

УДК 616-007.23-008.64-008.9

ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО, УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Е.А. Лялюкова, О.С. Дмитриенко, И.В. Друк, Е.Н. Логинова

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России
E-mail: doxanas@mail.ru

FEATURES PROTEIN, CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM IN PATIENTS WITH LOW BODY WEIGHT

E.A. Lyalyukova, O.S. Dmitrienko, I.V. Druk, E.N. Loginova

Omsk State Medical Academy

В статье дано определение термина гипотрофия (трофологическая недостаточность). Большое внимание уделено анализу взаимосвязи массы тела и нарушению метаболизма белков, жиров и углеводов, связи между размерами

тела при рождении и последующим развитием патологии в зрелом возрасте. Особо выделяется системный характер синдрома гипотрофии, проявляющийся в параллельном снижении мышечной и жировой ткани. Важность рассмотрения проблемы гипотрофии при дисплазии соединительной ткани становится очевидной при анализе эпидемиологического процесса – встречаемость у всех пациентов с дифференцированными признаками дисплазии соединительной ткани и у 40% с недифференцированными признаками.

Ключевые слова: гипотрофия, низкая масса тела, обмен белков, жиров и углеводов, дисплазия соединительной ткани.

The paper deals with the term “hypotrophy (trophological failure)”. Great emphasis is laid on the analysis of the association of body weight and metabolic disorders of proteins, fats and carbohydrates, the relationship between body size at birth and subsequent development of disease in adulthood. The systemic disorders of hypotrophy, such as parallel reduction of the muscular and fatty tissue, are particularly prominent. It becomes evident, that the problem of hypotrophy in patients with the connective tissue dysplasia is very important, because epidemiologically it reveals in all patients with differentiated connective tissue dysplasia and in 40% of the patients with the undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: hypotrophy, low body weight, metabolism of proteins, fats and carbohydrates, connective tissue dysplasia.

В последнее время у детей участились случаи так называемого трофологического синдрома, или трофологической недостаточности, когда дисгармоничное физическое развитие не только характеризуется снижением функциональных резервов организма, но и сопровождается замедлением полового созревания и развитием соматических болезней. Известно, например, что низкая масса при нормальных значениях длины тела в 5,3 раза повышает риск развития хронических болезней; высокая масса тела при нормальных значениях длины тела – в 2 раза увеличивает риск развития любой патологии [14].

С развитием мультидисциплинарной науки “трофологии” понятие “состояние питания” стало интегральным, объединяя совокупность всех процессов обеспечения организма человека необходимыми питательными веществами. Для оценки этих процессов в последние годы в медицинской практике широко используется термин “трофологический статус”. В этой связи понятие “трофологическая недостаточность” наиболее полно отражает несостоятельность процессов в различных метаболических звеньях (метаболизм белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов), а также внутри трофических цепей. Нарушения питания имеют место у 17–85% больных различного профиля [5]. Около 20% населения России имеют пониженную массу тела и другие признаки трофологической недостаточности [11].

Отечественные педиатры преимущественно дифференцируют гипотрофию по времени возникновения и по дефициту массы тела.

Классификация гипотрофии (по Е.В. Неудахину, 2001):

1. Форма:
 - пренатальная (внутриутробная);
 - постнатальная (приобретенная).
2. Степень гипотрофии в зависимости от дефицита массы тела:
 - I степень 15–20%;
 - II степень 20–30%;
 - III степень 30% и более.

В основе пренатальных гипотрофий лежат нарушения внутриутробного развития плода вследствие недостаточности плацентарного кровообращения, воздействия инфекционных, наследственных и конституциональных особенностей матери, а также неблагоприятных

социально-экономических, производственных и экологических факторов [7].

Более десяти лет назад эпидемиологические исследования, проводимые в Великобритании, стали выявлять взаимосвязь между низким весом ребенка при рождении (внутриутробной гипотрофией) и значительным возрастанием риска развития патологии сердечно-сосудистой системы во взрослом возрасте (до 20% после 45 лет). В дальнейшем подобная взаимосвязь была выявлена и для повышенного риска развития во взрослом возрасте нарушений обмена веществ – сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии. D.J. Barker (1993) одним из первых установил связь между размерами тела при рождении и последующим развитием патологии в зрелом возрасте [13].

