

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

С. А. Перепелица^{1,2}, О. В. Седнев²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Балтийский Федеральный Университет им. Иммануила Канта
Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Pathogenetic Role of Cholesterol and Triglyceride Metabolic Disturbances in the Development of Critical Conditions

S. A. Perepelitsa^{1,2}, O. V. Sednev²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia
14, Aleksandr Nevsky St., Kaliningrad 236041

В обзоре рассматриваются механизмы развития дыхательной недостаточности, обусловленные нарушением липидного обмена. Представлены данные о составе легочного сурфактанта, липидном дисбалансе при тяжелой сочетанной травме, сепсисе, гестозах. Показана взаимосвязь концентрации холестерина, триглицеридов с развитием преэклампсии и эклампсии. Подробно изложены сведения о пренатальном и постнатальном синтезе триглицеридов и холестерина.

Ключевые слова: липиды, холестерин, триглицериды, сурфактант, дыхательная недостаточность

The review considers mechanisms for the development of respiratory failure caused by lipid metabolic disturbances. It gives data on the lung surfactant composition and lipid imbalance in severe concomitant injury, sepsis, and gestosis. Information on the prenatal and postnatal synthesis of triglycerides and cholesterol is detailed.

Key words: lipids, cholesterol, triglycerides, surfactant, respiratory failure

DOI:10.15360/1813-9779-2015-5-67-74

Критические состояния являются актуальной темой клинических исследований, т.к. сопровождаются развитием полиорганной недостаточности, нарушением различных видов обмена, в том числе и липидного [1–4]. При критических состояниях всегда развивается дыхательная недостаточность, что обусловлено нарушением кровообращения, микроциркуляции и участием легких в белковом и липидном обмене, т.е. нарушается продукция альвеолоцитами 2-го типа сурфактанта, который обеспечивает нормальную вентиляцию легких. Легочный сурфактант (ЛС) человека на 80–85% состоит из липидов, нейтральные липиды и холестерин составляют 10–20% от обще-

Critical illness is accompanied by multiple organ failure and disturbances of metabolism of different types, including the one of lipids [1–4]. Critical illness is commonly accompanied by a respiratory failure caused by poor circulation, microcirculation and lung involvement in protein and lipid metabolism. The production of surfactants of a second type, which provide adequate lung ventilation, is disturbed as well. Human lung surfactant (LS) consists of lipids by 80–85%, 10–20% and 80–90% of which composed of neutral lipids (cholesterol and phospholipids, respectively) [5–7]. Cholesterol and triglycerides as components of LS affect LS functions by various ways. The main surface-active substances

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

го количества липидов, фосфолипиды — 80–90% [5–7]. Холестерин и триглицериды являются важными компонентами легочного сурфактанта (ЛС) и вносят различный вклад в выполнение его функций. Основными веществами, влияющими на поверхностное натяжение альвеол, являются фосфолипиды (ФЛ): фосфатидилхолин, дипальмитоил-фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилсерин и др. Фосфатидилхолин составляет около 70–75% фосфолипидов, на долю дипальмитоилфосфатидилхолина приходится 60–65% и 10% составляет фосфатидилглицерин. Основной поверхностно — активный компонент сурфактанта — фосфатидилхолин [8, 9]. Холестерин является предшественником стероидных гормонов, важным компонентом клеточных мембран и внутриклеточных органелл, дыхательных структур, играет важную роль в латеральной диффузии липидов и белков и в фазовой организации ЛС. Нарушение соотношения компонентов сурфактанта вызывает изменение его функций. Холестерин может синтезироваться многими тканями, его синтез находится под метаболическим контролем. Основную часть липидов крови составляют жирные кислоты, которые являются важным энергетическим субстратом, входят в состав фосфолипидов мембран [10–13].

Продукты липидного обмена играют важную роль в патогенезе наиболее проблемных заболеваний: острого респираторного дистресс — синдрома (ОРДС), сепсиса, тяжелой механической травмы, гестоза, а также заболеваний новорожденных. Изменения концентрации липидов крови происходят в различных диапазонах и зависят от этиологии, тяжести заболевания. Течение сепсиса характеризуется нарушением продукции триглицеридов (ТГ). При благоприятном течении заболевания к 3–4 суткам лечения у больных с исходно повышенным уровнем ТГ происходит дальнейший его рост, а его концентрация у выживших больных достоверно выше исходных значений и соответствующих показателей у больных с летальным исходом. Уровень общего холестерина (ХС) при сепсисе находится в пределах физиологической нормы и существенно не меняется в течение заболевания. Одной из возможных причин разницы в концентрациях ТГ и липидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) при сепсисе у выживших и умерших больных может быть разница уровней TNF- α , ингибирующего активность липопротеинлипазы [14].

