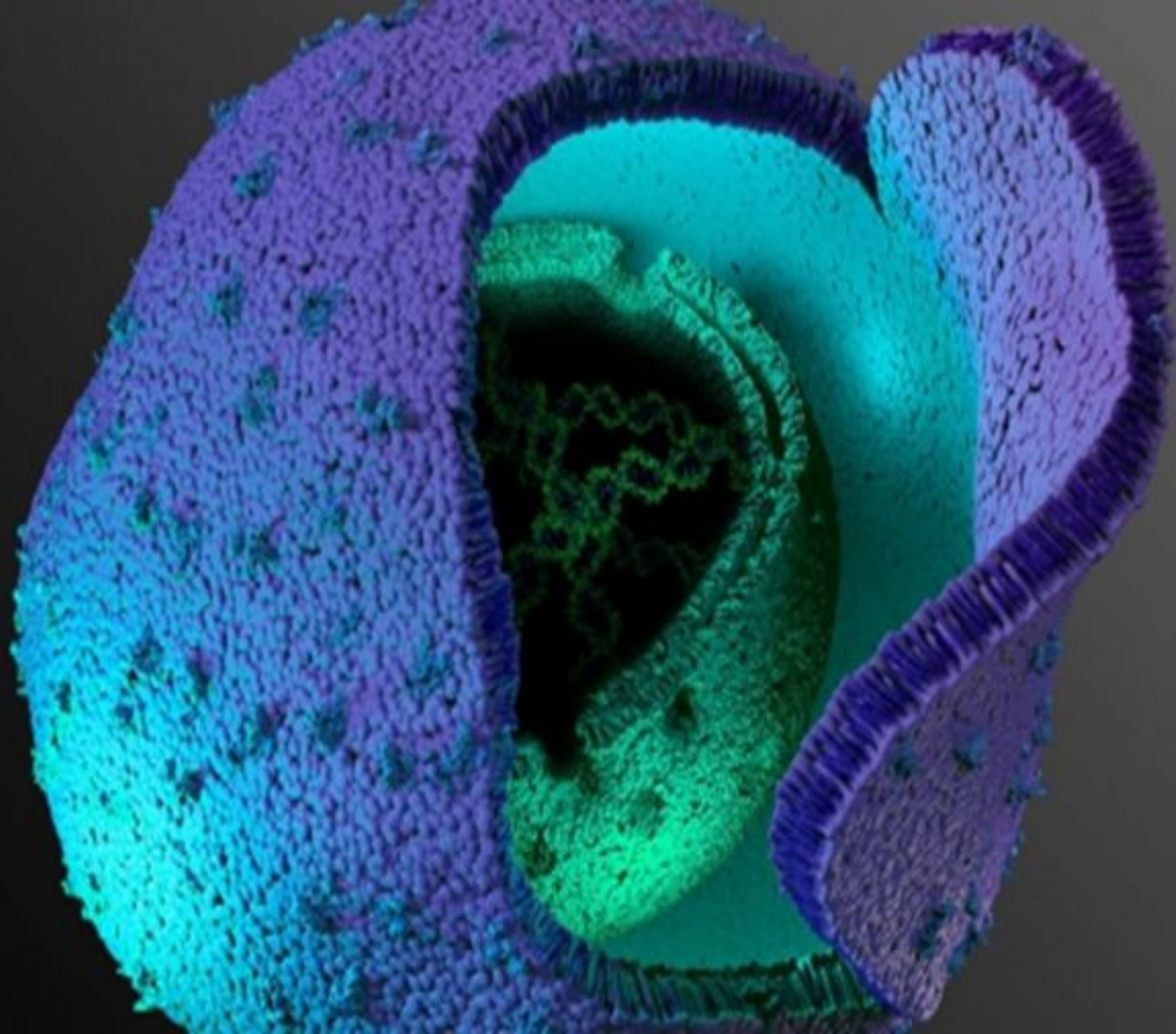


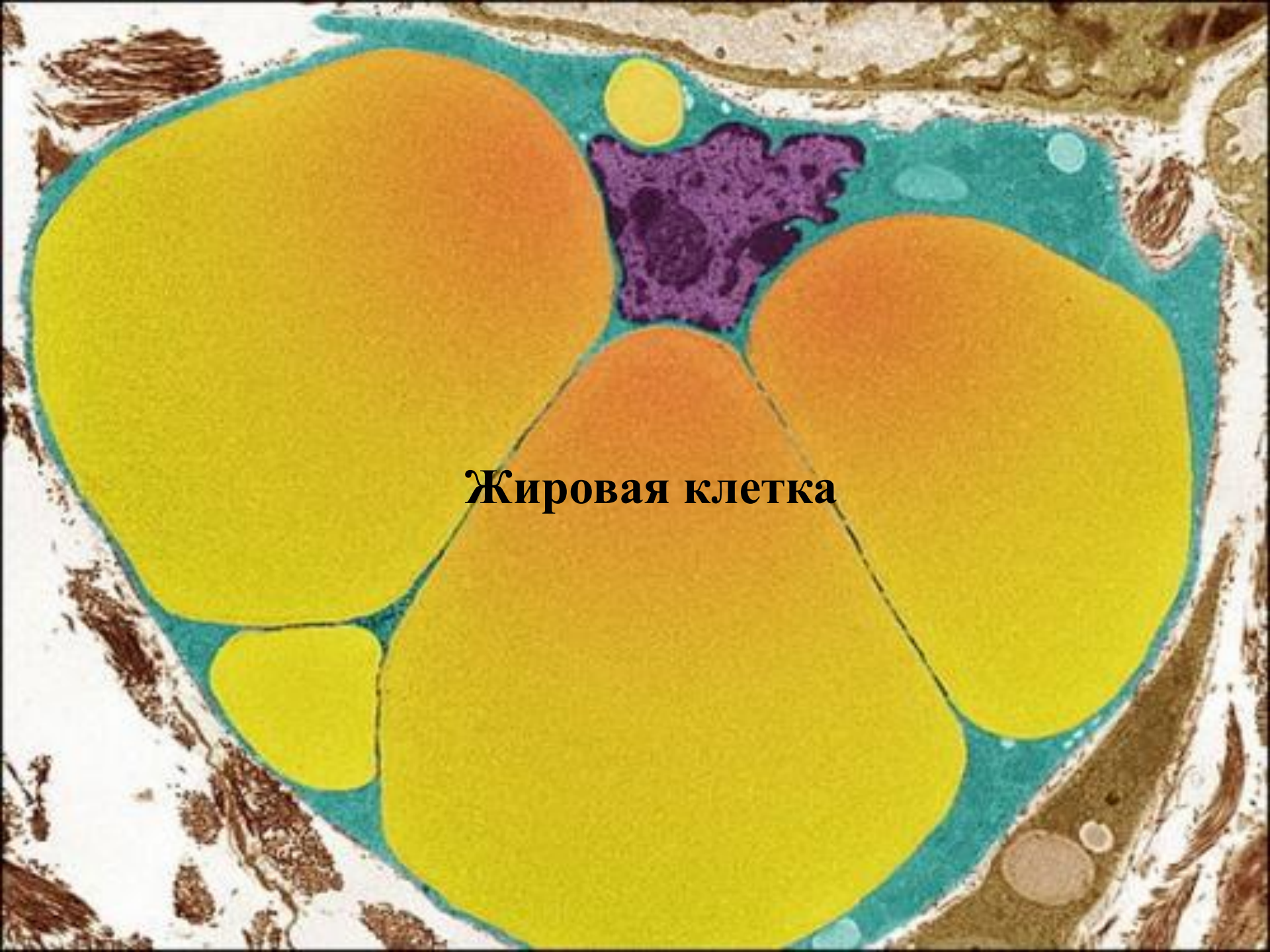


МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

**НАРУШЕНИЯ
ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

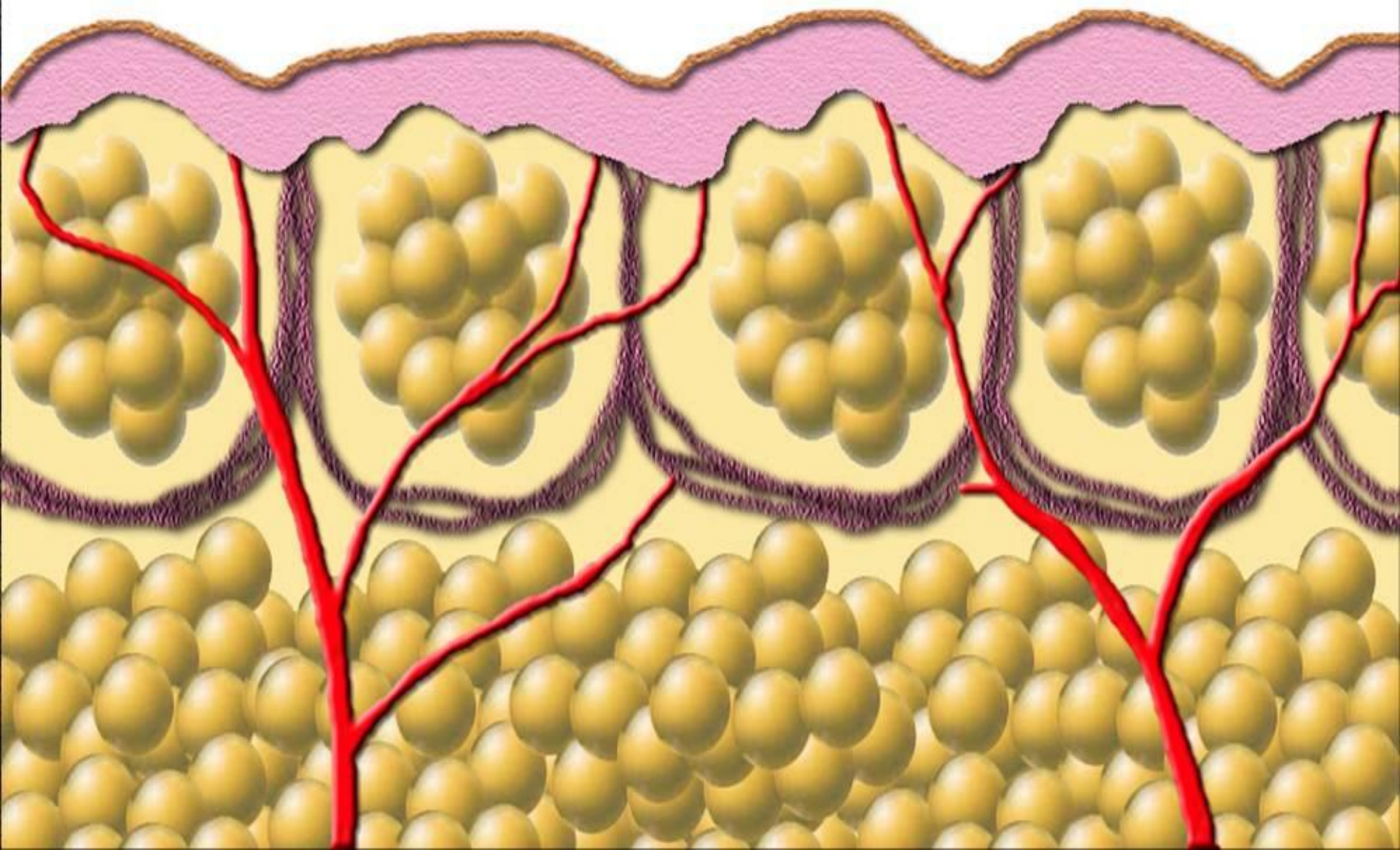






Жировая клетка

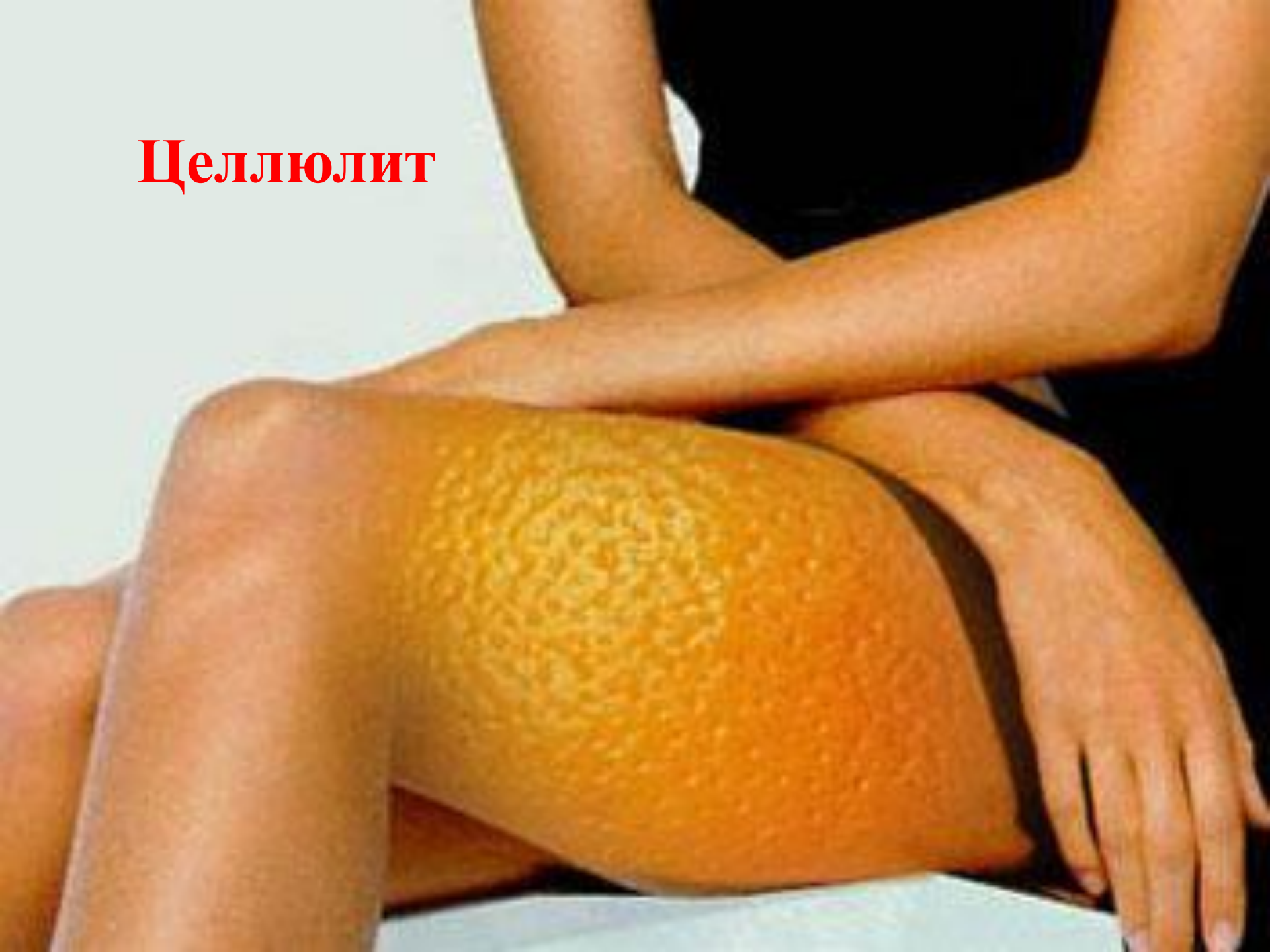
Нарушение липидного обмена



Ожирение



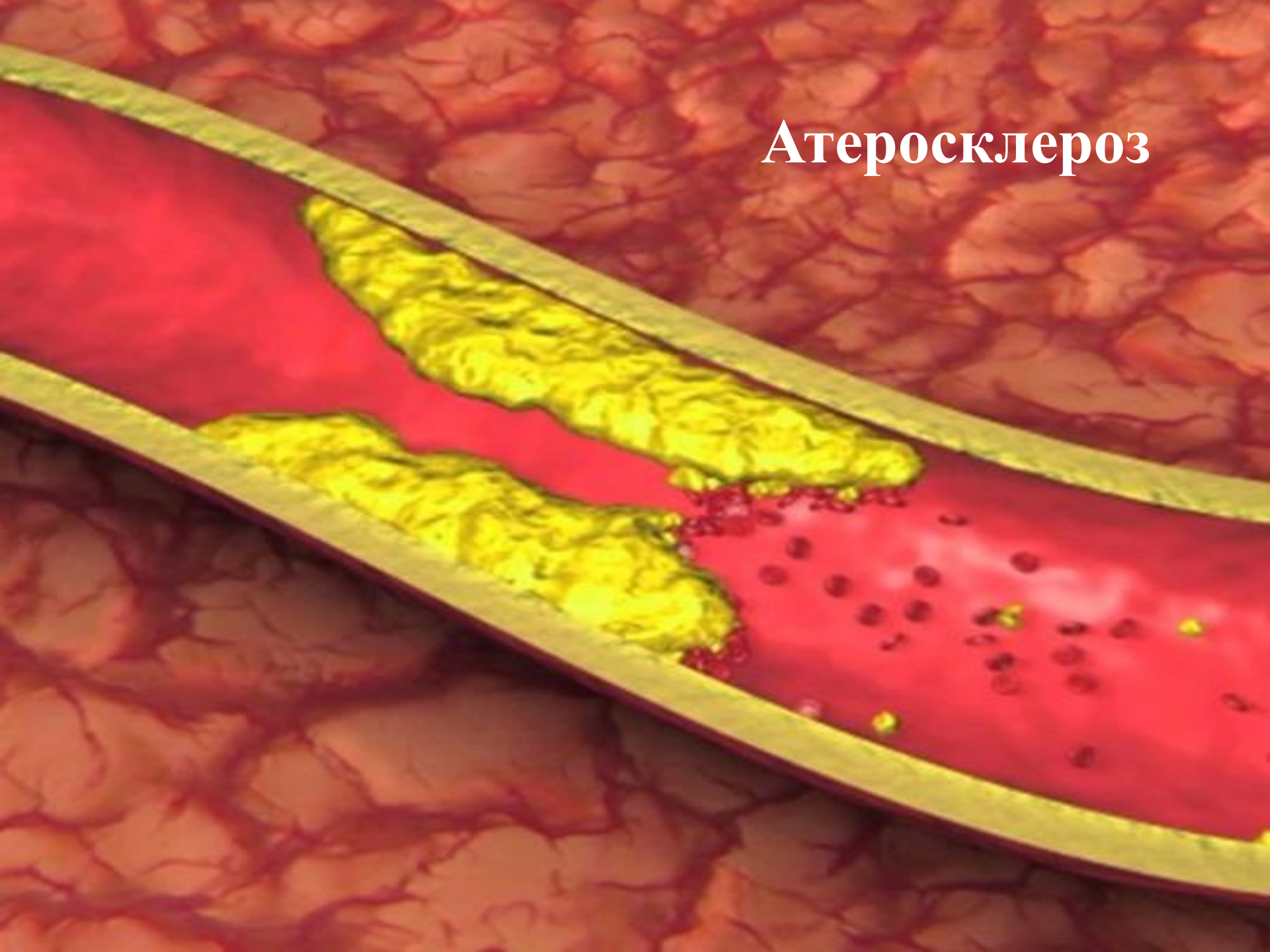
Целлюлит





Жировая дистрофия печени

Атеросклероз



Нарушения липидного обмена



1. Первичные (наследственные) нарушения липидного обмена



1. Наследственная гиперхиломикронемия.

Причины. Нарушена функция фермента
липопротеидлипазы

Лабораторные показатели: повышение хиломикронов,
ЛПОНП, триглицеридов.

Клиника: гепатоспленомегалия, боли в животе,
панкреатиты, ксантомы - доброкачественные опухоли из
подкожной жировой ткани

2. Семейная гиперхолестеринемия (ГХС).

Причины. Нарушен синтез рецепторов для ЛПНП, в результате чего нарушена утилизация этих липопротеидов.

Лабораторные показатели: повышено содержание ЛПНП, холестерина.

Клиника. Развитие атеросклероза, инфаркта миокарда

3. Болезнь Нимана-Пика.