Так называемый “эффект Баркера” (“фетального программирования”) заключается в том, что в процессе внутриутробного роста и развития ткани организма формируются в периоды интенсивного деления клеток, при этом определенные факторы, действующие в эти периоды, могут нарушить экспрессию генома плода, приводя к перманентным эффектам на протяжении всего постнатального периода. Рост плода во многом зависит от поступления нутриентов и кислорода, а главным адаптационным механизмом при их дефиците является ограничение скорости клеточного деления, особенно в тех тканях, которые находятся в “критической стадии”. Даже короткие периоды недостаточного поступления нутриентов могут постоянно редуцировать число клеток у части органов и, таким образом, “программировать” состав тела: изменять распределение типов клеток, гормональной обратной связи, метаболической активности и структуры органов.

Недавно показано, что у человека некоторые из “воспоминаний” о внутриутробной недостаточности нутриентов трансформируются в патологию и детерминируют некоторые болезни в зрелом возрасте. Гипотеза о “фетальном происхождении” предполагает, что адаптация плода в ответ на недостаток питания приводит к постоянным изменениям метаболизма, которые превращаются в предрасположенность к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям [12].

Среди множества показателей, отражающих особенности протекавших in utero процессов развития, важней-

шее место занимают антропометрические показатели при рождении [3].

Низкий вес при рождении и массоростовой индекс являются маркерами недостатка питательных веществ или кислорода на отдельных стадиях созревания эмбриогенеза и отражают адаптационные процессы, которые обеспечивают развитие плода.

Размеры тела при рождении могут рассматриваться как интегральный показатель. Так в ходе экспериментальных исследований Bauer R. и другие исследователи (1998) установили, что масса тела новорожденных сильно коррелирует с размерами органов. Менее всего масса тела влияет на размеры ЦНС, более – на размеры опорно-двигательного аппарата и сердца. Особенно выраженное влияние масса тела оказывает на массу паренхиматозных органов брюшной полости, почки и эндокринные железы.

Важнейшим показателем, который отражает адаптационные возможности организма, является состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В настоящее время существует мнение о том, что особенности гестационного процесса могут программировать состояние этой системы и тем самым повышать риск заболеваний во взрослом возрасте. Clark P.M. (1998) выявил, что низкий вес при рождении был связан с повышением артериального давления в детстве и во взрослой жизни. Проведенный сравнительный анализ массы тела при рождении и экскреции гормонов надпочечников (андрогенов и глюкокортикоидов) показал, что при снижении массы тела новорожденных происходит повышение экскреции метаболитов глюкокортикоидов (выведения с мочой сульфата дегидроэпиандростерона) на 40 % [10].

Имеются и некоторые данные о программировании адреноренальной активности у человека: маловесные плоды имеют не только повышенный уровень кортизола в пуповинной крови, но также тенденцию к повышенной экскреции кортизола в более старшем возрасте. Факт, что данный эффект может присутствовать и во взрослой жизни, подтверждают исследования у мужчин 60-летнего возраста, продемонстрировавшие обратную зависимость между массой тела при рождении и уровнем кортизола в плазме крови натощак. Лица, имевшие низкую массу тела при рождении, имеют более высокую частоту пульса, что отражает повышенную активность симпатической нервной системы [12].

Активация гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы приводит к усилению катаболических процессов, проявляющихся отрицательным азотистым балансом, гиперазотемией, гипопротеинемией и гипоальбуминемией и прогрессирующей потерей массы тела. Активация симпатико-адренальной системы и, в частности, высокий уровень адреналина, норадреналина и кортизола способствуют сдвигу соотношения катаболизм/анаболизм в сторону катаболизма. Интенсивность метаболизма резко возрастает, а эффективность утилизации энергии снижается [6].

Кроме того, дефицит массы тела при рождении был связан с нарушением глюкозной толерантности и инсулиннезависимым диабетом [10].

У плода инсулин играет ключевую роль в стимуляции клеточного деления посредством стимуляции секреции

инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). Резистентность к инсулину в некоторых специфических тканях, таких как скелетная мускулатура, может играть роль защитного механизма, который позволяет экономнее использовать глюкозу при ее недостаточном поступлении за счет ограничения роста плода. Адаптация может выражаться и в уменьшении мышечной массы и гипотрофии при рождении, т.к. скелетная мускулатура – основная периферическая ткань, на которую действует инсулин в зрелом возрасте. Сохранение подобной резистентности к инсулину в постнатальном периоде, может быть представлено различными метаболическими аномалиями.

МР-спектроскопия с ^{31}P показала, что взрослые люди с низкой массой тела при рождении в анамнезе имеют сниженный уровень гликолиза и продукции АТФ в скелетной мускулатуре. Другие исследования с использованием стабильных изотопов и непрямой калориметрии выявили у них повышенное окисление жиров [12].