В работах Левит А. Л. и Малковой О. Г. показано, что существует взаимосвязь между тяжестью повреждения легких по шкале Murray и концентрацией триглицеридов у больных с сепсисом. У пациентов с ОРДС выявлены отрицательная корреляция концентрации ТГ и индекса оксигенации, положительная взаимосвязь concentra-

that affect the surface tension of the alveoli are phospholipids (PL): phosphatidylcholine (its contribution is the most, 70–75%), dipalmitoilphosphatidylcholine (contributed by 60–65%), phosphatidylglycerol, phosphatidylserin (10%). [8, 9]. Cholesterol is a precursor of steroid hormones, an important component of cell membranes and intracellular organelles, and respiratory structures. It plays an important role in the lateral diffusion of lipids and proteins, and is vital for a drug localization. The alteration of ratio of surfactant components causes a change in its functions. Cholesterol can be synthesized by many tissues and its synthesis is under metabolic control. The main components of blood lipids are fatty acids, an important source of energy and a part of membrane phospholipids [10–13]. The products of lipid metabolism play an important role in the pathogenesis of the most serious diseases, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, severe mechanical trauma, preeclampsia, and neonatal diseases. The changes in blood lipids level occur in different ranges and depend on the etiology and severity of the disease. Sepsis is characterized by impaired production of triglycerides (TG). A further growth of a triglyceride level was observed 3–4 days after the onset of treatment in patients with high initial triglyceride level, and its baseline level in survived patients was significantly higher than in patients with fatal outcome.

In a case of sepsis, the total cholesterol level remains within the physiological range and does not change significantly within the disease. The diversity in TG and very low density lipids (VLDL cholesterol) levels in case of sepsis in survivors and deceased patients is due to the differences in levels of TNF α , which inhibits the activity of lipoproteinlipase [14]. The works of A. L. Levit and O. G. Malkova have shown a correlation between the severity of lung injury according to Murray scale and triglyceride concentration in patients with sepsis. A negative correlation of TG blood level and the index of oxygenation and a link with the index of extravascular water in lungs was observed in patients. Association between the TG concentration and severity of lung injury in ARDS patients can be caused by dysfunction of alveoli and suppression of lipase activity [11, 15].

Severe concomitant injury (SCI) is accompanied by development of hypocholesterinemia, which can be caused by blood loss and impaired synthetic liver function. Intensive therapy of patients admitted to the intensive care unit included massive infusion of colloid and crystalloid solutions, which also reduced the level of total cholesterol. In case of severe combined injury (SCI) tissues and cells need energy and renewal of structural components such as phospholipids, cholesterol, proteins in order to restore the integrity of damaged organs. All these

ции триглицеридов с индексом внесосудистой воды в легких. Существование связи между концентрацией ТГ и маркерами тяжести повреждения легких при ОРДС может быть обусловлено нарушением функции альвеолоцитов и подавлением активности липазы [11, 15].

Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) сопровождается развитием гипохолестеринемии, что может быть обусловлено кровопотерей, нарушением синтетической функции печени. Проведение интенсивной терапии с массивной инфузией коллоидно-кристаллоидных растворов больным, поступающим в реанимационное отделение, также способствует снижению уровня общего холестерина. При ТСТ для восстановления целостности поврежденных органов, тканей и клеток необходимы энергия и структурные компоненты: фосфолипиды, холестерин, белки. Все это может объяснять снижение холестерина в крови этих больных в период наблюдения. У выживших больных в течение первой недели после травмы показатель концентрации холестерина ниже нормальных значений. У больных с ТСТ, кровопотерей и нарушением гемодинамики в ранние сроки после травмы выявлены нарушения обмена холестерина и свободно-радикальных процессов, имеющих различия в группе выживших и умерших больных [16]. В то же время при ТСТ уровень ТГ не превышает нормальных значений и в два раза ниже, чем у больных с сепсисом. На изменения показателей липидного обмена при критических состояниях влияет возраст пациентов [14].

При изучении влияния гестоза на состояние липидного обмена выявлено, что в ближайшем послеродовом периоде концентрация ТГ значительно выше возрастной и физиологической нормы, у всех родильниц отмечается умеренное повышение концентрации общего ХС за счет роста концентрации липопротеинов низкой плотности. У родильниц после кесарева сечения и пациенток с гестозом средней тяжести наблюдается снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови до 10–11% от общего ХС.

Таким образом, при сепсисе, тяжелой механической травме и гестозах средней тяжести наблюдаются атерогенные изменения метаболизма липидов, характеризующиеся ростом уровня ТГ и ХС ЛПОНП при сниженной концентрации ХС ЛПВП. Изменения уровней ТГ и ХС ЛПОНП при сепсисе и гестозе происходят в диапазоне концентраций, превышающем верхнюю границу физиологической нормы. Нормализация уровня ТГ при сепсисе сочетается с благоприятным клиническим исходом [14].