Причины. В клетках больного отсутствует **фермент лизосом – сфингомиелиназа**. В лизосомах накапливается сфингомиелин (лизосомная болезнь накопления).

Клиника. Поражаются селезенка, печень, мозг, почки и др. органы. Для больных характерна задержка умственно и физического развития, нарушения функций различных органов. Последствия - ранняя смерть

4. Болезнь Тея-Сакса.

Причины. Нарушения обмена сфинголипидов. У больных, страдающих данным заболеванием, в лизосомах отсутствует фермент N-ацетилгексозаминидаза, в результате чего нарушается расщеплением ганглиозидов. Особенно много ганглиозидов накапливается в лизосомах клеток мозга.

Клиника. Для таких больных характерна задержка умственного и физического развития и смерть обычно в возрасте до 5 лет. Специфическим признаком этого заболевания является ранняя слепота.

2. Вторичные нарушения липидного обмена

- 1) Нарушение всасывания жира в кишечнике;**
- 2) Нарушение перехода жира из крови в ткань;**
- 3) Избыточное накопление жира в жировой ткани**
- 4) Нарушение межклеточного жирового обмена.**
- 5). Нарушение окисления жирных кислот**

1. Нарушение всасывания жира в кишечнике



Патогенез нарушения всасывания жира в кишечнике.

