

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»**

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Учебное пособие

**Екатеринбург
2016**

УДК 616-092
ББК 52.52
П205

*Печатается по решению Центрального методического совета
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России
(протокол № 4 от 27.04.2016 г.)*

*Ответственный редактор
член-корр. РАН А.П. Ястребов*

*Рецензент
д-р мед. наук В.Н. Мещанинов*

*П205 Патолофизиология липидного обмена [Текст] : учебное пособие / под ред.
А. П. Ястребова; ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург :
Издательство УГМУ, 2016. — 60 с. ISBN 978-5-89895-777-3.*

Учебное пособие по патологической физиологии предназначено для студентов, осваивающих основную образовательную программу высшего образования по специальности «Лечебное дело». В данном учебном пособии освещены вопросы патологии жирового обмена, схемы патогенеза патологических процессов, рекомендации к выполнению практических занятий, ситуационные задачи, вопросы для тестового контроля, список рекомендуемой литературы. Пособие будет способствовать развитию общекультурных (ОК-1) и профессиональных компетенций (ПК-2,3,9,11,16,31) специалиста путем формирования современных системных естественнонаучных знаний, умений и навыков исследования качественных и количественных изменений при патологии жирового обмена. Навыки и умения, которые определены в целях и задачах изучения по каждой теме, являются составляющими компетенций, которые приведены как конечные результаты освоения всей образовательной программы специальности 310501 «Лечебное дело».

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	5
Учебные цели и задачи темы.	5
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА	6
I. Нарушения переваривания и всасывания липидов могут быть при:	7
II. Нарушение транспорта липидов и перехода их в ткани.	8
III. Нарушение обмена жира в жировой ткани.	11
Классификация ожирения:	11
Патогенез ПО	13
Свойства лептина	14
Нарушение реакций межуточного обмена жира. Гиперкетонемия	19
Атеросклероз	20

ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемое учебное пособие подготовлено согласно программе курса патологической физиологии (раздел «Типические патологические процессы»). Целесообразность его составления продиктована особой сложностью обмена липидов с деятельностью многих функциональных систем и органов (в первую очередь нервной, эндокринной и пищеварительной). К тому же, различные проявления нарушения обмена липидов составляют достаточно большой удельный вес в патологии человека (атеросклероз, ожирение, жировая дистрофия печени и др.). С учетом конечной цели подготовки специалистов в работе также приведены общие принципы профилактики и терапии нарушений липидного обмена. В пособии представлена информация о нарушении липидного обмена на различных этапах. Освещены современные представления об этиологии и патогенезе ожирения. Рассмотрены основные принципы патогенетической терапии ожирения. Учебное пособие предназначено для внеаудиторной работы студентов медицинских институтов всех факультетов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Учебные цели и задачи темы

Проконтролировать систематизацию представлений о причинах и механизмах, патогенезе основных проявлений нарушений липидного обмена, проконтролировать изучение этиопатогенеза и классификацию ожирения, этиопатогенеза атеросклероза и других нарушений липидного обмена, проконтролировать понимание важности информационно-просветительской работы среди молодежи на тему правильного питания как профилактики вторичного ожирения.

В ходе обсуждения теоретических вопросов темы и на основе знаний, полученных при внеаудиторной самоподготовке, углубить и закрепить знание и понимание вопросов:

1. Этапы, регуляция, основные механизмы нарушений липидного обмена.
2. Этиология и патогенез ожирения.
3. Этиология и патогенез атеросклероза.

В ходе выполнения лабораторной работы развить умения и навыки:

1. Определения и оценки основных биохимических показателей крови: липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень высокой плотности (ЛПОВП), холестерин (ХС).
2. На примерах учебных задач делать заключение о составе периферической крови при ожирении и при атеросклерозе.

Базисные знания, необходимые для усвоения данной темы:

- гистология;
- физиология.

Место проведения. Лабораторный класс на кафедре патологической физиологии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Наследственные и приобретенные нарушения липидного обмена — самые частые метаболические расстройства у населения развитых в медицинском отношении стран мира.

По данным ВОЗ, не менее 10% населения Земли (а в Европе и Северной Америке — более 20%) страдают какой-либо дислиппротеинемией. В развитых странах Европы избыточную массу тела имеют до 50% женщин и 20% мужчин, а в России 60% населения страдает той или иной формой ожирения.

Около половины от общего уровня смертности, а в России существенно больше, обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патогенетической основой для ИБС, инсульта, ряда форм артериальной гипертензии служит атеросклероз, центральным звеном механизма и важнейшим фактором риска которого является именно нарушение липидного обмена.

ЛИПИДЫ — большая группа разнородных по химическому составу органических соединений, для которых характерны:

- нерастворимость в воде;
- растворимость в эфире, бензоле, ацетоне, хлоруглеродистых растворителях;
- наличие в молекулах высших алкильных радикалов;
- построение молекул по типу сложных эфиров, с участием разных жирных кислот и спиртов.

