

# Патология липидного обмена

# Определение понятия

- Липиды – разнородные по химическому составу вещества – комплекс сложных эфиров и высших жирных кислот. Липиды нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях.

# Функции липидов:

- **1) Структурная** – основа клеточных мембран;
- **2) Регуляторная** – регулирует проницаемость мембран, их коллоидное состояние, текучесть, активность липидозависимых факторов ( аденилат- и гуанилатциклаз,  $\text{Na}^+$  ,  $\text{K}^+$  - АТФ-азы,  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФ-азы, цитохромоксидазы ), активность мембранных рецепторов;
- 3) Отдельные липиды, такие как **простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, стероидные гормоны регулируют функции клеток, тканей, органов;**
- 4) Известна их **энергообеспечивающая функция:** липиды являются одним из главных источников энергии для **поперечно-полосатой мускулатуры, печени и дополнительным источником энергии для нервной ткани;**

# Типовые формы патологии ЛО

- В зависимости от этапов метаболизма липидов выделяют расстройства:
- **1) переваривания и всасывания ( дефицит липаз в ЖКТ, желчи ) липидов в ЖКТ;**
- **2) Трансмембранного переноса липидов из кишечника в кровь и утилизации их клетками (нарушение кровообращения в тонкой кишке );**
- **3) Метаболизма липидов ( при недостаточности липаз, фосфолипаз);**
-

# Определение понятия

## «ожирение»

- **Ожирение - избыточное накопление жира в организме в виде триглицеридов.** Масса тела при это увеличивается более, чем на 20-30%. В Европе избыточную массу имеют от 20 до 60% населения; в России - более, чем 60%.
- **Опасно не само ожирение, а его осложнения: риск ИБС возрастает в 1,5 раза, атеросклероза - в 2 раза, гипертонической болезни - в 3 раза, сахарного диабета - более, чем в 3 раза. Также увеличивается риск развития рака молочной железы и простатита.**

# Классификация

## ожирения

- 1) По преимущественной **локализации жировой ткани различают** : а) **равномерное**;

**б) местное**;

**Местное ожирение** имеет 2 разновидности:

**а) женский тип** - скопление жира в области бёдер и ягодиц;

- **б) мужской тип** - в области живота;

- 2) **По преимущественному увеличению числа или размеров жировых клеток**:

**а) гиперпластическое** ( увеличение числа адипоцитов)  
Устойчивы к традиционному лечению, в тяжёлых случаях требуется хирургическое лечение.

**б) гипертрофическое** (у лиц старше 30 -35 лет )

**в) гиперпластическо - гипертрофическое ожирение.** Часто выявляется в детском возрасте.

# Классификация ожирения

- **По генезу выделяют первичное ожирение и вторичные его формы.**

## **а) Первичное ( гипоталамическое ) -**

самостоятельные заболевания нейроэндокринной системы, вызывают расстройство регуляции жирового обмена;

**б) Вторичное** - следствие различных нарушений в организме, обуславливающих:

- **1) Снижение энерготрат**, а следовательно - расхода триглицеридов жировой ткани;
- **2) Активацию синтеза липидов** (гиперкортицизм, гипотиреоз );

# Патогенез центрогенного ожирения

- Выделяют:
- **1) нейрогенные; 2) эндокринные; 3) метаболические механизмы возникновения ожирения.**
- **1) Нейрогенный механизм: центрогенный и гипоталамический**
- **Центрогенный** ( корковый, психогенный ) механизм - один из вариантов расстройства пищевого поведения. Проявляется ***анорексией*** или ***булимией***. Причины:
  - а) активация серотонинергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущения удовольствия и комфорта;**
  - б) восприятие пищи, как сильного положительного стимула, что ещё сильнее активирует указанные механизмы, что замыкает порочный круг.**

# Патогенез

## гипоталамического

### ожирения

- Гипоталамический тип ( полкорковый, диэнцефальный ).  
Причина: повреждение нейронов ~~вентромедиального~~ и паравентрикулярного ядер гипоталамуса ( например, при сотрясении мозга, энцефалите, метастазах опухоли в гипоталамус). Установлено, что наиболее **важным звеном патогенеза гипоталамического ожирения** следующее:
  - а) спонтанное, без выясненной причины повышение синтеза и секреции нейропептида Y нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса;
  - б) повреждение нейронов вышесказанного ядра, кроме стимулирования синтеза и секреции нейропептида Y и снижает чувствительность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y ( главным образом к лептину ).