Для всасывания пищевого жира из кишечника необходимо его **эмульгирование, расщепление на глицерин и жирные кислоты и образование комплексных соединений с желчными кислотами — холеинатов.**

Поэтому **прекращение выделения желчи** в двенадцатиперстную кишку или уменьшение ее секреции немедленно отражаются на переваривании жиров.

Закупорка желчного протока, воспаление желчного пузыря (холецистит) и некоторые заболевания печени, связанные с нарушением процесса секреции желчи, приводят к тому, что неэмульгированные жиры проходят через пищеварительный канал, подвергаясь лишь **в незначительной степени гидролизу.**

Выделение жира происходит в основном через кишечник и в меньшей степени осуществляется сальными и потовыми железами. При нарушениях всасывания жира кал содержит много нерасщепленного жира и высших жирных кислот и имеет характерный серовато-белый цвет — **стеаторея.**

1. Стеанорея - появление в кале липидов.

1. Панкреатогенная стеанорея обусловлена дефицитом *панкреатической липазы*. Это приводит к снижению интенсивности процессов гидролитического расщепления в кишечнике триацилглицеридов до глицерина и ЖК. Наблюдается обычно при панкреатитах, гипоплазии поджелудочной железы, наследственном дефиците липазы

2. Гепатогенная стеанорея связана с нарушением поступления *желчи* в 12-перстную кишку. В связи с этим жиры не эмульгируются и намного хуже подвергаются гидролизу липазой. Наблюдается при закупорке или сужении желчных путей, гепатитах и циррозе.

3. Энтерогенная стеанорея обусловлена снижением метаболической активности слизистой оболочки тонкого отдела, где происходит синтез собственных *липидов* организма. Наблюдается при наследственном дефиците ферментов синтеза липидов, воспалении слизистой оболочки и обширной резекции тонкого отдела кишечника.

2. Нарушение перехода жира из крови в ткани.

Липопротеинемии

ГРУППЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ:

- 1. Хиломикроны;***
- 2. ЛОНП (липопротеины очень низкой плотности);***
- 3. ЛПП (липопротеины промежуточной плотности);***
- 4. ЛНП (липопротеины низкой плотности);***
- 5. ЛВП (липопротеины высокой плотности).***

Патогенез нарушения перехода жира из крови в ткани.

При недостаточной активности **липопротеинлипазы** крови нарушается переход жирных кислот из хиломикронов (ХМ) плазмы крови в жировые депо (не расщепляются триглицериды).

Чаще это наследственное заболевание, обусловленное полным отсутствием активности липопротеинлипазы.

