**НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

**Липиды**- неоднородные по химическому составу органические вещества, нерастворимые в воде, но растворимые в неполярных растворителях.

Типовыми формами патологии липидного обмена являются ожирение, истощение, липодистрофии, липидозы и дислипопротеинемии.

**Ожирение**

**Ожирение**- избыточное накопление липидов в организме в виде триглицеридов.

**ВИДЫ ОЖИРЕНИЯ**

**В зависимости от степени увеличения массы тела**выделяют три степени ожирения.

• Для оценки оптимальной массы тела используют различные формулы.

♦ Наиболее простая - индекс Брока: из показателя роста (в см) вычитают 100.

♦ Индекс массы тела (ИМТ) вычисляют также по следующей формуле:

•   В зависимости от значения индекса массы тела говорят о нормальной или избыточной массе тела 3 степеней (табл. 10-1).

•  **По преимущественной локализации жировой ткани**различают ожирение общее (равномерное) и местное (локальная липогипертрофия). Различают две разновидности местного ожирения.

♦ Женский тип (гиноидный) - избыток подкожного жира преимущественно в области бёдер и ягодиц.

**Таблица 10-1. Степени ожирения**

♦ Мужской тип (андроидный или абдоминальный) - накопление жира преимущественно в области живота.

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

♦ Первичное (гипоталамическое) ожирение - самостоятельное заболевание нейроэндокринного генеза, обусловленное расстройством системы регуляции жирового обмена.

♦ Вторичное (симптоматическое) ожирение - следствие различных нарушений в организме, обусловливающих снижение липолиза и активацию липогенеза (например, при СД, гипотиреозе, гиперкортицизме).

**ЭТИОЛОГИЯ**

•  Причина первичного ожирения - нарушение функционирования системы «гипоталамус-адипоциты».

•  Вторичное ожирение развивается при избыточной калорийности пищи и пониженном уровне энергозатрат организма (в основном при гиподинамии).

**ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ**

Выделяют нейрогенные, эндокринные и метаболические механизмы ожирения.

**Нейрогенные варианты ожирения**

•  **Центрогенный**(корковый, психогенный) механизм - один из вариантов расстройства пищевого поведения (два других: неврогенная анорексия и булимия).

♦ Причина: различные расстройства психики, проявляющиеся постоянным, иногда непреодолимым стремлением к приёму пищи.

♦ Возможные механизмы:

❖ активация серотонинергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта;

❖ восприятие пищи как сильного положительного стимула (допинга), что ещё более активирует указанные системы. Это

замыкает порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.

•  **Гипоталамический**(диэнцефальный, подкорковый) механизм.

♦ Причина: повреждение нейронов гипоталамуса (например, после сотрясения мозга, при энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус).

♦ Наиболее важные звенья патогенеза:

❖ Повреждение или раздражение нейронов заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса стимулирует синтез и секрецию нейропептида Y и снижает чувствительность к лептину, ингибирующему синтез нейропептида Y. Нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит.

❖ Нарушение формирования чувства голода вследствие избыточной выработки нейромедиаторов, формирующих чувство голода и повышающих аппетит (ГАМК, дофамина, β-эндорфина, энкефалинов). Это приводит к снижению синтеза нейромедиаторов, формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонина, норадреналина, холецистокинина, соматостатина).

**Эндокринные варианты ожирения**

Эндокринные механизмы ожирения - лептиновый, гипотиреоидный, надпочечниковый и инсулиновый.

•  **Лептиновый механизм**- ведущий в развитии первичного ожирения.

|  |
| --- |
|  |

♦ **Лептин**образуется в жировых клетках. Он уменьшает аппетит и повышает расход энергии организмом. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

♦ **Нейропептид Y**участвует в формировании чувства голода. Он повышает аппетит и снижает энергорасходы организма.

♦ **Липостат.**Контур «лептин-нейропептид Y» обеспечивает поддержание массы жировой ткани тела при участии инсулина, катехоламинов, серотонина, холецистокинина, эндорфинов. В целом, эта система БАВ, обеспечивающих динамический гомеостаз энергетического обмена и массы жировой ткани в организме, получила название системы липостата.

•  **Гипотиреоидный механизм**ожирения включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы, что снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма.

•  **Надпочечниковый**(глюкокортикоидный, кортизоловый) **механизм**ожирения включается вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников (например, при болезни и синдроме

Иценко-Кушинга), что способствует липогенезу за счёт гипергликемии и включения инсулинового механизма.

•  **Инсулиновый механизм**развития ожирения развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани.

**Метаболические механизмы ожирения.**Запасы углеводов в организме относительно малы. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов: при повышении в рационе доли жиров скорость окисления углеводов снижается. При расстройстве системы регуляции активируется механизм, обеспечивающий повышение аппетита и увеличение приёма пищи. В этих условиях жиры не подвергаются расщеплению и накапливаются в виде триглицеридов.

**Истощение**

**Истощение**- патологическое снижение массы жировой, а также мышечной и соединительной ткани ниже нормы. Крайней степенью истощения является **кахексия.**

|  |
| --- |
|  |

При истощении дефицит жировой ткани составляет более 20-25%, а при кахексии - более 50%. ИМТ при истощении менее 19,5 кг/м2.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Истощение может быть вызвано эндогенными и экзогенными причинами.

•  Экзогенные причины:

♦ Вынужденное или осознанное полное либо частичное голодание.

♦ Недостаточная калорийность пищи.