Гестоз и плацентарная недостаточность — многофакторная проблема акушерства, анестезиологии-реаниматологии. У родильниц с преэклампсией содержание триглицеридов и ХС

facts could explain the decrease of cholesterol blood level in these patients during the observation period. One week after the injury cholesterol level was below normal values. The disturbances of cholesterol metabolism and free radical processes, blood loss and hemodynamic instability at early stages after injury were observed in patients with SCI. The indexes were different in survivors and in patients with fatal outcome [16]. At the same time in case of SCI the level of triglycerides exceeded the normal values and were two times lower than in patients with sepsis. The age of patients had significant effect on these changes of lipid metabolism in critical illness [14].

In case of preeclampsia in immediate postpartum period the concentration of TG is significantly higher than the age-related physiological norms, and all postpartum women experienced a moderate increase of total cholesterol concentration due to increased very low density lipoprotein (VLDL cholesterol) levels. A 10–11% decrease in high density lipoproteins (HDL cholesterol) blood level was observed in patients after caesarean section and in patients with moderate gestosis. Thus, increases in triglycerides and VLDL cholesterol level with reduced HDL cholesterol level occurred in sepsis, severe mechanic trauma and gestosis of moderate severity. The changes of TG and VLDL cholesterol levels in sepsis and preeclampsia occurred in the range of concentrations above the upper limit of the physiological norm. Positive dynamics of triglyceride level in sepsis correlated with favorable clinical outcome [14].

Preeclampsia and placental insufficiency is a multifactorial issue of obstetrics, anesthesiology and reanimatology. VLDL cholesterol level was significantly increased in patients with preeclampsia. The accumulation of fatty acids stimulates the synthesis of VLDL in liver, which is consistent with the data on elevated TG and VLDL cholesterol levels in blood in postpartum women with preeclampsia. The reason for TG and VLDL accumulation in blood within preeclampsia may be caused by elevated levels of cytokines, particularly TNF- α . Preeclampsia causes multiple organ failure, in which all the types of metabolism are impaired. Increased levels of cytokines can directly affect metabolic processes. TNF- α inhibits lipoproteinlipase and inhibits the VLDL destruction. The accumulation of cholesterol in gestosis of moderate severity can be caused by direct effects of TNF- α . Therefore, the increase of triglycerides and VLDL cholesterol blood levels occurring in the blood of pregnant women can be an indicator of possible preeclampsia. In case of eclampsia with fatal outcome 3–4 days after the delivery an increase of total cholesterol and HDL cholesterol concentrations (up to 30% in total cholesterol) was observed. There were certain changes in biochemical parameters within 3–4 days after birth in case of eclampsia and pre-eclampsia. The changes in lipid

ЛПОНП достоверно повышено. Накопление жирных кислот стимулирует синтез ЛПОНП в печени, повышение концентрации ЛПОНП и ТГ в крови, что согласуется с данными о повышенном содержании ТГ и ХС ЛПОНП в крови родильниц с преэклампсией. Причиной накопления ТГ и ЛПОНП в крови при гестозе может быть повышенный уровень цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). Течение гестоза способствует возникновению полиорганной недостаточности, при которой изменяются все виды обмена. Рост уровня цитокинов, может непосредственно влиять на обменные процессы. TNF- α ингибирует липопротеинлипазу и тормозит распад ЛПОНП. Накопление ЛПОНП при гестозе средней тяжести может быть обусловлено непосредственным воздействием TNF- α . Поэтому регистрируемое в крови беременных стойкое повышение уровня ТГ и ХС ЛПОНП может служить признаком вероятности развития гестоза. В случае эклампсии с летальным исходом к 3–4-м суткам послеродового периода отмечается повышение концентрации общего ХС при одновременном росте концентрации ХС ЛПВП (до 30% в общем ХС). В течение 3–4 суток после родов как при эклампсии, так и при преэклампсии в плазме крови сохраняются характерные изменения биохимических показателей. Изменения липидного обмена указывает на крайнюю степень дезадаптации систем организма матери при попытке обеспечить потребности плода [17].

Анемия беременных сопровождается нарушением фосфолипидного спектра, увеличением содержания ХС и лизофосфатидов (ЛФ), изменениями в структуре липидтранспортной системы, обеспечивающей обновление билипидных компонентов мембран эритроцитов. На сроке беременности 32–34 недель в мембранах эритроцитов женщин, с осложненной анемией беременностью, увеличено процентное содержание лизофосфатидов и холестерина, а количество общих фосфолипидов и фосфатидилинозитолов снижено. Дисперсионный анализ показал, что степень влияния анемии на содержание общих фосфолипидов составила 11,1%, а на отношение фосфолипидов и холестерина – 23,9% [18].

Каждому периоду внутриутробного развития соответствует определенные закономерности синтеза липидов, которые используются как пластический материал для быстро растущих органов и тканей плода. Образование жировой ткани происходит за счет собственного синтеза липидов, т.к. их трансплацентарный переход от матери ограничен. Источником синтеза липидов у плода являются ацетаты, которые легко проникают через плаценту. Путем пиноцитоза или эндоцитоза осуществляется прохождение через плаценту липопротеинов низкой плотности, трансферринов, гор-

metabolism are indicative of extreme-degree maladjustment of mother body's systems when trying to meet the needs of the fetus [17].