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ В ОРГАНИЗМЕ:

- **резервно-энергетическая функция**, обеспечиваемая триглицеридами (по сравнению с белками и углеводами они обладают значительно большей теплотворной способностью, так как при сгорании 1 г жира образуется 9,3 ккал, 1 г белка или углеводов — 4,1 ккал);
- **мембранообразующая функция**, в основном связанная с метаболизмом глицерофосфолипидов;
- **рецепторно-посредническая функция**, обеспечиваемая главным образом, гликосфинголипидами, позволяющая липидам

участвовать в распознавании химических сигналов и их доведении до внутриклеточных эффекторов;

- **регуляторно-сигнальная функция**, связанная, в первую очередь, с липидными спиртами - стероидами, которые регулируют подвижность и проницаемость мембран, активность липидозависимых ферментов (аденилат- и гуанилатциклаз, Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы, цитохромоксидазы), активность мембранных рецепторов (для катехоламинов, ацетилхолина, инсулина, цитокинов). Отдельные липиды — БАВ (ПГ, лейкотриены, ФАТ) — регулируют функции клеток, органов и тканей.

Типовые формы патологии липидного обмена

<i>В зависимости от уровня нарушения обмена липидов:</i>	<i>В зависимости от клинических проявлений:</i>
- расстройства переваривания и всасывания,	- ожирение, - истощение,
- нарушения трансмембранного переноса,	- дислиппротеинемии, - липодистрофии,
- расстройства метаболизма липидов в тканях.	- липидозы.

В зависимости от этапов метаболизма нарушения липидного (жирового) обмена возможны при:

I — переваривании и всасывании липидов (жира) в тонком кишечнике;

II — транспорте липидов (жира) в крови и переходе их в ткани;

III — обмене липидов (жира) в жировой ткани:

- 1) избыточном накоплении жира в различных органах и тканях,
- 2) нарушении реакций межклеточного обмена липидов (жира).

I. Нарушения переваривания и всасывания липидов могут быть при:

1. патологии печени и желчевыводящих путей, обуславливающей нарушение поступления желчи в тонкий кишечник (холецистит, ЖКБ, гепатит, ахолия);

2. нарушении поступления в кишечник панкреатического сока (при панкреатитах, склерозе и остром некрозе поджелудочной железы);
3. низкой кислотности желудочного сока, т.к. ухудшается эмульгирование жиров;
4. усиленной перистальтике кишечника (все вышеперечисленные процессы не успевают происходить) при длительных поносах;
5. нарушении ресинтеза жира в клетках кишечника — из-за нарушения фосфорилирования глицерина и жирных кислот (при приеме значительных количеств тугоплавких липидов животного происхождения, например бараньего жира, особенно у детей);
6. ингибирующем действии антибиотиков (неомицин, хлортетрациклин), блокаторов фосфорилирования (монойодацетат, флоридзин);
7. отсутствии витаминов А, С, Е, РР и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению состояния эпителия тонкого кишечника;
8. гипокортицизме, в связи с потерей Na и осмотическими нарушениями;
9. слишком обильном потреблении растительной пищи, содержащей Ca и Mg, которые образуют с жирными кислотами нерастворимые комплексы или мыла;
10. белковом голодании и отсутствии холина.

Во всех случаях нарушения переваривания и всасывания липидов появляется стеаторея. При стеаторее стул становится частым и липким, из-за ахолии — часто глинистым на вид, содержит липидные капли и беловатые комочки мыл (кальциевых и магниевых солей жирных кислот). При хронической стеаторее вторично развивается гиповитаминоз по жирорастворимым витаминам. Достаточно закономерны коагулопатия и остеопороз.

II. Нарушение транспорта липидов и перехода их в ткани.

Все жиры и жироподобные вещества в биологических жидкостях циркулируют в связанной с белками форме. Липопротеиды

осуществляют транспорт липидов как экзогенного (пищевого) происхождения, так и заново синтезируемых в печени и тонком кишечнике (эндогенного происхождения) в систему циркуляции к местам утилизации и депонирования. В эндотелии сосудов фермент липопротеинлипаза расщепляет ХМ и ЛПОНП, освобождая их от ТГ, и превращает в ЛПНП и ЛПВП. Липопротеиды крови обмениваются холестерином, особенно ЛПНП и ЛПВП с преобладанием потока в сторону ЛПВП.

В ЛПВП происходит быстрая этерификация холестерина. При контакте с клетками ЛПВП извлекают холестерин из мембран, а ЛПНП отдают холестерин мембранам. Так устанавливается равновесие. ЛПВП предупреждают избыточное накопление ХС, а ЛПНП поставляют его для строительства мембран [4].

