

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.36-02

**ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ****Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В.***ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: polutovanat@mail.ru*

Недостаточность углеводного обмена в печени, нарушение ее глюкостатической функции может носить первичный наследственный и вторичный приобретенный характер. Причем приобретенные формы печеночной недостаточности в поддержании углеводного гомеостаза могут возникать как следствие прямого цитотоксического действия на паренхиму печени патогенных факторов бактериально-токсической, иммунноаллергической, онкогенной природы экзогенного или эндогенного происхождения. В ряде случаев расстройства углеводного обмена в печени возникают в результате нарушений оксигенации паренхимы печени или развития холестаза [1–5].

Следует отметить важное значение нарушений гормонального баланса, в частности изменений соотношения в организме инсулина и контринсулярных гормонов в расстройствах процессов гликолиза, гликогенолиза, гликогенеза, гликогеногенеза, окисления субстратов в цикле Кребса и других реакциях.

*Характер и механизмы нарушений
углеводного обмена в печени
при наследственных формах патологии*

Наследственные нарушения метаболизма углеводов в печени именуют гликогенозами (болезни накопления) и агликогенозами (отсутствие гликогена в печени).

Следует отметить, что гликогенозы могут быть не только печеночного происхождения, но и мышечного, а также носить смешанный и даже генерализованный характер.

Первая идентификация гликогенозов и их классификация была предложена супругами Согі (1957). В последующем было установлено XI различных энзиматических дефектов метаболизма углеводов, приводящих к качественным и количественным нарушениям содержания гликогена в органах и тканях. Наиболее часто встречающимися гликогенозами являются гепаторенальный гликогеноз Ia типа (болезнь Гирке), описанный впервые von Gіrke в 1929 г. [2, 5].

Заболевание выявляется в раннем детском возрасте, характеризуется резким снижением содержания глюкозы в крови (ино-

гда до 0,55–1,1 ммоль/л) и сопровождается развитием судорог, рвоты, коллапса.

Основной генетический дефект, лежащий в основе данного заболевания – это недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы, наследуемая аутосомно-рецессивно. При этом в ткани печени накапливается глюкозо-6-фосфат, активирующий Д-форму гликогенсинтетазы. Последнее приводит к прогрессирующему возрастанию содержания гликогена в печени. Одновременно выявляется избыточное отложение гликогена в канальцах почек.

Снижение содержания глюкозы в крови подавляет продукцию инсулина, что приводит к активации липолиза, развитию гиперлипидемии, нарушению утилизации субстратов в цикле Кребса. Одновременно возникает накопление промежуточных продуктов распада углеводов и жиров: молочной, пировиноградной кислоты, жирных и кетокислот, а также холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты.

Достаточно быстро формируется метаболический ацидоз. Формирование гепаторенального гликогеноза нередко приводит к развитию таких осложнений, как подагра, уrolитиаз.

Касаясь нарушений клеточного состава периферической крови при гликогенозе Ia типа, следует отметить развитие анемии и лейкопении, при этом в лейкоцитах резко увеличивается содержание гликогена.

Прогноз заболевания неблагоприятен вплоть до развития летальных исходов (в 50% наблюдений) в раннем детском возрасте. Однако в других случаях возможно относительно благоприятное течение патологии и рождение здоровых детей в потомстве.

Гликогеноз Ib типа

Гликогеноз Ib типа характеризуется наследственной недостаточностью транслоказы глюкозо-6-фосфатазы в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, в то время как активность фермента глюкозо-6-фосфатазы достаточно велика.

Гликогеноз III типа

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса) связан с недостаточностью фермента

амило-1-6-глюкозидазы, является наиболее частой формой гликогеноза, характеризуется выраженной гепатомегалией гипокликемией, умеренным ацидозом и кетонурией. У детей отмечается умеренная задержка роста. Тем не менее течение этой формы патологии более благоприятное, чем при болезни Гирке.

Гликогеноз IV типа

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсона) – крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание связано с наследственным дефектом ветвящего фермента гликогена не только в печени, но в лейкоцитах, фибробластах и мышцах. Содержание гликогена в печени при указанной патологии чаще нормальное, однако структура его аномальна, сходна с амилопектином, включает редкие длинные наружные ветви.

Гипогликемический синдром не выражен, однако прогноз заболевания неблагоприятен в связи с ранним развитием цирроза печени.

Гликогеноз VIa типа

Гликогеноз VIa типа (болезнь Хёрса) – редкая форма аутосомно-рецессивного наследования нарушения активности фосфоорилазы печени и лейкоцитов. Заболевание характеризуется развитием гипогликемии и умеренного ацидоза. Прогноз болезни благоприятен в связи с восполнением дефекта фермента фосфоорилазы за счет активации реакций глюконеогенеза.

Этиология и патогенез агликогеноза

Агликогеноз – заболевание с аутосомно-рецессивной недостаточностью УДФ-глюкозо-гликогентрансферазы (гликогенсинтетазы) характеризуется отсутствием запасов гликогена в печени, развитием гипогликемии, особенно натощак, в связи с чем возникает необходимость частого приема пищи. В ряде случаев формируется жировая инфильтрация печени, возрастает уровень кетоновых тел в крови. Одновременно снижается содержание аминокислот в крови, участвующих в глюконеогенезе.

Характер и механизмы нарушений углеводного обмена в печени при приобретенных формах патологии

Как указывалось выше, печень играет ведущую роль в поддержании постоянства содержания глюкозы в крови за счет динамического равновесия процессов гликогенеза, глюконеогенеза, гликолиза и гликогенолиза. При повреждении паренхимы печени прежде всего нарушается глюкостатическая функция. Это обусловлено тем фактом, что

гликогенез является энергозависимым процессом. Удлинение цепи гликогена на одну молекулу глюкозы требует расхода одной молекулы АТФ и УДФ. В то же время развитие деструктивно-воспалительных процессов гепатоцитов, нарушение оксигенации и трофики печени при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, нарушения гормонального баланса, кислотно-основного состояния сопровождаются развитием типовой реакции митохондрий – набуханием [5–8].