Заслуживает интереса вопрос о возможной ассоциации малой массы тела при рождении с последующим риском нарушений липидного обмена, что имеет непосредственное отношение к риску атеросклероза.

Нарушение метаболизма липидов и синтеза факторов свертывания крови может быть связано с изменением функции печени на фоне малой массы тела. В условиях дефицита нутриентов и гипоксии плода, особенно на поздних сроках гестации, печень оказывается одним из наиболее уязвимых органов, что приводит к выраженному относительному дефициту структурных элементов и массы этого органа к моменту рождения ребенка. Связь малой массы тела при рождении с дефицитом массы печени носит отчетливый характер и сохраняется, как минимум, на протяжении всего первого года жизни, и при этом на каждые недостающие 1000 г массы тела ребенка при рождении приходится в среднем 59 г дефицита массы печени. Нарушение роста печени может приводить к стойким нарушениям метаболизма холестерина, связанного с липопротеинами низкой плотности. Новорожденные, имеющие признаки задержки внутриутробного развития, характеризуются повышенными цифрами сыровоточного уровня липопротеинов низкой плотности. В последующем дети способны поддерживать тот ранговый уровень сыровоточного холестерина, который фиксируется у них к 6 месяцам жизни. Возможно, это связано со стойкими изменениями активности рецепторов липопротеинов низкой плотности, локализованных в печени [4].

Таким образом, в процессе развития гипотрофии постепенно изменяются все виды обмена. На первых этапах истощаются депо гликогена и жира. При сохраняющемся выраженном дефиците пищевых веществ происходит распад белка, преимущественно в мышечной ткани. Снижается уровень короткоживущих белков крови (трансферрина, церулоплазмينا и др.), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка приводят к снижению иммунитета в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся

повреждением клеточных мембран, уменьшению секреции транспортных белков, внутриклеточному дефициту энергии и нарушению транспорта микронутриентов. Снижается активность ферментов и секреция инсулина, а также инсулиноподобного фактора роста, падает инсулинорезистентность, нарушается синтез фибриногена и факторов свертывания крови [8].

Недостаточное питание и возникающий при этом стресс приводят к резкому повышению выработки кортизола, что в условиях сниженного синтеза инсулина увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это приводит к усилению процессов катаболизма, которые усугубляются при снижении выработки инсулиноподобного фактора роста и трийодтиронина. В условиях катаболической направленности обменных процессов энергия (глюкоза) направляется преимущественно к мозгу, нарушается инсулинозависимый рост тканей, снижается масса тела и замедляется линейный рост [8].

Изменения, происходящие при гипотрофии, не могут не коснуться пищеварительной системы. Возникает атрофия слизистой оболочки кишечника, что сопровождается снижением ферментативной активности и выработки соляной кислоты, затрудняются процессы переваривания и усвоения пищи. Нарушается моторика ЖКТ, страдает местный иммунитет. Все эти изменения приводят к дисбактериозу кишечника, который дополнительно усугубляет процесс пищеварения [8].

При развитии гипотрофии энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный. Повышается распад жира (гипотрофия I–II степени). Неэстерифицированные жирные кислоты используются как источник энергии. Увеличивается биосинтез из холестерина жирных кислот, необходимых для поддержания функционирования пищеварительной системы, и кортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. При тяжелых нарушениях у детей с гипотрофией III степени организм переходит на режим максимальной экономии энергии. В результате процесс распада жиров существенно замедляется, ухудшается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, снижается концентрация фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к нарушению строения и функционирования клеточных мембран, уменьшению концентрации кортикостероидов и жирных кислот [7]. Развивается дефицит эссенциальных жирных кислот. Изменения, происходящие в мембранах клеток в совокупности с постепенно развивающейся декомпенсацией антиоксидантной системы и снижением липопротеин-липазной активности, приводят к снижению ассимиляции триглицеридов в тканях. Возникает перегрузка печени триглицеридами, нарушается ее функционирование [8].