Липопротеиды различаются друг от друга по составу, так, ХМ и ЛПОНП преимущественно транспортируют ТГ, а ЛПНП и ЛПВП — холестерин. Кроме того, количество белка (апопротеина) в молекуле ЛП нарастает последовательно от ХМ (1-2%) к ЛПОНП (5-10%), ЛПНП (20-24% апо -В) и ЛПВП (45-50% апо-А — 1,2,4; С1,2,3 и Е). Это, в частности, обуславливает различие в электрофоретической подвижности ЛП и их молекулярной массе. Данные различия нашли отражение в названии ЛП по молекулярной массе и осаждению при ультрацентрифугировании (ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП) и электрофоретической подвижности: а-липопротеиды (ЛПВП), b-липопротеиды (ЛПНП) и пре-b-липопротеиды (ЛПОНП).

В норме в крови содержится 32-150 мг/% (1,6-2,2 ммоль/л) — ТГ, 77-240 мг/% (3-6 ммоль/л) ХС. Увеличение этого количества ТГ и ХС в крови служит основанием для диагноза — гиперлипидемия ГЛ.

Нарушение обмена фосфолипидов

Описаны некоторые наследственные заболевания и патологические состояния, связанные с избыточным отложением в тканях фосфолипидов.

Так, при болезни Гоше цереброзиды откладываются в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлах и в костном мозгу. При болезни Нимана-Пика в клетках различных органов происходит отложение фосфатида сфингомиелина. При амавротиче-

ческой семейной идиотии липиды отлагаются в нервных клетках, что сопровождается атрофией зрительных нервов и слабоумием.

Нарушение обмена холестерина. Гиперхолестеринемия

Патогенными для организма являются как избыток, так и недостаток холестерина. К возникновению гиперхолестеринемии могут привести: возбуждение симпатической нервной системы, нарушение ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА, нарушение выведения холестерина из организма при угнетении перистальтики кишечника, дискинезии желчных путей, эндокринные заболевания, беременность, нефротический синдром, гиповитаминоз С, гипоксия, повышенное поступление с пищей, наследственно обусловленные дефекты ферментов обмена липидов.

К последствиям гиперхолестеринемии следует отнести развитие атеросклероза, ксантоматоза, холестеатоза, ожирения, ишемической болезни сердца, рассеянного склероза.

Гиперлипидемии подразделяются на:

I. Первичные ГЛ (наследственные), когда без видимых причин при многократном анализе уровень в крови ТГ и/или ХН значительно выше нормы (в основе — изменения обмена веществ, передающиеся по наследству).

II. Вторичные ГЛ возникают как следствие переизбытка или какой-либо патологии: сахарный диабет, нефротический синдром, гипотиреоз и другие (в норме после приема пищи через 2 — 3 часа наблюдается гиперлипидемия в крови, через 5 — 6 часов достигает максимума, а через 9 часов содержание жиров в крови соответствует норме) [2; 24].

Различают следующие вторичные ГЛ:

1. **Алиментарная (пищевая) ГЛ** возникает при потреблении продуктов, калорийная ценность которых превышает фактическую потребность организма. Чаще это происходит с людьми старшего возраста, у которых с годами стереотип приема пищи (прежде всего его количества), связанный с установившимся порогом торможения центра сытости, не соответствует реальному уровню энергозатрат. Снижению уровня физической активности способствует не только возраст, но и механизация трудоемких процессов, автоматизация производства.

2. Ретенционная ГЛ обусловлена:

а) торможением липолиза из-за снижения активности липопротеиновой липазы (при снижении активности ее активаторов (гепарин), при увеличении активности ее ингибиторов, при повышении содержания в крови желчных пигментов);

б) замедлением процессов утилизации жира, обычно наблюдается при повышении в крови ЛПНП. К этому могут привести следующие ситуации:

- снижение синтеза белков части липопротеидов клеточных
- мембран печени (цирроз печени);
- повышенное выделение белков из организма (при патологии почек (при поражении канальцевого аппарата).

3. **Транспортная ГЛ** возникает при мобилизации жира из жирового депо (голодание, при повышенной продукции гормонов СТГ, тиреоидных гормонов), при активации симпатической нервной системы, когда усиливается активность липолитических ферментов.

Кратковременная гиперлипопроотеинемия достаточно безвредна. Но длительная — опасна повышенным отложением жира в органах и тканях. Что проявляется общим ожирением или жировым перерождением некоторых органов, прежде всего печени и мышцы сердца [2; 24].

III. Нарушение обмена жира в жировой ткани.

ОЖИРЕНИЕ — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся патологическим избытком жировой ткани или ТГ в организме.

Классификация ожирения:

1. По этиологии и патогенезу различают первичное и вторичное ожирение.
2. По характеру гистологических изменений жировой ткани различают два вида ожирения:
 - **гипертрофическое**, при котором количество адипоцитов (жировых клеток) остается нормальным, а накопление жира идет путем увеличения их размера;
 - **гиперпластическое**, при котором адипоциты не достигают предельной величины, но их количество больше нормы.

3. В зависимости от характера распределения жировой ткани различают:

- **андроидный (яблочный) тип**, когда избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин);
- **гиноидный (грушевидный) тип**, когда избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);
- **смешанный** — комбинирует признаки андроидного и гиноидного типов;
- **висцеральный** — избыточное отложение жировой ткани в сальнике, брыжейке, ретроперитонеальной области;
- **подкожный** — избыточное отложение жировой ткани в гиподерме.