# Патогенез

- в) гипоталамического ожирения **нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода.** Это чувство формируется при снижении уровня глюкозы в плазме крови, сокращении мышц желудка при эвакуации пищи и его опорожнении.  
Информация **от периферических чувствительных нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса,** ответственных за пищевое поведение.

# Патогенез

- Гипоталамического ожирения  
Последний, третий механизм  
**гипоталамического ожирения связан с**  
**нарушением функционирования системы**  
**гипоталамус – адипоциты.** В результате  
вышеназванных процессов усиливается  
**выработка нейромедиаторов и нейропептидов,**  
**регулирующих чувство голода и повышающих**  
**аппетит** ( ГАМК, дофамин, эндорфин, энкефалин  
) и/или нейромедиаторов и изменяется уровень  
**нейропептидов, регулирующих чувство сытости**  
(серотонин, норадреналин, холецистокинин,  
соматостатин ).

# Эндокринный вариант ожирения

- 2) Эндокринный вариант ожирения:
- - Гипотиреоидный – недостаточность эффектов тиреоидных гормонов приводит к снижению интенсивности липолиза, что ведёт к подавлению метаболизма субстратов в тканях. Включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы;
- Надпочечниковый – следствие гиперпродукции глюкокортикоидов. Под влиянием избытка глюкокортикоидов активизируется гликогенолиз → гипергликемия → транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз → торможение липолитической активности и накопление триглицеридов;

# Лептиновый механизм ожирения

- - Лептиновый механизм лежит в основе первичного ожирения.
- Лептин образуется в жировых клетках, под его влиянием уменьшается аппетит, повышается расход энергии. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

# Лептиновый механизм ожирения

- Нейропептид Y регулирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма.
- Между гипоталамусом и жировой тканью существует отрицательная обратная связь. Избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина. Это ослабляет чувство голода.
- У тучных людей этот механизм может быть нарушен из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина.

# Метаболические механизмы

## ожирения

- 3) Метаболические механизмы ожирения:
- Запасы углеводов в организме малы. Они равны их суточному приёму с пищей. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов.
- - При повышении в рационе жиров скорость окисления углеводов снижается;
- - При расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови, активируется механизм, обеспечивающий повышения аппетита и увеличения приёма пищи, направленный на обеспечение необходимого количества в организме углеводов. **В этих условиях накапливаются жиры в виде триглицеридов → ожирение**

# Дислиппротеинемии

- **Дислиппротеинемии** – состояния, характеризующиеся **отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных липидов.**
- *Гиперлипидемия/гиперлиппротеинемия - патологическое состояние предболезни или заболевание, связанные с увеличением содержания в плазме крови свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина, хиломикронов и липопротеинов (ЛП).*
- Нарушение метаболизма в крови липидов главное звено патогенеза атеросклероза, ИБС, панкреатита и других заболеваний.

•

# гиперлипидемия первого типа

- Семейная гиперлипидемия первого типа - врожденное нарушение липидного обмена, обусловленное недостаточным расщеплением хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности вследствие низкой активности катализатора их гидролиза липопротеинлипазы или недостатка активатора этого фермента, аполипопротеина С-II.
- Семейная гиперлипидемия первого типа, обусловленная только **низкой активностью липопротеинлипазы без недостатка аполипопротеина С-II**, - это врожденное расстройство липидного обмена, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу как генетический дефект. **Его характеризует повышенное содержание в плазме крови триглицеридов и периодическое обострение хронического панкреатита**, начиная с неонатального периода (до 1 мес).

