)
Доношенные дети					
Протромбиновое время	13,0 (10,1-15,9)	12,4 (10,0-15,3)	11,8 (10,0-14,3)	11,9 (10,0-14,2)	12,3 (10,7-13,9)
МНО	1,00 (0,53-1,62)	0,89 (0,53-1,48)	0,79 (0,53-1,26)	0,81 (0,53-1,26)	0,88 (0,61-1,17)

Примечание. Вне скобок даны средние показатели. В скобках – минимальные и максимальные результаты 95% обследованных

## Тромбиновое время (ТВ)

**Референтные значения:** взрослые – 12-16 с; дети – см. в таблице

### Референтные интервалы тромбинового времени у здоровых детей

Недоношенные, день жизни				
1-й	5-й	30-й	90-й	180-й
24,8 (19,2-30,4)	24,1 (18,8-29,4)	24,4 (18,8-29,9)	25,1 (19,4-30,8)	25,2 (18,9-31,5)
Доношенные дети				
23,5 (19,0-28,3)	23,1 (18,0-29,2)	24,3 (19,4-29,2)	25,1 (20,5-29,7)	25,5 (19,8-31,2)

Примечание. Вне скобок даны средние показатели. В скобках – минимальные и максимальные результаты 95% обследованных

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безруких М. М., Сонькин В. Д., Фарбер Д. А. Возрастная физиология: физиология развития ребенка. – М.: Академия, 2003. – 416 с.
2. Биохимические нормы в педиатрии: Практический справочник / Сост. Д. Б. Сыромятников. – СПб.: СОТИС, 1994. – 94 с.
3. Блунк В. Детская эндокринология: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1981. – 303 с.
4. Гематологические болезни у детей: Учеб. пособие / Под ред. М. П. Павловой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Мн.: Выш. шк., 1996. – 440 с.
5. Камышников В. С. О чем говорят медицинские анализы: Справ. пособие. – Мн.: Беларуская навука, 1997. – 189 с.
6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
7. Лелевич В. В., Масловская А. А., Лукашик Н. К. Биохимические особенности детского организма. – Гродно, 2001. – 120 с.
8. Маркова И. В., Неженцев М. В. Фармакология: Учебник для студентов педиатр. фак-тов мед. ин-тов / Науч. ред: В. В. Байков. – СПб.: СОТИС, 1994. – 456 с.
9. Обмен веществ у детей / Ю. Е. Вельтищев, М. В. Ермолаев, А. А. Ананенко, Ю. А. Князев. – М.: Медицина, 1983. – 464 с.
10. Петровский К. С., Ванханен В. Д. Гигиена питания: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1981. – 528 с.
11. Руководство по практическим умениям педиатра / Л. Ю. Барычева [и др.]: под ред. В. О. Быкова – Ростов н/Д: Феникс, 2010 – 574 с.
12. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга/ Д. А. Фарбер, Л. К. Семенова, В. В. Алферова и др. – Л.: Наука, 1990. – 198 с.
13. Чиркин А. А., Огороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта: Клинические симптомы, программы обследования больных, интерпретация данных. – Мн.: Беларусь, 1992. – 688 с.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ПРЕДИСЛОВИЕ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ .....	8
Глава 2 ФЕРМЕНТЫ .....	16
Глава 3 БИОСИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ..	33
Глава 4 ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ДЕТСКОМ ОРГАНИЗМЕ .....	38
Глава 5 ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН .....	47
Глава 6 БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ .....	58
Глава 7 РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	76
Глава 8 ГОРМОНЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ .....	87
Глава 9 ОБМЕН И ФУНКЦИИ УГЛЕВОДОВ У ДЕТЕЙ.....	100
Глава 10 ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ .....	113
Глава 11 ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА И ИХ ЭКСКРЕЦИЯ .....	129
Глава 12 БИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ.....	139
Глава 13 БИОХИМИЯ КРОВИ.....	155
Глава 14 ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ.....	170
Глава 15 БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	183
Глава 16 БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ .....	189
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	198
ЛИТЕРАТУРА .....	210

Учебное издание

**Лелевич Владимир Валерьянович**  
**Шейбак Владимир Михайлович**  
**Масловская Алла Анатольевна**

## **ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ДЕТСКОМ ОРГАНИЗМЕ**

Ответственный за выпуск В. В. Воробьев

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной  
Корректурa В. В. Лелевича

Подписано в печать 28.08.2019.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Times New Roman. Ризография.  
Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 9,38. Тираж 216 экз. Заказ 92.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.