Первичное ожирение (ПО) — это болезнь, вызванная нарушением адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимодействий, из-за которых меняются пищевое поведение больного, его психология и выбор определенного образа жизни. Прежде ПО характеризовали как алиментарно-конституционально-гиподинамическое. Считалось, что хроническое превышение калорического содержания потребляемой еды над энергозатратами организма ведет к накоплению дополнительных триглицеридов в жировой ткани и приводит к ожирению или к «ленивой полноте».

Подсчитано, что ежедневные в течение года «лишние» 200 ккал (стакан молока и бутерброд) приводят к избыточному весу в 10 кг [7; 8; 24].

Первичное ожирение в настоящее время трактуют как самостоятельную нейроэндокринную болезнь, зависящую от нарушения адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимодействий, при котором установочная точка массостата (липостата — система, контролирующая постоянство веса) смещается вверх. В этом отношении представляют интерес такие экспериментальные данные. Показано, что разрушение вентромедиальных ядер гипоталамуса у животных, где локализуется центр сытости, вызывает постоянное пищевое возбуждение. Оно настолько велико, что, например, уже через 24 часа масса таких крыс увеличивается на 15%, а через 1 — 2 месяца — в 10 раз.

Этиология первичного ожирения

Этиологические факторы, вызывающие развитие этой формы ожирения, подразделяют на экзогенные и эндогенные.

К экзогенным факторам относят: доступность еды и переедание с раннего детства; рефлексy, связанные со временем и количеством еды; усвоенные типы питания (национальные традиции); гиподинамию.

Эндогенные факторы, способствующие развитию ожирения, следующие: предрасполагающая к ожирению наследственность (ПО чаще заболевают носители гена HLA-B18); конституция жировой ткани; активность жирового обмена; состояние гипоталамических центров сытости и аппетита, дисгормональные состояния (беременность, роды, лактация, климакс) [3; 9; 24].

Патогенез ПО

А. 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 (Схема № 2).

Б. Формирование чувства голода и насыщения зависит от активности гипоталамических центров, расположенных в вентромедиальных (центр сытости) и вентролатеральных (центр голода) ядрах гипоталамуса. Активность «центра голода» модулируется дофаминергической системой, «центра сытости» — адренергической системой. Доказано влияние эндорфинов и серотонинергической иннервации на регуляцию и формирование массы тела. Нейропептиды и моноамины центральной нервной системы также влияют на количество потребляемой пищи, продолжительность еды и определяют пищевые наклонности. Одни (опиоидные пептиды: рилизинг — фактор гормона роста, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота) увеличивают, другие (кортикотропин-рилизинг фактор, допамин, серотонин) снижают потребление пищи.

В. В регуляции аппетита принимают участие и пептиды желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, субстанция Р, опиоиды, соматостатин, глюкагон), являющиеся периферическими медиаторами насыщения [1; 2; 3; 5; 19; 32].

Г. Кроме того, известно, что липостатический гомеостаз обеспечивается путем прямых и обратных сигнальных взаимодействий между гипоталамусом и жировой тканью (с ее гормонами), а также гипоталамусом и ЖКТ.

Клетки жировой ткани — адипоциты, дифференцировке которых способствует СТГ, инсулиноподобный фактор роста 1, а тиреоидные гормоны сдерживают этот процесс [3; 24; 25; 28]. Адипоциты — важный источник цитокинов: интерлейкина-6, который является аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов и содержание его увеличивается пропорционально массе тела; фактора роста гемопоэтических клеток; ФНО2, о котором известно, что он тормозит липогенез, снижает экспрессию липопротеиновой липазы и регулирует поступление свободных жирных кислот (СЖК) в жировую ткань; ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Кроме того, жировая ткань содержит липопротеиновую липазу (ЛПЛ), гормон-чувствительную липазу (ГЧЛ), протеин, переносящий эфиры холестерина, а также триглицериды (ТГ), с которыми адипоциты у больных с первичным ожирением расстаются с большой «неохотой». Адипоциты в периферическом жире нижней половины тела синтезируют эстрогены, превращая в них андрогенных предшественников.

В 1994 году был обнаружен пептидный гормон адипоцитов лептин, который вырабатывается в «сытом» состоянии, стимулируется инсулином, глюкокортикоидами, зависит от размеров жировых клеток и циркулирует в крови в свободной и связанной с белками формах (Рис. 2). Лептин действует на рецепторы вентромедиальных ядер гипоталамуса, изменяет экспрессию ряда нейропептидов и через лимбическую долю и ствол мозга контролирует потребление пищи, вызывает чувство насыщения, а также приводит к повышению расхода энергии за счет изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы [24; 44].

Свойства лептина

1. Лептин вызывает насыщение, стимулируя продукцию тормозных сигналов, адресованных вентролатеральным центрам голода и ЖКТ.