# Гиперлипидемия второго типа

- **Гиперлипидемия второго типа** - это наследственное нарушение липидного обмена **с патологически высоким содержанием холестерина в крови (семейная гиперхолестеринемия)**.
- Эту наследуемую по аутосомно-доминантному типу гиперлипидемию характеризует бугорчатый **ксантоматоз в области сухожилий, раннее и быстрое развитие атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда**, который часто служит причиной внезапной **смерти** в возрасте от 20- до 50 лет.
- Ведущим звеном патогенеза является наследуемая недостаточность рецепторов к ЛПНП, возникает гиперхолестеринемия, которая по механизму положительной обратной связи повышает синтез атерогенных липопротеинов низкой плотности в печени.

# Гиперлипидемия второго типа

- 
- В зависимости от характера мутации выделяют **два вида гиперлипидемии II типа, II  $\alpha$  и II  $\beta$ .**
- При  **$\alpha$ -типе** в крови увеличена концентрация холестерина при нормальном содержании в ней ЛПОНП и триглицеридов.
- При  **$\beta$ -типе** концентрации ЛПОНП и триглицеридов повышены.

# Гиперлипидемия третьего типа

- **Гиперлипидемия третьего типа** - это наследуемая по аутосомно-доминантному типу **недостаточность катаболизма атерогенных липопротеинов промежуточной плотности**. Как синдром гиперлипидемию третьего типа характеризуют **ускоренное развитие атеросклероза и частая тромбоэмболия сосудов системы из системы венечной артерии, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз и особо выраженный ксантоматоз**. При исследовании плазмы крови выявляют рост содержания в ней концентраций **триглицеридов и холестерина, которые липопротеины промежуточной плотности переносят от печени на периферию**. О сахарном диабете у таких больных свидетельствует сниженная толерантность по отношению к глюкозе.

# Гиперлипидемия четвёртого

## типа

- **Гиперлипидемия четвёртого типа** - это наследуемое по аутосомно-доминантному типу нарушение липидного обмена, которое характеризует **гипертриглицеридемия, т.е. аномально высокое содержание триглицеридов в плазме крови.** Это наиболее частое из нарушений липидного обмена у больных, при котором атеросклероз редко поражает периферические и венечные артерии.
- При гиперлипидемии четвёртого типа в плазме крови **повышено содержание как триглицеридов, так и липопротеинов очень низкой плотности.**
- Отдельно выделяют приобретённую гиперлипидемию четвёртого типа, которую вызывают сахарный диабет, уремия, препараты из группы глюкокортикоидов, а также бета-адреномиметики.

# ***Гиперлипидемия пятого типа***

- ***Гиперлипидемия/гиперлипопротеинемия пятого типа*** - это полиэтиологичное и варьирующее по патогенетическим механизмам нарушение липидного обмена, вследствие которого у части больных возникают ***ксантоматоз и панкреатит*** как следствия патогенно высоких концентраций в плазме крови липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов.

# АТЕРОСКЛЕРОЗ

- Атеросклероз - отложение в интиме сосудов атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вследствие взаимодействия гладкомышечных клеток стенок сосудов с атерогенными липопротеинами при их высокой концентрации в циркулирующей крови.
- По определению ВОЗ «Атеросклероз - это переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки.

# Гистологические особенности сосудистой стенки при атеросклерозе

- При гистологическом исследовании пораженных атеросклерозом сосудов выявляют **характерное патологическое образование, атеросклеротическую бляшку.**
- *Её формируют липиды, лейкоциты, гладкомышечные клетки и межклеточное вещество интимы артерий.*
- **Образованию бляшки предшествует адгезия циркулирующих моноцитов и лимфоцитов к артериальному эндотелию с последующим локальным накоплением пенистых клеток.**  
Пенистые клетки представляют собой активированные мононуклеары, видоизменённые в результате интенсивного эндоцитоза липидов.