Гиперлипопротеинемия— повышенное содержание липопротеинов в крови. Различают несколько типов, в зависимости от причины и преобладающих липопротеинов.

Тип I. Гиперхиломикронемия

Обусловлена генетическим дефектом липопротеинлипазы

Лабораторные показатели:

- значительное увеличение количества хиломикронов;
- нормальное или слегка повышенное содержание пре- β -липопротеинов (ЛПОНП);
- резкое увеличение концентрации ТГ.

Клинически проявляется в раннем возрасте ксантоматозом и гепатоспленомегалией в результате отложения липидов в коже, печени и селезенке. **Первичная** гиперлипопротеинемия I типа встречается редко и проявляется в раннем возрасте, **вторичная** — сопровождает диабет, красную волчанку, нефроз, гипотиреоз, проявляется ожирением

Тип II. Гипер- β -липопротеинемия. (Семейная гиперхолестеринемия):

Обусловлена структурным дефектом апо - белка.

Лабораторные показатели:

- высокое содержание β -липопротеинов (ЛПНП);
- нормальное содержание пре β -липопротеинов (ЛПОНП);
- высокий уровень холестерина;
- нормальное содержание триацилглицеринов.

Клинически проявляется атеросклеротическими нарушениями. **Первичная** гипер β -липопротеинемия встречается более часто и наблюдается уже в раннем возрасте. В случае гомозиготной формы заканчивается летальным исходом от инфаркта миокарда в молодом возрасте, **вторичная** отмечается при нефрозах, заболеваниях печени, миеломной болезни, макроглобулинемии.

Тип III. Дис β -липопротеинемия или гипер β -гиперпре β -липопротеинемия

Обусловлена дефектом апобелка E

Лабораторные показатели:

- возрастание β -липопротеинов (ЛПНП) и пре β -липопротеинов (ЛПОНП);
- высокий уровень холестерина и триацилглицеринов;

Клинически проявляется атеросклерозом с коронарными нарушениями, чаще встречается у взрослых. У части больных отмечаются плоские, бугорчатые и эруптивные ксантомы. **Вторичная** гиперлипопротеинемия III типа встречается у больных системной красной волчанкой и диабетическим кетоацидозом.

Тип IV. Гипер-пре- β -липопротеинемия

Обусловлена неадекватно высоким синтезом триацилглицеринов в печени при избыточном синтезе жирных кислот из глюкозы.

Лабораторные показатели:

- повышение ЛПОНП;
- повышение уровня триацилглицеридов;
- нормальный уровень холестерина.

Клиника. Первичная гиперлипопротеинемия IV типа приводит к развитию ожирения и атеросклероза после 20 лет, вторичная — наблюдается при переедании, гипотиреозе, сахарном диабете 2 типа, панкреатите, нефрозе, алкоголизме.

Тип V. Гипер-хиломикронемия и гипер-пре β -липопротеинемия.

Обусловлена незначительным снижением активности липопротеинлипазы, что приводит к накоплению в крови хиломикронов и ЛПОНП

Лабораторные показатели:

- повышение уровня хиломикронов;
- повышение уровня пре β -липопротеинов (ЛПОНП);
- содержание триглицеринов повышенное, в ряде случаев резко;
- содержание холестерина в норме или умеренно повышено;

Клинически проявляется как первый тип.

Тип VI. Гипер- α -липопротеинемия

Лабораторные показатели:

- повышение количества ЛПВП;
- повышение уровня α -холестерина

3. Избыточное накопление жира в жировой ткани.

1. Ожирение

Патогенез ожирения

Ожирение - избыточное накопление липидов в организме. Диагноз ожирение ставят в том случае, когда масса тела обследуемого превышает оптимальную на 20%.

При алиментарном ожирении происходит нарушение биохимических процессов расходования энергии при нормальной калорийности питания. Избыточное потребление пищи сопровождается частым повышением глюкозы крови и способствует развитию гиперинсулинизма. В свою очередь, гиперинсулинизм стимулирует аппетит, замыкая порочный круг, и одновременно способствует активации липосинтеза.

Различают два типа ожирения:

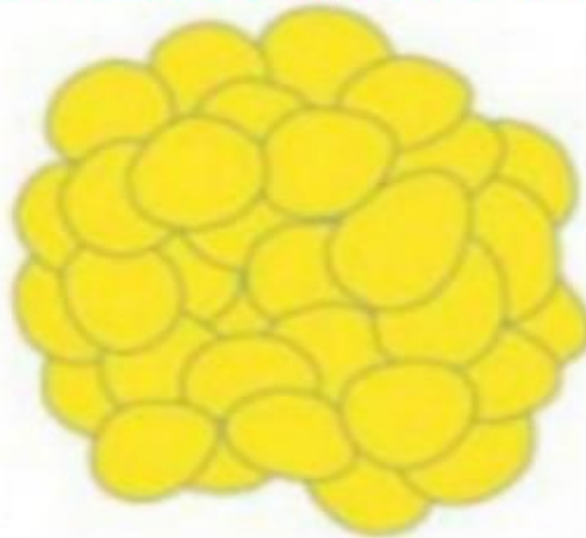
- 1. Гиперцеллюлярный**
- 2. Гипертрофический**

1. При гиперцеллюлярном ожирении в организме увеличивается количество адипоцитов: если в норме их число составляет величину порядка 26×10^9 клеток, то у людей с гиперцеллюлярным типом ожирения их число может быть больше в 2-3 раза.