Anaemia in pregnant women is accompanied by disturbances of the phospholipid spectra, an increase of cholesterol and lysophosphatides levels and certain changes in the structure of lipid-transport system, which provide the renewal of the components of red blood cells (RBC) membranes. At the gestational age of 32–34 weeks RBC of women with anemia show an increased of lysophosphatides and cholesterol levels; the level of common phospholipids and phosphatidylinositols is reduced. Analysis of variance showed that the degree of anemia affected total phospholipids content was 11.1%, and the ratio of phospholipids and cholesterol was 23.9% [18].

Each period of prenatal development is characterized by certain patterns of lipid synthesis, which are used as a kind of plastic material for the rapidly growing bodies and tissues of the fetus. The formation of adipose tissue occurs at the expense of own lipids synthesis, because their transplacental passage from mother's body is limited. The source of lipid synthesis in fetus are acetates, which can easily accross placenta. The passage of LDLs, transferrin, hormones through placenta occurs by pinocytosis or endocytosis. Membrane-bound enzymes, particularly alkaline phosphatase (AP) and its thermostable isoenzyme (TIAP) specific for the placental tissue play the major role in the transport of nutrients from mother to fetus. TIAP is produced by placenta beginning from the 7th week of gestation, and its level increases progressively by the end of pregnancy. TIAP is consider as a biomarker of placental insufficiency, ectopic pregnancy or malignant tumors [13, 19, 20].

Hepatocyte growth factor (HGF) is an activator of cytokines during embryogenesis. It regulates the concentration of hepatocytes and stromal elements. It is localized in syncytiotrophoblast of villi, villous populations of cytotrophoblasts and amnial epithelium of placenta [15]. Full peroxidation does not occur in the liver of the fetus perinatally. At the same time the fetus produces ketone bodies from acetate beginning from the early gestational ages, although the rate of their formation is very low, much lower than in neonates. The greatest part of cholesterol is synthesized in fetal liver, only 20% of cholesterol comes via placenta from the mother's body. The accumulation of cholesterol occurs in the period of myelination and increase of body weight. The concentration of blood lipids is affected by genetic factors, diet, endocrine regulation and features of utero-placental blood flow [20]. Surfactant synthesis begins at 20–22 weeks of gestation, The main production of surfactant occurs at 35–36 week of gestation. The main surface active component of surfactant is phosphatidylcholine that is synthesized in two ways:

монов. Мембраносвязанные ферменты плаценты, в частности, щелочная фосфатаза и ее термостабильный изофермент, специфичный для плацентарной ткани, играет ведущую роль в транспорте питательных веществ от матери к плоду. Ее продукция плацентой начинается с 7 недель гестации и прогрессивно увеличивается к концу беременности. Это фермент является маркером плацентарной недостаточности, эктопической беременности или злокачественных образований [13, 19, 20].

Фактор роста гепатоцитов (HGF-hepatocyte growth factor) в эмбриогенезе является активатором цитокинов, регулирует концентрацию гепатоцитов и стромальных элементов. Он локализован в синцитиотрофобласте ворсин, ворсинчатых популяций цитотрофобласта, амниальном эпителии плаценты [15]. Перинатально в печени плода не происходит полного окисления липидов. В то же время, с ранних сроков гестации плод продуцирует кетоновые тела из ацетата, хотя скорость их образования очень низкая, значительно меньше, чем у новорожденных. Основное количество холестерина синтезируется в печени плода, лишь 20% его поступает трансплацентарно от матери. Накопление холестерина происходит в период миелинизации и увеличения массы тела. На концентрацию липидов крови влияют генетические факторы, характер питания, эндокринная регуляция, особенности маточно-плацентарного кровотока [20].

Аntenатально синтез сурфактанта начинается в 20–22 недели, полноценная продукция сурфактанта возможна в 35–36 недель гестации. Основным поверхностно — активным компонентом сурфактанта является фотфатидилхолин, который синтезируется двумя путями:

1. До 32 недели внутриутробного развития метилированием фосфатидилэтаноламина с помощью метилтрансферазы.

2. В поздние сроки беременности и после рождения преобладает фосфохолинтрансферазный путь, более эффективный, представляющий основной путь синтеза фосфолипидов сурфактанта.

При рождении дисфункция легочного сурфактанта может быть связана с респираторным дистресс-синдромом, перинатальной гипоксией, врожденной пневмонией или неонатальной аспирацией мекония. Аспирация околоплодными водами, меконием являются тормозящими факторами активности эндогенного сурфактанта, при появлении их в альвеолярном пространстве происходит ингибирование сурфактанта, что влечет за собой повреждение легких и воспаление [21–23].