# Нарушения липидного обмена при атеросклерозе

- До сих пор общественное сознание связывает атеросклероз с пропитыванием холестеринам сосудистой стенки, что верно лишь отчасти. Холестерин и триглицериды переносятся во внеклеточном пространстве липопротеинами.
- **Не гиперхолестеринемия (увеличение концентрации холестерина выше верхнего предела нормальных колебаний) ведёт к атеросклерозу, а аккумуляция в сосудистой стенке определённых липопротеинов.**

# Нарушения липидного обмена при атеросклерозе

- Некоторые липопротеины можно считать **атерогенными, другие неатерогенными, а третьи - антиатерогенными.**
- *Под атерогенными следует понимать липопротеины, которые проникают в сосудистую стенку, где происходит их эндоцитоз макрофагами. Макрофаги, в свою очередь в результате эндоцитоза липопротеинов превращаются в пенистые клетки.*
- В последующей стадии патологического процесса происходит отложение аморфного холестерина и его кристаллов в межклеточных пространствах **сосудистой стенки, т.е. вне пенистых клеток.**

# Окисленные ЛПНП

- **Поверхность макрофагов содержит рецепторы к липопротеинам очень низкой плотности и непостоянные рецепторы к изменённым в результате окисления липопротеинам низкой плотности («рецепторы-мусорщики»).**

**Предположительно активация моноклеаров происходит через связывание этих рецепторов с окисленными атерогенными липопротеинами или липопротеинами очень низкой плотности,**

- **в результате этой активации макрофаги приобретают способность к эндоцитозу атерогенных липопротеинов.**

# Начальные механизмы формирования бляшки

- В ранней стадии атеросклеротического поражения сосудистой стенки в ней выявляют липидные прожилки и пенистые клетки. **Этот начальный этап формирования атеросклеротической бляшки вызывает активация непостоянно присутствующих на клеточной поверхности макрофагов рецепторов к окисленным липопротеинам низкой плотности (ацетил-ЛПНП-рецепторы, «рецепторы- мусорщики»).**
- Мусорщиками эти рецепторы называют ещё потому, что они обладают высоким сродством к «мусору» в виде окисленных ЛПНП.

# Окисленные ЛПНП

- Окисленные липопротеины служат хемоаттрактантами и активаторами для макрофагов сосудистой стенки, одновременно являясь для них и объектом эндоцитоза.

# патологические изменения стенок артерий большого и среднего диаметра

- Как результат патогенных межклеточных взаимодействий атеросклероз представляет собой **патологическое изменение стенок артерий большого и среднего диаметра.**
- Эти изменения и вызывают **локальная аккумуляция в интиме липидов и макрофагов, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, а также отложения вещества внеклеточного матрикса.**

# Механизмы реализации патогенных межклеточных взаимодействий

- Патогенные межклеточные взаимодействия, приводящие к атеросклерозу, реализуются не только через действие факторов роста, но и в результате эффектов цитокинов, флогенов, медиаторов воспаления и экспрессии адгезивных молекул.

- Начальным этапом патогенеза атеросклероза как последовательности межклеточных взаимодействий является адгезия моноцитов

# Молекулы

## адгезии

- Индукторы атеросклероза - окисленные (модифицированные) ЛПНП, воздействуя на лейкоциты циркулирующей крови и эндотелиальные клетки, вызывают экспрессию на их поверхности адгезивных молекул.