2. Он стимулирует центр теплопродукции, активируя норадренэргический симпатический механизм, который и обеспечивает после достижения сытости увеличение затрат калорий.
3. Также лептин способствует повышению термогенеза, т.к. активируется норадренэргический липолиз в жировой ткани через $\beta 3$ -адренорецепторы.
4. Под влиянием лептина растут потребление кислорода и основной обмен.
5. Лептин является источником цитокинов.

Теоретически чем больше лептина, тем меньше потребление пищи. Наиболее простая гипотеза патогенеза ожирения, предложенная после открытия данного гормона, предполагала, что у тучных существует либо абсолютный дефицит лептина, либо аномалии его продукции, а также аномалии структуры непосредственно гормона или его рецепторов.

Изучение лептиновой регуляции у лиц с первичным ожирением показало, что 20% тучных больных имеют абсолютную лептиновую недостаточность, а 80% — относительную (первичная лептинорезистентность) недостаточность действия лептина на гипоталамус, т.е. уровень лептина в крови у таких больных был нормальным или повышенным.

Существует несколько гипотез относительно причин потери чувствительности к лептину:

1. Лептин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.
2. Наличие аномалий в структуре связывающего белка.
3. Аномалия гипоталамических рецепторов.
4. Нарушение суточного ритма секреции лептина.

Таким образом, синдром ожирения следует рассматривать как состояние общей метаболической резистентности к липолитическим влияниям. Формирующаяся при этом нечувствительность тканей к лептину, и особенно к инсулину, приводит к патологически высокой активации процессов липосинтеза за счет реактивной гиперинсулинемии [3; 24; 44].

С другой стороны, даже кратковременные ограничения в приеме пищи, приводящие к незначительной потере жировой массы и, соответственно, к снижению концентрации инсулина и лептина,

вызывают реакцию гипоталамических центров регуляции, направленную на сохранение имеющихся жировых ресурсов. При этом формируется порочный круг, составляющий основу любого вида ожирения, когда все большая доля потребляемых пищевых веществ, чрезмерная, не уравновешенная противоположными влияниями процессов липосинтеза, трансформируется в метаболически инертную жировую массу так, что организм, чтобы обеспечить непомерно возрастающие при ожирении метаболические потребности, вынужден поглощать все большее количество пищи. Кроме того, снижение двигательной активности приводит к формированию инсулинорезистентности мышечной, а затем и других тканей, вследствие чего эффективность усвоения и утилизации глюкозы клетками организма резко снижена, несмотря на патологически высокие уровни гликемии. Складывается парадоксальная ситуация: организм, обладающий огромными запасами энергии в виде жировой ткани, не способен их адекватно расходовать, несмотря на переедание, и находится в состоянии клеточного голодания.

Вторичное ожирение (ВО) — синдром, возникающий при наличии в организме каких-либо расстройств, усиливающих запасы и ослабляющих темпы расходования триглицеридов на фоне изначально нормальных сигнальных взаимоотношений адипоцитов и гипоталамуса. Оно носит симптоматический характер и порождается различными эндокринопатиями [3; 24; 42].

Вторичное ожирение возникает:

а) при недостаточной мобилизации жира, как источника энергии, из депо из-за:

- нарушения внутренних связей между корой и подкоркой,
- торможения активности симпатической нервной системы,
- контузии, травме, когда страдают задние отделы гипоталамуса (гипоталамическое или диэнцефальное ожирение);

б) при избыточном образовании жира из углеводов не только при их приеме в больших количествах, но и, например, при избытке инсулина (диабет толстых);

в) при снижении функциональной активности многих систем эндокринных органов: гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечной, половых желез и др.:

- синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидла-Стьюарта,
- Прадера — Вилли,
- Стьюарта — Морганьи — Мореля,
- Альстрема,
- Иценко — Кушинга,
- Пархона.

По характеру гистологических изменений жировой ткани различают два вида ожирения:

- **гипертрофическое**, при котором количество жировых клеток (адипоцитов) остается нормальным, а накопление жира идет путем увеличения их размера;

- **гиперпластическое**, при котором адипоциты не достигают предельной величины, но их количество больше нормы.

Гиперпластическое ожирение начинается намного раньше, чем гипертрофическое. Дифференцировка фибробластических клеток-предшественников в адипоциты происходит до рождения и в раннем грудном периоде. Поэтому считается, что в развитии гиперпластического ожирения огромное значение имеет наследственность, определяющая пролиферативные возможности этих клеток. Пролиферативная активность преадипоцитов повышается в подростковом и пременопаузальном периодах. Избыток калорий в критические периоды может индуцировать их пролиферацию. Поэтому гиперпластические проявления возникают и при позднем ожирении у взрослых.

Разная локализация жировых отложений при различных формах ПО и ВО зависит от влияния мужских и женских половых гормонов на распределение α_2 -катехоламиновых рецепторов в разных отсеках жировой ткани. Жировая ткань, локализованная в различных частях тела, отличается по своей гормональной функции.