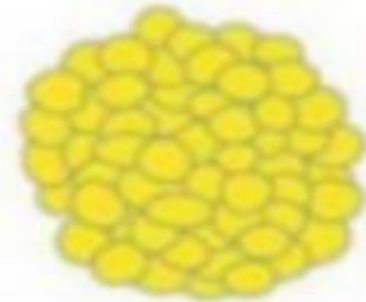
Клетки жировой ткани



отсутствие ожирения

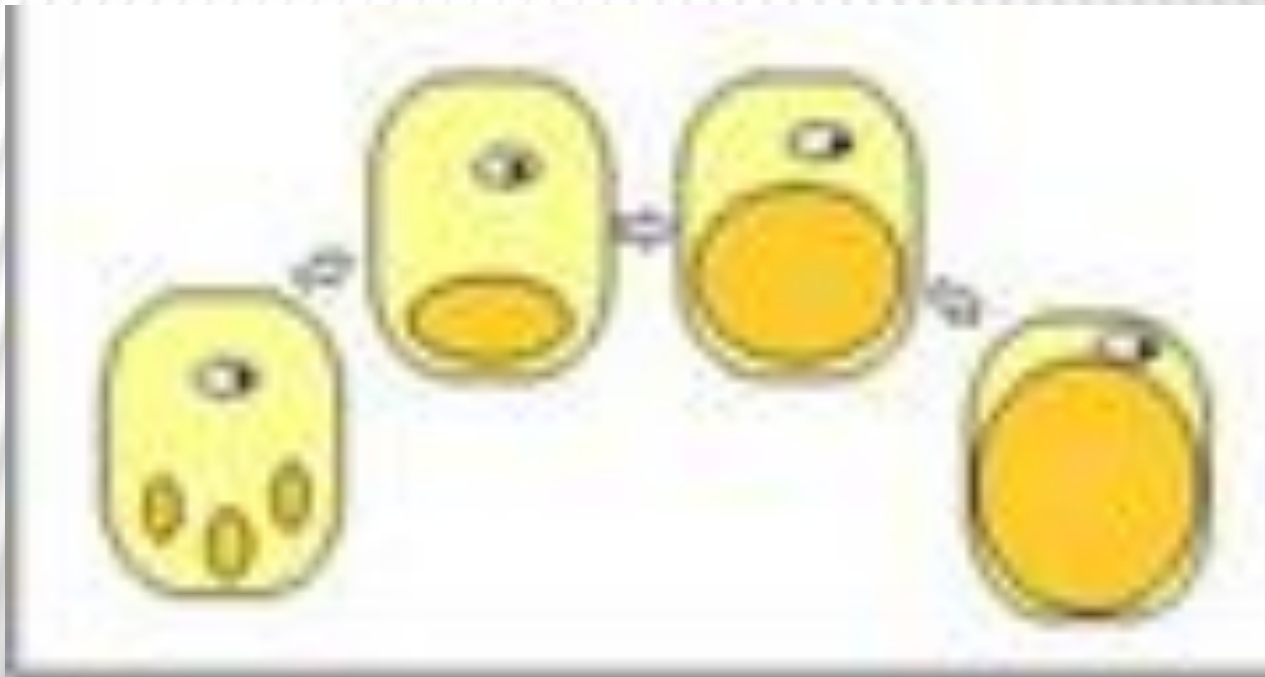


ожирение



сниженное ожирение

2. При *гипертрофическом ожирении* количество адипоцитов в организме остается нормальным, но увеличивается содержание триглицеридов в каждом отдельном адипоците. В норме в адипоците содержится до 0,6 мкг на клетку, тогда как при ожирении оно может возрасти в 2 - 3 раза.

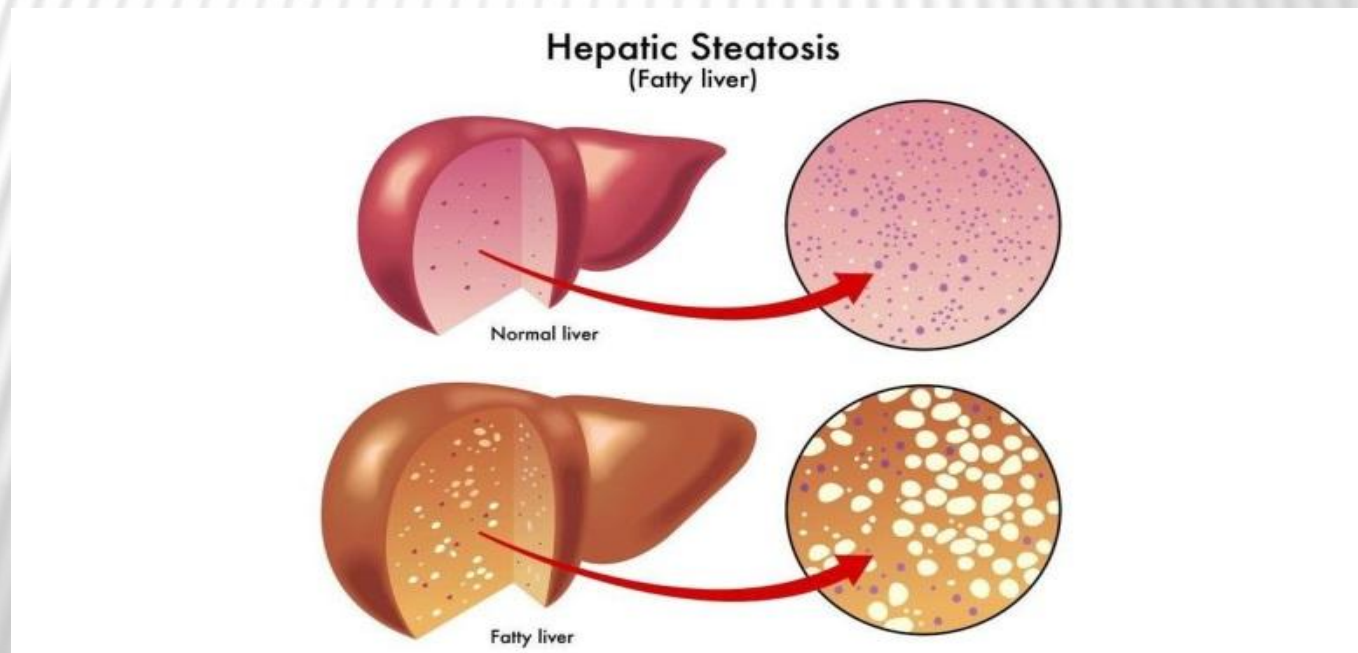


Как при гипертрофическом, так и при гиперцеллюлярном ожирении **увеличение массы тела** связано с накоплением избытка триглицеридов в результате превышения калорийности пищи над энергозатратами; без этого превышения не реализуется никакая наследственная предрасположенность.