Трофологическая недостаточность на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) представляет большой интерес для научной и практической медицины. В России основы соединительнотканного направления заложил профессор А.А. Богомолец, который в 1928 г. высказал предположение, что именно соединительная ткань представляет направляющее, формативное начало, “корень человека” и предопределяет состояние здоровья и болезни. Действительно, “распространенная по всему

организму и объединенная общими чертами биохимической структуры, соединительная ткань с ее чрезвычайной поливалентностью, с ее весьма важной трофической ролью в организме регулирует жизненные функции организма, определяет качественную и количественную стороны его реакций... Базой конституции организма является физиологическая система соединительной ткани”. Выделяя астенический конституциональный тип, он указывал, что “все признаки, по которым узнаем астеника: длинная, тонкая шея, узкая, плоская и длинная грудная клетка, узкий таз, слабая мускулатура, *scapulae alatae*, слабое развитие жировой ткани, тонкая, бледная кожа, *costa decima fluctuans*, вялая брюшная стенка, наклонность к паховым грыжам, малое сердце, наклонность к спланхноптозу, *ren mobile* – говорят о врожденной, часто наследственной гипоплазии соединительной ткани. Нет никакого сомнения, что многие астеники к тому же имеют предрасположение к туберкулезу, малокровию, гипоплазии сердца и сосудистой системы”. Эта оценка на основе имеющихся в то время данных помогла понять значение соединительнотканной неполноценности в формировании астенического габитуса с присущими ему дефектологическими особенностями [1].

Генетически детерминированный морфологический “каркас” организма отражается в конституции индивидуума. Для пациентов с ДСТ считают характерным астенический тип конституции, относя его к основным фенотипическим проявлениям этого синдрома [9].

Гипотрофия (трофологическая недостаточность), как одна из характеристик астенического типа, наблюдаются у всех пациентов с дифференцированными признаками ДСТ и у 40% с недифференцированными признаками [2].

Предположить наличие ДСТ можно уже с периода новорожденности. Но выявляемость признаков ДСТ в этом возрасте минимальна: арахнодактилия, искривление оси туловища, гипопластическое телосложение. Особенно наглядно сравнение исходных показателей массы тела при рождении ($2859 \pm 64,7$ против $3036 \pm 56,8$ у новорожденных без ДСТ, роста ($47,0 \pm 1,5$ против $50,9 \pm 1,2$) и окружности грудной клетки ($34,0 \pm 0,7$ против $36,2 \pm 0,8$) [12].

Логично предположить, что антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с малой массой тела, не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках соединительной ткани, претерпевающей интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза, прежде всего в ходе внутриутробного развития. Изменения обмена веществ, полученные при клинических исследованиях людей с низкой массой тела при рождении, возможно, имеют свои особенности при ДСТ, но пока этот вопрос открыт. Клинические и лабораторные проявления нарушения обмена веществ у пациентов с дифференцированной и недифференцированной формами дисплазии соединительной ткани, методы их коррекции до сих пор изучены не достаточно.

Литература

1. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте

- профилактики ранней и внезапной смерти : дис. ... докт. мед. наук. – Омск, 2005. – 432 с.
2. Гладких Н.Н. Дисрегуляция сердечно-сосудистой системы и возможности ее ранней диагностики при синдроме дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2003. – 21 с.
 3. Дмитриев Д.А., Ташкова М.Н. Связь между антропометрическими показателями при рождении и показателями вегетативной регуляции // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 1. – С. 143.
 4. Кельмансон И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 2. – С. 12–18.
 5. Луфт В.М., Хорошилов И.Е. Оценка трофологического статуса и эффективности искусственного питания // Парентеральное и энтеральное питание в хирургии / под ред. Е.И. Маевского, Л.Н. Костюченко. – Пушино, 1997. – С. 8–38.
 6. Лялюкова Е.А. Трофологическая недостаточность при дисплазии соединительной ткани: клиническое значение, механизмы развития // Актуальные вопросы внутренней патологии: дисплазия соединительной ткани. – Казань, 2007. – С. 81–85. – (Приложение к "Казанский медицинский журнал", № 5).
 7. Неудачин Е.В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии детей раннего возраста : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 49 с.
 8. Скворцова В.А., Нетребко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 17–21.
 9. Тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : метод. рекомендации для врачей / под ред. А.И. Мартынова. – М., 2010. – 45 с.
 10. Ташкова М.Н. Связь между массой и длиной тела при рождении и функциональным состоянием детского организма в дошкольном возрасте : дис. ... канд. биол. наук. – Чебоксары, 2004. – 167 с.
 11. Хорошилов И.Е. Парентеральное питание в клинической практике // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 118–121.
 12. Ширяева Т.Ю. Гормональные факторы роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и у детей с различными формами задержки роста : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 31 с.
 13. Godfrey K., Barker D. Fetal nutrition and adult disease // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, No. 5. – P. 1344–1352.
 14. Schaywitz B.A. The sequelae on hypoxic-ischemic encephalopathy // Semin. Perinatol. – 1987. – Vol. 11, No. 2. – P. 180–191.

Поступила 13.05.2011