В зависимости от характера распределения жировой ткани различают:

- **андронидный** (яблочный) тип, когда избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин);

- **гиноидный** (грушевидный) тип, когда избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);

- **смешанный** — комбинирует признаки андройдного и гиноидного типов.

Гиноидное ожирение нередко носит гипертрофический характер, поэтому оно более резистентно к диетотерапии. Более патогенными считаются гиперпластическое, андройдное, а более благоприятными — гипертрофическое, гиноидное, смешанное. Так, при абдоминальном (андройдном) распределении жировой ткани отмечается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Характер распределения жировой ткани определяется с помощью коэффициента окружность талии / окружность бедер (**ОТ/ОБ**).

Величина ОТ/ОБ для мужчин больше 1,0 и женщин больше 0,85 свидетельствует об абдоминальном типе ожирения.

Ожирение неблагоприятно сказывается на жизнедеятельности организма. В молодом возрасте, когда адаптационные возможности выражены лучше, отрицательное действие ожирения проявляется в меньшей степени, а с возрастом количество осложнений, связанных с ожирением, увеличивается. Смертность у страдающих ожирением в возрасте 20-24 года на 3% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, у лиц в возрасте 40-55 лет она выше на 50%. Причиной тому является следующее:

1. Избыточное количество жира в различных органах и тканях предъявляет более высокие требования к работе органов дыхания и кровообращения.
2. Происходит избыточное накопление жира в печени, мышце сердца, что может нарушать их работу.
3. Возникающая при ожирении гиперлиппротеинемия сопровождается, как правило, гиперхолестеринемией, что может привести к развитию атеросклероза сосудов сердца, мозга и крупных сосудов.
4. При ожирении резко возрастает нагрузка на β -клетки островковой ткани поджелудочной железы, секретирующие инсулин, что может приводить к инсулярной недостаточности и развитию сахарного диабета 2 типа.

Нарушение реакций межуточного обмена жира. Гиперкетонемия

Одним из важнейших признаков межуточного обмена жира, жировой дистрофии печени является образование кетоновых тел.

Образование ацетоновых тел происходит и в обычных, нормальных условиях. Однако их количество в крови относительно невелико, не превышает 3-6 мг/% (500-517 ммоль/л).

При патологии уровень образования кетоновых тел может резко увеличиваться (в 10 и 100 раз). Например, при сахарном диабете, жировой инфильтрации печени (и вообще при печеночной недостаточности любого генеза), при полном голодании. Перечисленную патологию объединяет то, что во всех случаях нарушено использование углеводов (при голодании они просто не поступают) для энергетических нужд клеток организма. В этих условиях активно расщепляются жиры, повышается активность процессов их β -окисления, что сопровождается массивным накоплением в печени молекул ацетил-КоА.

В норме молекулы ацетил-КоА утилизируются в реакциях цикла Кребса, активно используются при ресинтезе жирных кислот, идут на синтез холестерина. Однако при названной патологии эти пути утилизации ацетил-КоА существенно ограничены, поскольку, как было сказано, первично страдает углеводный обмен. В результате значительное количество молекул ацетил-КоА вступает на более доступный путь — путь их конденсации, не требующий энерготрат (молекул АТФ). Причем если идет конденсация 2-х молекул ацетил-КоА, образуется ацето-ацетил КоА, который вступает во взаимодействие с янтарной кислотой, что приводит к усилению образования ацетоновых тел. Если конденсируются 3 такие молекулы, образуются β -окси, β -метил, глутарил-КоА, который в норме в основном используется для ресинтеза холестерина. Однако при дефиците молекул НАДФ Н₂, необходимых для синтеза холестерина (вследствие снижения активности реакций ПФЦ), происходит отщепление от названного соединения с участием неспецифических ферментов ацильной группировки и образуется ацетоуксусная кислота (из нее в дальнейшем — β -оксимасяная кислота и сам ацетон).

Атеросклероз

Это заболевание, поражающее стенки сосудов, главным образом артерий мышечного и мышечно-эластического типа, в основе которого лежат нарушения жирового и белкового обмена, прежде всего обмена холестерина. Заболевание проявляется имбибицией сосудистой стенки белками и липидами с последующим разрастанием соединительной ткани и кальцинозом.