Гликофинголипиды входят в состав клеточных мембран головного мозга и других тканей организма, что чрезвычайно важно для новорожденных и детей раннего возраста. Нарушение синтеза гликофинголипидов вызывают изменения клеточной морфологии и функции, чем способствуют

1. Up to 32 weeks of fetal development it is synthesized by methylation of phosphatidylethanolamine using methyltransferase.

2. In late pregnancy and after the birth, phosphocholine way prevails that is more effective and represents the main route of synthesis of surfactant.

The dysfunction of pulmonary surfactant at birth may be associated with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), perinatal hypoxia, congenital pneumonia and neonatal aspiration of meconium. Aspiration of amniotic fluid and meconium are factors inhibiting the activity of endogenous surfactant; in case of their appearance in alveolar space the surfactant inhibition occurs causing lung damage and inflammation [21–23].

Glycosphingolipids are components of brain cellular membranes and other body tissues, which are indispensable for newborns and young children. Alterations of glycosphingolipids synthesis cause changes in cell morphology and functions, which result in diseases that adversely affect on child's development [24]. The surfactant deficiency is the main cause of NRDS in case of a premature birth [5, 7]. Antenatal factors that influence production of surfactants include low alveolar epithelium with signs of damage, deformation of the nuclei of epithelial cells, enlargement of alveoli, vacuolization of cytoplasm deformation of nuclei and cuboidal epithelium [25]. Postnatal process of surfactant synthesis in the alveoli of preterm infants depends on gestational age and child's condition at birth, including pH, carbohydrate metabolism, temperature and body perfusion. Hypoxemia, metabolic acidosis, hypoglycemia, lungs ischemia, especially in combination with hypotension and hypovolemia, suppress surfactant synthesis. The epithelial layer of lungs can be damaged by internatal microaspiration, the use of high concentrations of oxygen in inhaled mixture in case of ALV in «hard» mode, which all lead to further reduction of level surfactants [5, 7, 25, 26]. Lipid content is changed, and the most intensive accumulation of lipids occurs in late pregnancy and in early neonatal period. The latter is very important, because restructuration of all organs and systems including metabolism occurs at this time.

Postnatal biochemical adaptation consists of several stages:

- Initial reactions of adaptation to environmental factors associated with changes in the internal environment of body (the first 6 hours of postnatal life);
- Maximal activation of the metabolism (from 6 hours to 4 days);
- Catabolic phase (days 6–14);
- Activation of anabolic processes (from 2 weeks to 3 months).

These periods of adaptation phases are critical in a number of newborns. The total lipid content in a

возникновению заболеваний, неблагоприятно отражаются на развитии ребенка [24]. При рождении недоношенного ребенка основная причина развития респираторного дистресс-синдрома) РДСН — первичный дефицит сурфактанта [5, 7]. Антенатальные факторы, влияющие на продукцию сурфактанта: низкий альвеолярный эпителий с признаками повреждения, деформация ядра эпителиальных клеток, расширение альвеол, вакуолизация цитоплазмы деформация ядер и кубического эпителия [25]. Постнатально процесс синтеза сурфактанта в альвеолах у недоношенных новорожденных зависит не только от гестационного возраста, но и состояния ребенка при рождении: показателей рН, углеводного обмена, температуры тела и перфузии. При гипоксемии, метаболическом ацидозе, гипогликемии, ишемии легких, особенно в сочетании с гипотензией и гиповолемией, синтез сурфактанта подавляется. Эпителиальный слой легких может быть поврежден вследствие интранатальной микроаспирации, применения высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси и проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами, что приводит к дальнейшему снижению синтеза сурфактанта [5, 7, 25, 26].

Содержание липидов изменяется, наиболее интенсивное их накопление происходит в конце беременности и в раннем неонатальном периоде. Удельный вес жировой ткани у недоношенного новорожденного с массой тела 1500 грамм составляет 3% от массы тела, у доношенного ребенка с массой тела 3500 грамм — 16%. Недоношенные новорожденные в раннем неонатальном периоде, как при грудном, так и искусственном вскармливании испытывают дефицит липидов, что обусловлено высокими потребностями и низкими возможностями усвоения. Для первой недели постнатального периода характерны значительные изменения суточного содержания липидов крови. В то время, как постнатально триацилглицерины становятся источником энергии [20, 27]. В организме ребенка из ацетилкоэнзима А происходит эндогенный синтез холестерина, в крови он может находиться в свободном и связанном состояниях. У новорожденных уровень холестерина в 3–4 раза ниже, чем у взрослых, но, возможна, и гиперхолестеринемия, повышение его уровня до 2,6 ммоль/л [20]. Задержка внутриутробного развития, нарушение процессов постнатальной адаптации у новорожденных (дисфункция желудочно-кишечного тракта, угнетение центральной нервной системы) сопровождаются снижением общих липидов крови [28].

Ранний неонатальный период является наиболее важным, т. к. в это время происходит кардинальная перестройка всех органов и систем, в том числе и метаболизма.