# Прямой и непрямой биологический эффект атерогенных липопротеинов

- Известно, что **атерогенные липопротеины** оказывают на эндотелий прямые и не прямые влияния, повышающие экспрессию на их поверхности эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ).
- Непрямой эффект атерогенных липопротеинов на рост экспрессии ЭЛАМ состоит в стимуляции паракринной секреции гладкомышечными клетками и

# Механизмы усиления

## инфильтрации очага

### атеросклероза

- Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке служит первым этапом их проникновения в интиму.
- Там активированные моноциты секретируют ряд активаторов эндотелия и хемоаттрактантов, стимулирующих дальнейшую инфильтрацию очага атеросклеротического повреждения моноцитами и лимфоцитами.
- Патогенное функционирование иммунокомпетентных клеток в качестве эффекторов атеросклероза указывает на участие в развитии атеросклероза иммунопатологической реакции

# Механизмы воспаления в очаге атеросклероза

- *Атеросклероз во многом представляет собой хроническое воспаление сосудистой стенки, протекающее с преобладанием пролиферативного компонента, основными клеточными эффекторами которого являются моноциты циркулирующей крови, мононуклеарные фагоциты субинтимального слоя, гладкомышечные сосудистые клетки, активированные атерогенными липопротеинами или в результате межклеточных взаимодействий.*

# Атеросклероз и претромботическое состояние

- Воспаление в очаге атеросклеротического поражения усиливает взаимосвязанное с ним **локальное свертывание крови**, которое могут вызвать сами **атерогенные липопротеины**.
- Так, **атерогенный липопротеин, содержит гликопротеин, связанный с липопротеином В. Идентичность структуры липопротеина строению плазминогена может обуславливать внутрисосудистый тромбоз через конкурентное связывание рецепторов к плазминогену на поверхности эндотелиоцитов.**

# Роль свободно-радикального

## ОКИСЛЕНИЯ

### образования

- В начальном этапе атеросклеротической бляшки особую роль как эффекторы и регуляторы патологического процесса играют **макрофаги сосудистой стенки, которые сами могут индуцировать окисление ЛПНП через высвобождение свободных кислородных радикалов и (или) активацию липооксигеназы.**
- Кроме того, патогенный стресс который активировать системную интенсификация свободно-радикального окисления липидов, может повышать уровень окисления ЛПНП и на уровне сосудистой стенки предрасполагать к атеросклерозу.

# Роль пенистых клеток

- Пенистые клетки высвобождают ряд цитокинов, чье действие **вызывает пролиферацию клеточных элементов, и в особенности миоцитов гладкомышечных элементов сосудистой стенки.**
- Кроме того, цитокины активированных макрофагов активируют эндотелиоциты, что ведет к **росту экспрессии их тромбогенного потенциала**. Цитокины пенистых клеток активируют и нейтрофилы циркулирующей крови, что вызывает **воспаление** с полиморфонуклеарами в качестве его клеточных эффекторов.

# состав атеросклеротической

## бляшки

- В составе атеросклеротической бляшки находят пролиферирующие миоциты сосудистой стенки, агрегаты активированных тромбоцитов, других форменных элементов крови, активированные нейтрофилы и нити фибрина. Все это характеризует атеросклеротическую бляшку как очаг воспаления и локус тромбоза.

# ведущие звенья в индукции

## атеросклероза

- **Макрофаги, окисленные липопротеины, ацетил-ЛПНП-рецепторы** - ведущие звенья в **индукции атеросклероза.**
- В дальнейшем процесс образования атеросклеротической бляшки теряет связь с этими этиологическими факторами, т.е. через патогенные межклеточные взаимодействия происходит его ***эндогенизация***

# Генетические дефекты

## при атеросклерозе

- Наследуемая по аутосомно-доминантному типу **недостаточность ЛПНП-рецепторов** **ведет к снижению пиноцитоза комплекса холестерин-ЛПНП и к снижению концентрации свободного холестерина в клетках.**
- В результате низкого содержания свободного холестерина в клетках с низким содержанием на наружной поверхности ЛПНП-рецепторов в них **высока активность гидрооксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы.**

# Генетические дефекты при атеросклерозе

- Высокая активность гидрооксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы ведет к интенсивному образованию холестерина клетками, его высвобождению во внеклеточное пространство и росту в нем содержания атерогенных липопротеинов переносчиков холестерина.

Гиперхолестеринемия повышает интенсивность образования печенью и высвобождения ею в кровь атерогенных липопротеинов.