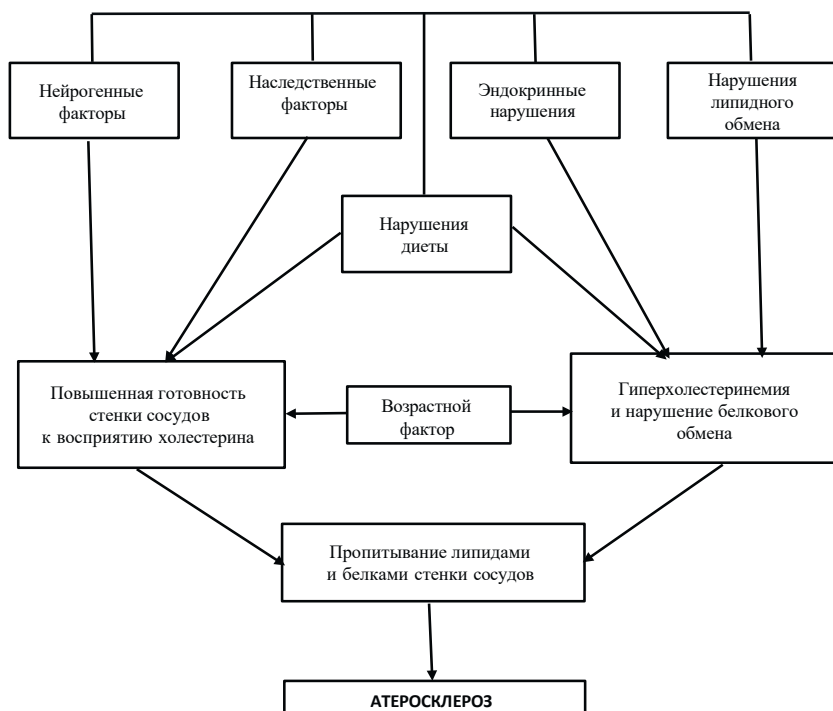
Различают несколько стадий функционального морфогенеза атеросклероза.

Долипидная стадия, которая характеризуется, с одной стороны, гиперхолестеринемией и изменением липидного спектра крови, а с другой — повышением проницаемости эндотелия и проникновением в эндотелиальные микродефекты моноцитов. На стадии липоидоза на фоне снижения липолитической активности сосудистой стенки в интима откладывается большое количество липидов с последующим разрастанием соединительной ткани. На *стадии липосклероза* происходит образование атеросклеротической бляшки, в которой отмечается большое количество макрофагов, нагруженных холестерином (так называемые ксантомные клетки). В бляшке происходят параллельно два процесса: усиление склероза и распад белковых и липидных масс с образованием детрита. На этой стадии, носящей название атероматоза, атеросклеротическая бляшка представляет собой плотную соединительнотканную капсулу, внутри которой расположены массы детрита и кристаллы холестерина. На *стадии атерокальциноза* бляшка адсорбирует соли кальция. Интима над ней истончается и разрывается, бляшка изъязвляется и превращается в атероматозную язву.

Атеросклероз возникает в результате воздействий комплекса факторов риска, к которым относятся нейрогенные расстройства (психоэмоциональный стресс и вызванное им повышение АД); наследственная предрасположенность (наследственная недостаточность некоторых ферментных систем); эндокринопатии (диабет); нарушение диеты (употребление богатой холестерином пищи); нарушения липидного обмена (ожирение). Факторами, способствующими развитию атеросклероза, являются возраст, а также вредные привычки (курение). Указанные факторы приводят к гиперхолестеринемии и изменению белково-липидного спектра кро-

ви: снижению антиатерогенных ЛПВП и повышению атерогенных ЛПНП и ЛПОНП. Повышение АД сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки и нарушением целостности эндотелиального монослоя, что сопровождается проникновением моноцитов в субэндотелиальное пространство, пропитыванием липидами и белками сосудистой стенки и приводит к развитию атеросклероза.

Развитие атеросклеротического повреждения сосудов начинается с пропитывания интимы липидами, которые в условиях повышенной проницаемости и резко сниженной липолитической активности интимы откладываются в субэндотелиальном слое в виде отдельных скоплений. Липиды поглощаются макрофагами, которые образуют так называемые пенистые клетки (макрофаги, «нагруженные» жирами). Эта незрелая, или желтая, бляшка содержит большое количество липидов, занимает небольшую часть просвета сосудов и может не выделяться при ангиографии. Тонкая



покровная капсула, состоящая из эндотелиальных клеток, отличается большой ранимостью, поэтому вероятность разрыва незрелой бляшки выше, чем зрелой.

В субэндотелиальном слое вокруг отложений липидов происходит разрастание соединительной ткани и гладкомышечных клеток, а в самой бляшке откладываются кристаллы холестерина. Зрелая бляшка — это плотное ригидное образование, имеет плотную соединительнотканную капсулу, содержит холестерин и относительно небольшое число пенистых клеток и вызывает значительное сужение просвета артерий. Бляшка адсорбирует соли кальция, что вызывает ее петрификацию. Тонкий эндотелиальный слой тонкой бляшки часто разрывается, что приводит к изъязвлению бляшки, геморрагии в области разрыва и образованию тромба.

Принципы патогенетической терапии атеросклероза включают, прежде всего, диету с ограничением употребления липидов, а также применение препаратов, блокирующих проникновение холестерина в клетку и его внутриорганный синтез.