Постнатальная биохимическая адаптация состоит из нескольких этапов:

newborn body is 8–16% of body weight. Premature neonates in early neonatal period on breast and bottle feeding are deficient of lipids due to high needs and low capacity of lipid absorption. The first week of postnatal period is characterized by marked variation of blood lipid level. Triacylglycerols are becoming the source of energy [20, 27]. Endogenous synthesis of cholesterol in child's body starts from acetyl coenzyme. It can be found in blood in free and bound states. Cholesterol level in newborns is 3–4 times lower, than in adults, but hypercholesterolemia up to 2.6 mmol/l is also possible [20].

The violation of intrauterine development and the processes of postnatal adaptation in newborns (dysfunction of the gastrointestinal tract, central nervous system depression) are accompanied by an increase of total blood lipid level [28]. After the birth structural changes of adipose tissue and its chemical composition occurs. The lipids of the newborn differ from mother's lipids. Saturated fatty acids prevail in newborns, and the synthesis of unsaturated acids is very low. Essential aminoacids must be provided by fat milk. Newborns are characterized by a specific lipid composition: the increase of high density lipids and decrease of low density lipids. The rearrangement of lipid synthesis occurs later [29]. During the first year of a child's life an increase of cholesterol level is observed, its total content is not higher than 4.2 mmol/l. In developed countries cholesterol level is increased in adolescents [13].

Conclusion

Achievements in medicine resulted in a basic understanding of role of lipid metabolism in development of respiratory failure in patients of various ages. The identification of lipids, surfactant proteins are essential for maintaining of the structure and function of cell membranes and pulmonary surfactant. Numerous studies have provided the basis for the determining the structure and function of pulmonary surfactant, which is vital in maintaining alveolar homeostasis and which contributes to pathogenesis of various pulmonary disorders including infants and young children.

- Первичные реакции противодействия факторам внешней среды, изменения внутренней среды организма (первые 6 часов постнатальной жизни).
- Максимальная активация метаболизма (от 6 часов до 4-х суток).
- Катаболическая стадия (6–14 суток).
- Активация анаболических процессов (от 2 недель до 3 месяцев).

Периоды смены фаз адаптации у ряда новорожденных являются критическими.

Общее содержание жира в организме новорожденного составляет 8–16% от массы тела. После рождения изменяется структура жировой ткани и ее химический состав. Липиды новорожденного отличаются от липидов матери. У новорожденных преобладают насыщенные жирные кислоты, а синтез ненасыщенных кислот очень низкий. Потребность в эссенциальных кислотах должна обеспечиваться за счет жиров молока. Для новорожденных характерен определенный липидный состав: увеличено содержание липидов высокой плотности и снижено количество липидов низкой плотности. С возрастом происходит перестройка синтеза липидов [29]. В первый год жизни ребенка увеличивается концентрация холестерина в крови, общее его содержание не превышает 4,2 ммоль/л. В развитых странах у подростков концентрация холестерина растет в пубертатный период [13].

Литература

1. Хубутия М.Ш., Романов А.А., Курилова О.А., Тимербаев В.Х., Перакова Э.И., Поплавский И.В., Левицкая Н.Н., Гасанов А.М., Галайко С.В., Цурова Д.Х., Головинский С.В., Тарабарин Е.А. Раннее использование сурфактанта-БЛ при трансплантации легких. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 12–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-12>
2. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Пономарев Д.Н., Черныавская А.М., Шилова А.Н. Есть ли антиаритмические эффекты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у кардиохирургических больных? *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 33–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-33-43>
3. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактантотерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>
4. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть 2). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 69–86. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>
5. Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. М.: Медицинская литература; 2011: 96.
6. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269–274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
7. Шабалов Н.П. Неонатология. т.1. М.: МЕДпресс-информ; 2007: 496.
8. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть 1). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 51–73. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779.2014.10.4.51-73>
9. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутритробное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ; 2006: 384.
10. Orgeig S., Daniels C.B., Johnston S.D., Sullivan L.C. The pattern of surfactant cholesterol during vertebrate evolution and development: does ontogeny recapitulate phylogeny? *Reprod. Fertil. Dev.* 2003; 15 (1–2): 55–73. <http://dx.doi.org/10.1071/RD02087>. PMID: 12729504
11. Левит А.Л., Лейдерман И.Н., Малкова О.Г., Нитенко С.П. Расстройство липидного обмена при тяжелом сепсисе: клиническое значение и новые методы коррекции. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 66–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-66>
12. Кузков В.В., Фот Е.В., Сметкин А.А., Комаров С.А., Киров М.Ю. Связь между концентрацией триглицеридов плазмы и тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 22–25. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-22>
13. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. 6-е изд. М.: БИНОМ; 2015: 408.
14. Щербакова Л.Н., Молчанова Л.В., Малахова С.В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (1): 36–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-36>
15. Малкова О.Г., Лейдерман И.Н., Левит А.Л. Изменение показателей липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 2: 23–26. PMID: 19514436

Заключение

Достижения в области медицины представили основное понимание роли липидного обмена в развитии дыхательной недостаточности у пациентов различного возраста. Идентификация липидов, поверхностно-активных белков являются крайне необходимыми для поддержания структуры и функции клеточных мембран, легочного сурфактанта. Многие исследования обеспечили основу для изучения структуры и функции легочного сурфактанта, который играет важнейшую роль в поддержании альвеолярного гомеостаза, патогенезе различных легочных расстройств, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста.