2. Жировая инфильтрация печени

Жировая дистрофия печени. Если жир не подвергается расщеплению и окислению, не выводится и длительное время остается в клетках, возникает **жировая инфильтрация** (пропитывание). Сочетание ее с нарушением протоплазматической структуры называется - **жировая дистрофия**



Этиология жировой дистрофии печени

Жировая дистрофия печени развивается в ответ на острую или хроническую интоксикацию экзогенного или эндогенного происхождения.

Патогенез жировой дистрофии печени.

В гепатоцитах накапливаются липиды, причем преимущественно триглицериды. Масса триглицеридов в тяжелых случаях может составлять до 50% от массы печени. Гепатоциты, переполненные триглицеридами, погибают и замещаются фиброзной соединительной тканью; Развивается цирроз печени с нарушениями функций органа. Больные погибают в результате печеночной недостаточности в течение нескольких суток - это так называемая острая желтая дистрофия печени.

4. Нарушение промежуточного обмена жира

1. Ацетонемия (кетоз)

Ацетонемия (кетоз) - это появление *ацетоновых (кетоновых) тел в моче*

Продуктами межуточного обмена высших жирных кислот являются: *ацетон, ацетоуксусная, бета-оксимасляная кислоты*. Это так называемые *кетоновые или ацетоновые тела*, образующиеся в основном в печени и окисляющиеся до CO_2 и H_2O в других тканях и органах (мышцы, легкие, почки и др.).

При некоторых патологических процессах и болезнях (сахарный диабет, голодание - полное или исключительно углеводное, длительных инфекциях с высокой температурой, гипоксии, заболеваниях паренхимы печени и др.) содержание **ацетоновых (кетоновых) тел** в крови может резко повыситься (ацетонемия).

Патогенез ацетонемии (кетоза)

1. ***Дефицит углеводов*** (например, при сахарном диабете, голодании), который приводит к обеднению печени гликогеном и усиленному поступлению в нее жира, где и происходит окисление жирных кислот до ацетоуксусной кислоты.

2. ***Недостаточный ресинтез высших жирных кислот*** из кетоновых тел и нарушение окисления их в трикарбонном (лимонном) цикле.

3. Дефицит соединений, образующихся при промежуточном обмене углеводов (***пировиноградная и щавелевоуксусная кислоты***) и являющихся субстратами цикла трикарбонных кислот.

3. ***Недостаточность липокаина и инсулина.***

4. ***Нарушение гликогенообразовательной функции печени,*** что способствует переходу в печень жирных кислот. Здесь образование кетоновых тел в значительной степени превалирует над их окислением. В результате возникает ***кетоз и жировая инфильтрация печени.***

2. Нарушения обмена холестерина

Атеросклероз - хроническое заболевание, возникающее в результате нарушения обмена липидов и проявляющееся отложением холестерина в интима артерий крупного и среднего калибра и в меньшей степени вен.

Факторы риска атеросклероза:

Артериальная гипертензия. Курение. Ожирение. Сахарный диабет. Дислипидемии.

Патогенез атеросклероза.

В основе возникновения атеросклероза лежит взаимодействие патогенетических факторов, ведущее к образованию **фиброзной бляшки**.

Различают три основные стадии формирования атеросклеротической бляшки (**атерогенез**):

1. Образование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза).
2. Образование фиброзной бляшки (стадия липосклероза).
3. Формирование осложненной атеросклеротической бляшки.

Образование липидных пятен и полосок. Липидные пятна представляют собой участки на поверхности аорты и крупных артерий, которые состоят из пенистых клеток, содержащих большое количество липидов и Т-лимфоцитов.

Со временем липидные пятна увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом и образуют так называемые **липидные полоски**, слегка возвышающиеся над поверхностью эндотелия. Они также состоят из макрофагов, лимфоцитов, гладкомышечных и пенистых клеток, содержащих липиды.

Липидные пятна и полоски образуются в результате отложения липидов в интиме артерий. Первым звеном этого процесса является повреждение эндотелия и возникновение эндотелиальной дисфункции, сопровождающееся повышением проницаемости этого барьера.

Образование фиброзных бляшек. По мере прогрессирования патологического процесса в участках отложения липидов разрастается молодая соединительная ткань, что ведет к образованию фиброзных бляшек, в центре которых формируется так называемое липидное ядро. Этому способствует увеличение количества липидов, высвобождающихся в результате гибели (апоптоза) гладкомышечных клеток, макрофагов и пенистых клеток, перегруженных липидами. Липиды пропитывают интиму, образуя липидное ядро.

Вокруг липидного ядра возникает зона соединительной ткани, которая на начальном этапе богата клеточными элементами (макрофагами, пенистыми и гладкомышечными клетками, Т-лимфоцитами), коллагеном и эластическими волокнами. Формируется типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и нарушающая кровоток в нем. Первые две стадии атерогенеза завершаются образованием **неосложненной атеросклеротической бляшки.**

Формирование "осложненной" бляшки. Прогрессирование атероматозного процесса приводит к формированию «осложненной» атеросклеротической бляшки. Эта стадия атероматоза характеризуется значительным увеличением липидного ядра, возникновением кровоизлияний в бляшку, истончением ее фиброзной капсулы и разрушением покрышки с образованием трещин, разрывов и атероматозных язв.

Завершающей стадией атеросклероза является **атерокальциноз**, отложение солей кальция в атероматозных массы, межуточное вещество и фиброзную ткань. Главным следствием формирования «осложненной» атеросклеротической бляшки является образование **пристеночного тромба**, который внезапно и резко ограничивает кровоток в артерии.

В большинстве случаев именно в этот период возникают клинические проявления обострения заболевания, соответствующие локализации атеросклеротической бляшки (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.п.).

5. Нарушения окисления жирных кислот

Митохондриальные болезни, обусловленные нарушением окисления жирных кислот

Причины.

1. Нарушение транспорта жирных кислот в результате дефицита карнитина, карнитинпальмитоилтрансферазы, ацилкарнитин-карнитинтранслоказы

2. Нарушение митохондриального окисления в результате дефицита ацил-КоА и 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот

Патогенез.

Заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Патогенез болезней обмена жирных кислот связан с истощением углеводных запасов в условиях метаболического стресса (инфекционных болезней, физической или эмоциональной перегрузке, голодании, хирургическом вмешательстве).

В подобной ситуации липиды становятся необходимым источником восполнения энергетических потребностей организма. Происходит активация дефектных процессов транспорта и бета-окисления жирных кислот. Вследствие мобилизации омега-окисления происходит накопление в биологических жидкостях дикарбоновых кислот, их токсичных производных, конъюгатов карнитина - в результате развивается вторичная карнитиновая недостаточность.

Клиника.

Заболевания характеризуются приступообразным течением.

Существуют:

- тяжёлая (ранняя, генерализованная) форма
- лёгкая (поздняя, мышечная) форма, отличающиеся разной степенью ферментного дефицита или его тканевой локализацией.

Тяжёлая форма манифестирует в раннем возрасте, в том числе в периоде новорождённости. Основные симптомы: рвота, генерализованные тонико-клонические судороги или инфантильные спазмы, прогрессирующие вялость, сонливость, общая мышечная гипотония, нарушение сознания вплоть до комы, расстройство сердечной деятельности (нарушение ритма или кардиомиопатия), увеличение печени (синдром Рея). Заболевание сопровождается летальностью (до 20%) и риском внезапной детской смерти.

Лёгкая форма обычно впервые проявляется в школьном возрасте и у подростков. Развиваются боли в мышцах, слабость, утомляемость, моторная неловкость, тёмная окраска мочи (миоглобинурия).

Данные лабораторных исследований.

Биохимические расстройства включают: гипокетотическую гипогликемию, метаболический ацидоз, увеличение содержания в крови молочной кислоты, аммиака, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы, низкий уровень общего карнитина при увеличении содержания его эстерифицированных форм.

В моче обычно обнаруживают высокую экскрецию дикарбоновых кислот с соответствующей длиной углеродной цепи, их гидроксिलированных производных и ацил-карнитинов.

Показатели липидного обмена (липидограмма)



1. ОБЩИЕ ЛИПИДЫ

Нормальная концентрация общих липидов в крови: 4,0 - 8,0 г/л

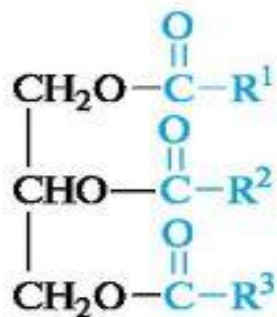
Общие липиды в крови представлены нейтральными жирами, свободными жирными кислотами, фосфолипидами, холестерином, липопротеинами различной плотности и являются показателями липидного обмена.

2. ТРИГЛИЦЕРИДЫ (ТГ)

Нормальная концентрация триглицеридов в крови: 38–160 мг/дл

Триглицериды (ТГ), или нейтральные жиры,— сложные эфиры трёхатомного спирта глицерина и высших жирных кислот.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИНОВ



$\text{R}^1\text{CO}, \text{R}^2\text{CO}, \text{R}^3\text{CO}-$

ацильные остатки высших жирных кислот

ТГ поступают в организм с пищей (экзогенные ТГ) и синтезируются в организме (эндогенные ТГ). Последние образуются в печени главным образом из углеводов. ТГ — главная форма накопления жирных кислот в организме и основной источник энергии у людей.

3. ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН

**Нормальная концентрация общего холестерина в крови:
3,63–8,03 ммоль/л**

Общий холестерин крови (ОХС) является важным, но все же недостаточным показателем, для суждения о нарушении холестеринового обмена, оценки риска раннего развития атеросклероза, и суждения об успешности лечения. В составе Общего холестерина выделяют несколько фракций, из них две необходимы для установки правильного диагноза и прогноза.

ОХС = ЛПВП + ЛПНП + несколько других липопротеинов, играющих меньшую диагностическую роль. Для достоверной диагностики нарушений обмена холестерина, достаточно определения Общего холестерина (ОХС) и ЛПВП (Липопротеинов Высокой Плотности).

4. ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ЛПВП-ХС

(хорошие ЛП)

Нормальная концентрация ЛПВП в крови: 0,78–2,07 ммоль/л

В составе липопротеинов Высокой Плотности (ЛПВП), холестерин удаляется из стенок сосудов и ЛПНП. В последствии ЛПВП, утилизируются в печени. ЛПВП выполняют защитную функцию и препятствуют развитию атеросклероза.

5. ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ЛПНП-ХС (плохие ЛП)

Нормальная концентрация ЛПВП в крови: 2,07–4,92 ммоль/л

В составе липопротеинов Низкой Плотности (ЛПНП), холестерин долго циркулирует в кровотоке, если он, в результате нарушений, своевременно не потребляется органами и тканями, то ЛПНП, богатые холестерином, начинают откладываться в стенки сосудов, приводя к появлению атеросклеротических бляшек. Чем больше ЛПНП в крови, тем быстрее развивается атеросклеротический процесс.

На основе этих данных рассчитывается **Индекс Атерогенности** (холестериновый коэффициент) - Основной показатель по которому можно достоверно судить о нарушении и определить прогноз.

6. ИНДЕКС АТЕРОГЕННОСТИ

Нормальная величина ИА не больше 3

Индекс Атерогенности является основным критерием, позволяющим следить за эффективностью того метода лечения гиперхолестеринемии. Правильное лечение заключается не только в понижении уровня ОХС, но и в повышении ЛПВП (если значения ЛПВП были низкие), что приведет к существенному снижению Индекса Атерогенности. Если уровень ЛПВП на фоне лечения значительно снижается, то, несмотря на уменьшение содержания Общего холестерина в крови, и соответственно Индекс Атерогенности повышается, данный метод лечения является неправильным и приведет к ускорению атеросклероза.

$$\text{Индекс Атерогенности} = \frac{\text{ОХС} - \text{ЛПВП}}{\text{ЛПВП}}$$

или

$$\text{Индекс Атерогенности} = \frac{\text{ЛПНП}}{\text{ЛПВП}}$$