Список литературы:

1. Адо, А.Д., Новицкий, В.В. Патологическая физиология. Учебник для студентов для медицинских вузов. //Изд-во томского ун-та, Томск. 2002.
2. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. //Изд-во ГЭОТАР — МЕД, 2002.
3. Шанин В.Ю. Практикум. Патофизиология. //Изд-во Питер. Санкт-Петербург, 2002.
4. Кухарчук В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза. //Тер. архив. 1996. — №12.
5. Холодова Е.А. Справочник по клинической эндокринологии. //Минск — Беларусь. 1996.
6. Федосеева Г.Б. Синдромная диагностика внутренних болезней. //Том 1. Санкт-Петербург. 1996.
7. Гинзбург М.М. Ожирение — дисбаланс энергии или дисбаланс нутриентов. // Проблемы эндокринологии. 1997. №5.
8. Гинзбург М.М. Хотите похудеть? //Самарский дом печати. Самара. 1997.
9. Затуروف С.В. Симптомы внутренних болезней. //Москва. 1997.
10. Вельтищев Ю.Е., Харькова Р.М.//Российский вестник перинатологии педиатрии №3. 1997.
11. Потемкин В.В. Ожирение в детском возрасте. //Российский медицинский журнал. №3. 1997.
12. Балаболкин М.И. Эндокринология. //Универсум-паблишинг. Москва. 1998.
13. Мерта Дж. Справочник врача общей практики. //практика. Москва. 1998.
14. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века. //Клиническая лабораторная диагностика. №1. 1998.
15. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. //Л. Медицина. 1998.
16. Мачерт, Е.А., Коркушко А.О. Основы электро- и акупунктуры. //К. Здоровья. 1998.
17. Боголюбов В.М., Понамаренко Г.Н. Общая физиотерапия. //М. СПб.1998.

18. Иванов Н.И. СКЭНАР — терапия. //Екатеринбург. 1999.
19. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Значение микронутриентов в профилактике и лечении ожирения. //Новосибирск. 1999.
20. Ходьков А.А. Современный справочник домашнего доктора. //Издательство «АСТ». Москва. 1999.
21. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их дифференциальные профили. //Белорусская наука. Минск. 1999.
22. Казьмин В.Д. Современный справочник домашнего доктора, ч.1,2 //Издательство «АСТ». Москва. 1999.
23. Шпыгин Г.К. Температурная реакция кожи на прием пищи и ее изменение при некоторых формах ожирения. //Клиническая медицина. №10. 1999.
24. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. // СПб., 2001.
25. Шишкин А.Н. внутренние болезни. // Санкт-Петербург. 1999.
26. Ладодо К.С. Руководство по лечебному питанию детей. //М. Медицина. 2000.
27. Буторова С.А. Ожирение. Современная тактика ведения больных. // Журнал «Лечащий Врач» 05-06. 2000.
28. Буторова С.А. Плохая А.А. Ожирение. Русский медицинский журнал. №24. 2001.
29. Бутрова С.А. Сибутрамин (меридиа) в лечении ожирения. // Клиническая фармакология и терапия. №10(2). 2001.
30. Материалы научно-практической конференции «Ожирение — проблема XXI века» //Екатеринбург, апрель. 2001.
31. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. // Российский медицинский журнал. №9(2). 2001.
32. Вознесенская Т.Г. Невротические аспекты церебрального ожирения. //Ж. Невропатологии и психиатрии. 2001.
33. Лавренов В.К. Сборы лекарственных растений при ожирении. //Москва. 2001
34. Васечкин В.И. Справочник по массажу. //СПб. 2002.
35. Моисеев С.В. Орлистат (ксеникал) в лечении ожирения. // Проблемы эндокринологии. №10. (2). 2002.
36. Тутельян В.А. Самсонова М. А. Справочник по диетологии. //М. Медицина. 2002.

37. Ивалева А.И. Старостина Е.Г. Ожирение — проблема медицинская, не косметическая. //М. Медицина. 2002.
38. Савельева Л.В. Современные подходы к лечению ожирения. //Врач. №12. 2003.
39. Чемезов С.А., Буханова Н.В. Фармакотерапия ожирения. // Пособие для врачей. Екатеринбург. 2004.
40. Яроцкая Э.П. Рефлексотерапия заболеваний внутренних органов. //Харьков. Дельта. 2004.
41. Доценко, В.А., Мосейчук, Л.В., Парамонов, А.Е. Вопросы детской диетологии. //Санкт-Петербург. 2004.
42. Булгакова С.В. Роль гормональных нарушений в развитии ожирения. // Самарский ГМУ. 2005.
43. Milewicz A., Bidzinska B., Sidorowicz A/ Perimenopausal obesity//Gynecol Endocrinol №10 1998.
44. Mantzoros C. S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. //Ann Intern Med. 1999.
45. P. Mustaioki Pekkariien Very low energy diets in the treatment of obesity. //Obesity reviews. 2 (1). 2001.

Учебное пособие

Составители:

Дмитрий Юрьевич Гребнев
Ирина Юрьевна Маклакова
Ирина Викторовна Вечкаева
Оксана Анатольевна Тренина

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

ISBN 978-5-89895-777-3

*Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Моисеева
Оформление, верстка А. Шевела*

Оригинал-макет подготовлен:
Издательство УГМУ
г. Екатеринбург
Тел./факс: (343) 214-85-65
E-mail: pressa@usma.ru
www.usma.ru