При набухании митохондрий нарушается пространственная ориентация дыхательных ферментативных ансамблей на внутренней мембране митохондрий, разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и дыхания, возникает дефицит АТФ и, соответственно, подавление всех энергозависимых реакций, в том числе и гликогенеза. В этих случаях нагрузка глюкозой приводит к появлению длительной диабетической гипергликемической кривой, а вне нагрузки глюкозой или при редком приеме пищи в связи с истощением запасов гликогена возможна гипогликемия.

Пораженная печень теряет способность трансформировать в гликоген и другие субстраты в реакциях глюконеогенеза, что приводит к избыточному накоплению в крови, тканях и паренхиме печени молочной, пировиноградной, жирных кислот, кетокислот, аминокислот. Последнее в свою очередь является одним из патогенетических факторов развития метаболического ацидоза. Для печеночной недостаточности характерно также нарушение окисления глюкозы в пентозном цикле и соответственно развитие дефицита рибозофосфатов, а также НАДФН₂, что приводит к недостаточности антиоксидантных систем и активации свободнорадикальной деструкции гепатоцитов. Нарушения трансформации пировиноградной кислоты в гликоген и окисления ее в цикле трикарбоновых кислот при печеночной недостаточности сопровождается активацией альтернативных механизмов ее метаболизма с образованием токсических соединений – ацетона и бутиленгликоля.

Нарушения углеводного обмена в печени при гормональном дисбалансе

Основными гормональными регуляторами углеводного обмена в печени являются инсулин и контринсулярные гормоны (глюкогон, адреналин, норадреналин, тираксин, трийодтиранин, соматотропный гормон и адренкортикотропный гормоны).

В то же время следует отметить, что гепатоциты занимают промежуточное положение между клетками высокоинсулин-

зависимых органов и тканей (жировой, соединительной, мышечной, кроветворной и др.) и инсулиннезависимых (центральной нервной системы, надпочечников, гонад, глаза) [2, 3, 5].

Как известно, плазматическая мембрана гепатоцита, в отличие от мио- и липоцита, свободно проницаема для глюкозы без участия инсулина. В то же время в условиях нормы под влиянием инсулина возникает активация гексокиназы (глюкокиназы) в гепатоцитах, миоцитах и липоцитах, а также усиливается синтез жирных кислот из глюкозы, активируются пентозные и гликолитические пути метаболизма глюкозы, повышается активность ферментов цикла Кребса. Активация указанных реакций обеспечивает усиление синтеза АТФ. Дефицит инсулина, как известно, может носить наследственный или приобретенный характер, быть абсолютным или относительным, иметь панкреатическое или внепанкреатическое происхождение. В настоящее время очевидна возможность развития сахарного диабета I и II типов как самостоятельных нозологических форм патологии наследственного генеза, а также формирование вторичного сахарного диабета симптоматического характера при различных эндокринопатиях, сопровождающихся гиперпродукцией контринсулярных гормонов, а также при воспалительно-деструктивных процессах в поджелудочной железе неаутоиммунного характера (при несбалансированном питании, недостаточности незаменимых аминокислот, витаминов, микроэлементов и т.д.) [6, 9, 10].

В условиях дефицита инсулина, абсолютного или относительного преобладания контринсулярных гормонов при различных эндокринопатиях подавляются процессы гликогенеза, снижается активность ферментов пентозного цикла окисления глюкозы, а также окисление субстратов в цикле Кребса. Гликогенез активизируется лишь под влиянием гормонов АКГТГ и глюкокортикоидов при стрессорных ситуациях, болезни и синдроме Иценко – Кушинга, стероидной терапии. Между тем усиление продукции

контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, тираксина, триодтиранина) приводит к активации ферментов фосфоорилазы и глюкозо-6-фосфатазы в гепатоцитах и соответственно к усилению мобилизации гликогена из депо.

Таким образом, при нарушениях гормонального баланса, в частности при различных формах сахарного диабета (первичного и вторичного), возникает несостоятельность глюкостатической функции печени. При этом глюкоза не утилизируется в инсулинзависимых органах и тканях, а также в печени, несмотря на то, что проницаемость мембран гепатоцитов при вышеуказанных гормональных нарушениях для глюкозы не меняется. Однако в условиях дефицита инсулина блокируются все последующие метаболические пути ее превращения. Последнее приводит к развитию гипергликемии, глюкозурии, лактат- и/или кетоацидоза жировой инфильтрации печени и к тяжелым морфофункциональным изменениям со стороны различных органов и систем.

Список литературы

1. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И. и др. Вирусные гепатиты. Новосибирск: Вектор-Бест, 2003. 58 с.
2. Патология: учебник: В 2 т. / П.Ф. Литвицкий. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 624 с.
3. Патология: учебник: В 2 т. / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1024 с.
4. Патология: учебник: В 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева, В.В. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 608 с.
5. Патология: В 3 т.: учеб. для студ. высш. учеб. заведений / Под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. 4-е изд., стер. Т. 2. М.: Издательский центр «Академия», 2013. 256 с.
6. Подымова С.Д. Острые гепатиты при инфекционных заболеваниях // Гастроэнтерология. 2008. № 1. С. 38–42.
7. Порядин Г.В. Патология. Курс лекций: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 592 с.
8. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 808 с.
9. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике // Инфекционные болезни. 2012. № 2. С. 82–98.
10. Циммерман Я.С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. № 7. С. 5–14.