References

1. Khubutiya M.Sh., Romanov A.A., Kurilova O.A., Timerbaev V.Kh., Pevakova E.I., Poplavsky I.V., Levitskaya N.N., Gasanov A.M., Galaiko S.V., Turova D.Kh., Golovinsky S.V., Tarabarin E.A. Ranneye ispolzovanie surfaktanta-BL pri transplantatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Early use of surfactant-BL after lung transplantation. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 12–17. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-12>. [In Russ.]
2. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Romanov A.B., Ponomarev D.N., Chernyavskaya A.M., Shilova A.N. Est li antiaritmicheskie efekty omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot u kardiokhirurgicheskikh bolnykh? *Obshchaya Reanimatologiya*. [Are there the antiarrhythmic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiothoracic patients? *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 33–43. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-33-43>. [In Russ.]
3. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Ingalyatsionnaya surfaktant-terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoy ventilatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>. [In Russ.]
4. Rozenberg O.A. Preparaty legochnogo surfaktanta pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh (chast 2). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (part 2). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 69–86. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-69-86>. [In Russ.]
5. Bauer R.R. Surfaktant v neonatologii. Profilaktika i lechenie respiratornogo distress-sindroma novorozhdennykh. [Surfactant in neonatology. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in newborn]. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2011: 96. [In Russ.]
6. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269–274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
7. Shabalov N.P. Neonatologiya. t.1. [Neonatology. v.1]. Moscow: MEDpress-inform; 2007: 496. [In Russ.]
8. Rozenberg O.A. Preparaty legochnogo surfaktanta pri ostrykh i khronicheskikh zabolevaniyakh legkikh (chast 1). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (part 1). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 51–73. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779.2014.10.4.51-73>. [In Russ.]
9. Milovanov A.P., Savelyeva S.V. Vnutritrobnoe razvitie cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei. [Intrauterine human development. Guidelines for physicians]. Moscow: MDV; 2006: 384. [In Russ.]
10. Orgeig S., Daniels C.B., Johnston S.D., Sullivan L.C. The pattern of surfactant cholesterol during vertebrate evolution and development: does ontogeny recapitulate phylogeny? *Reprod. Fertil. Dev.* 2003; 15 (1–2): 55–73. <http://dx.doi.org/10.1071/RD02087>. PMID: 12729504
11. Levit A.L., Leiderman I.N., Malkova O.G., Nitenko S.P. Rasstroistva lipidnogo obmena pri tyazhelom sepsise: klinicheskoe znachenie i novye metody korrektsii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid metabolic disturbances in severe sepsis: clinical significance and new methods of correction. *General Reanimatology*]. 2009; 5 (4): 66–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-66>. [In Russ.]
12. Kuzkov V.V., Fot E.V., Smetkin A.A., Komarov S.A., Kirov M.Yu. Svyaz mezhdou kontsentratsiei triglytseridov plazmy i tyazhestyu ostrogo respi-

Reviews

16. Мороз В.В., Решетняк В.И., Муравьева М.Ю., Жанатаев А.К., Марченко Ю.В., Дурнев А.Д. Обмен холестерина, ДНК-повреждения, апоптоз и некроз клеток в крови при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (1): 4–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-4>.
17. Мороз В.В., Шербакова Л.Н., Назаров Б.Ф., Галушка С.В., Молчанова Л.В. Информативность биохимических показателей плазмы при гестозах. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-4>
18. Осочук С.С., Рандаренко И.Г., Яроцкая Н.Н., Иванова С.В. Влияние анемии на состав и физико-химические свойства мембран эритроцитов беременных женщин. *Клин. лаб. диагностика*. 2013; 6: 20–23. PMID: 24340943
19. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
20. Данилова Л.А. (ред.). Возрастная биохимия. Учебное пособие. СПб.: СОТИС; 2007: 152.
21. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика, лечение. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>
22. Hegde S.V., Greenberg B. Newborn respiratory distress: airway abnormalities. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2015; 36 (2): 138–145. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2015.01.005>. PMID: 26001943
23. Lindenskov P.H., Castellheim A., Saugstad O.D., Mollnes T.E. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015; 107 (3): 225–230. PMID: 25721501
24. Zhang X., Kiechle F.L. Review: Glycosphingolipids in health and disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34 (1): 3–13. PMID: 15038664
25. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелица С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 126.
26. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
27. Favrais G., Tourneux P., Lopez E., Durrmeyer X., Gascoïn G., Ramful D., Zana-Taïeb E., Baud O. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014; 106 (3): 163–172. <http://dx.doi.org/10.1159/0003634-92>. PMID: 25012048
28. Попова А.С., Крупицкая Л.И., Цейликман В.Э., Рябинин В.Е., Синицкий А.И., Деев Р.В. Состояние энергетического обмена у новорожденных в норме и при развитии нарушений адаптации в раннем постнатальном периоде. *Клин. лаб. диагностика*. 2013; 1: 22–24. PMID: 23807989
29. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Бокуть С.Б. Биохимия филогенеза и онтогенеза. Минск: ИНФРА-М; 2012: 288.
30. ratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The relationship between the plasma triglyceride concentration and the severity of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 22–25. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-22>. [In Russ.]
31. Marshall V.J. *Klinicheskaya biokhimiya*. 6-e izd. [Clinical biochemistry. 6th ed.]. Moscow: BINOM; 2015: 408. [In Russ.]
32. Shcherbakova L.N., Molchanova L.V., Malakhova S.V. Dislipidemiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh razlichnoi etiologii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Dyslipidemia in critical conditions of various etiology. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (1): 36–40. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-36>. [In Russ.]
33. Malkova O.G., Leiderman I.N., Levit A.L. Izmenenie pokazatelei lipidnogo obmena u bolnykh s tyazhelym sepsisom. [Changes in lipid metabolic parameters in patients with severe sepsis]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2009; 2: 23–26. PMID: 19514436. [In Russ.]
34. Moroz V.V., Reshetnyak V.I., Muravyeva M.Yu., Zhanataev A.K., Marchenkov Yu.V., Durnev A.D. Obmen kholesterina, DNK-povrezhdeniya, apoptoz i nekroz kletok v krovi pri tyazheloi sochetannoi travme. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Cholesterol exchange, DNA damages, apoptosis and necrosis of blood cells in severe concomitant injury. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (1): 4–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-1-4>. [In Russ.]
35. Moroz V.V., Shcherbakova L.N., Nazarov B.F., Galushka S.V., Molchanova L.V. Informativnost biokhimicheskikh pokazatelei plazmy pri gestozakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Information value of biochemical plasma parameters in gestosis. *General Reanimatology*]. 2005; 1 (4): 6–10. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-4>. [In Russ.]
36. Osouchuk S.S., Randarenko I.G., Yarotskaya N.N., Ivanova S.V. Vliyaniye anemii na sostav i fiziko-khimicheskie svoystva membran eritrotsitov beremennykh zhenshchin. [The impact of anemia on content and physical chemical characteristics of membranes of erythrocytes in pregnant women]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 6: 20–23. PMID: 24340943. [In Russ.]
37. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
38. Danilova L.A. (red.). *Vozrastnaya biokhimiya*. Uchebnoye posobie. [Age biochemistry. Textbook]. Sankt-Peterburg: SOTIS; 2007: 152. [In Russ.]
39. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh: rannaya diagnostika, profilaktika, lechenie. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Neonatal respiratory distress syndrome: early diagnosis, prevention, and treatment. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 95–102. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95>. [In Russ.]
40. Hegde S.V., Greenberg B. Newborn respiratory distress: airway abnormalities. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2015; 36 (2): 138–145. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2015.01.005>. PMID: 26001943
41. Lindenskov P.H., Castellheim A., Saugstad O.D., Mollnes T.E. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015; 107 (3): 225–230. PMID: 25721501
42. Zhang X., Kiechle F.L. Review: Glycosphingolipids in health and disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2004; 34 (1): 3–13. PMID: 15038664
43. Moroz V.V., Golubev A.M., Perepelitsa S.A. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh. Patogenez, diagnostika, klinika, lechenie. [Neonatal respiratory distress syndrome. Pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 126. [In Russ.]
44. Volodin N.N. (red.). *Neonatologiya*. Natsionalnoye rukovodstvo. [Neonatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. [In Russ.]
45. Favrais G., Tourneux P., Lopez E., Durrmeyer X., Gascoïn G., Ramful D., Zana-Taïeb E., Baud O. Impact of common treatments given in the perinatal period on the developing brain. *Neonatology*. 2014; 106 (3): 163–172. <http://dx.doi.org/10.1159/0003634-92>. PMID: 25012048
46. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Tselikman V.E., Ryabinin V.E., Sinitsky A.I., Deyev R.V. Sostoyaniye energeticheskogo obmena u novorozhdennykh v norme i pri razvitiy narushenii adaptatsii v rannem postnatalnom periode. [The energetic metabolism in newborns in normal conditions and under development of disorders of adaptation in early postnatal period]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 1: 22–24. PMID: 23807989. [In Russ.]
47. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Bokut S.B. Biokhimiya filogeneza i ontogeneza. [Biochemistry of phylogeny and ontogeny]. Minsk: INFRA-M; 2012: 288. [In Russ.]

Поступила 14.05.15

Submitted 14.05.15