•  Эндогенные причины истощения подразделяют на первичные и вторичные.

♦ Причина первичного истощения: подавление синтеза нейропептида Y в гипоталамусе (при травме или ишемии гипоталамуса, сильном затяжном стрессе) и гипосенситизация клеток-мишеней к нейропептиду Y.

♦ Причины вторичного (симптоматического) истощения: мальабсорбция, дефицит глюкокортикоидов, гипоинсулинизм, повышенный синтез глюкагона и соматостатина, гиперпродукция клетками опухолей ФНОα.

**ПАТОГЕНЕЗ**

**Экзогенное истощение и кахексия.**Отсутствие или значительный дефицит продуктов питания приводят к истощению запаса жиров, нарушению всех видов обмена веществ, недостаточности биологического окисления и подавлению пластических процессов.

**Первичные эндогенные формы истощения**

Наибольшее клиническое значение имеют гипоталамическая, кахектиновая и анорексическая формы.

•  При гипоталамической (диэнцефальной, подкорковой) форме истощения и кахексии происходит снижение или прекращение синтеза и выделения в кровь нейронами гипоталамуса пептида Y, что нарушает липостат.

•  При кахектиновой (или цитокиновой) форме истощения синтез адипоцитами и макрофагами ФНОа (кахектина) приводит к подавлению синтеза нейропептида Y в гипоталамусе, угнетению липогенеза и активации катаболизма липидов.

•  Анорексическая форма.

♦ У лиц, имеющих предрасположенность к анорексии, критическое отношение к массе своего тела (воспринимаемой как избыточную) приводит к развитию нервно-психических расстройств и длительным периодам отказа от приёма пищи. Наиболее часто наблюдается у девочек-подростков и девушек до 18-летнего возраста.

|  |
| --- |
|  |

♦ Дальнейшее течение процесса связано с уменьшением синтеза нейропептида Y и значительным снижением массы тела, вплоть до кахексии.

**Вторичные эндогенные формы**истощения и кахексии являются симптомами других форм патологии: синдромов мальабсорбции, роста новообразований (синтезирующих ФНОа), гипоинсулинизма, гипокортицизма, недостатка эффектов гормонов вилочковой железы.

**Липодистрофии и липидозы**

**Липодистрофии**- состояния, характеризующиеся генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже - избыточным её накоплением в подкожной клетчатке.

**Липидозы**- состояния, характеризующиеся расстройствами метаболизма липидов в клетках (паренхиматозные липидозы), жировой клетчатке (ожирение, истощение) или стенках артериальных сосудов (например, при атеросклерозе).

**Дислипопротеинемии**

**Дислипопротеинемии**- состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП.

Характер течения и клинические проявления дислипопротеинемий определяются:

♦ генетическими особенностями организма (например, составом, соотношением и уровнем различных ЛП);

♦ факторами внешней среды (например, набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приёма пищи);

♦ наличием сопутствующих заболеваний (например, ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

**Атерогенность липопротеинов**

ЛП подразделяют на атерогенные (ЛПОНП, ЛПНП и ЛППП) и антиатерогенные (ЛПВП).

Оценку потенциальной атерогенности ЛП крови проводят путём расчёта холестеринового коэффициента атерогенности:

**холестерин общий - холестерин ЛПВП**

**холестерин ЛПВП**

В норме холестериновый коэффициент атерогенности не превышает 3,0. При увеличении этого значения риск развития атеросклероза нарастает.

**ВИДЫ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ**

•  По происхождению: первичные (наследственные; они могут быть моногенными и полигенными) и вторичные.

|  |
| --- |
|  |

•  По изменению содержания липопротеинов в крови: гиперлипопротеинемии, гипо- и алипопротеинемии, комбинированные дислипопротеинемии.

К развитию вторичных дислипопротеинемий могут приводить различные, как правило, хронические заболевания (табл. 10-2).

**Таблица 10-2. Заболевания, приводящие к развитию вторичных дислипопротеинемий**

**Гиперлипопротеинемии**

**Гиперлипопротеинемии**- состояния, проявляющиеся стойким повышением содержания ЛП в плазме крови.

В 1967 г. Фредриксон и соавт. разработали классификацию гиперлипопротеинемий. Позднее эта классификация была пересмотрена специалистами ВОЗ (табл. 10-3).

**Таблица 10-3. Типы гиперлипопротеинемий и содержание различных липопротеинов при них**

**Гиполипопротеинемии**

**Гиполипопротеинемии**- состояния, проявляющиеся стойким снижением уровня ЛП в плазме крови вплоть до полного их отсутствия (алипопротеинемия).

**Комбинированные дислипопротеинемии**характеризуются нарушением соотношения различных фракций ЛП.

**Атеросклероз**

**Атеросклероз**- хронический патологический процесс, приводящий к изменениям преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типов вследствие накопления избытка липидов, образования фиброзной ткани, а также комплекса других изменений в них.

При атеросклерозе наиболее часто поражаются такие артерии, как коронарные, сонные, почечные, брыжеечные, нижних конечностей, а также брюшной отдел аорты.

**ЭТИОЛОГИЯ**

• **Причины**атеросклероза окончательно не выяснены. Существует три гипотезы, объясняющие возникновение атеросклероза: липидная, хронического повреждения эндотелия и моноклональная.

•  **Факторы риска.**Известно не менее 250 факторов, способствующих возникновению и развитию атеросклероза. К наиболее значимым факторам риска относят курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение, аутоиммунные заболевания, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гипергомоцистеинемию, гиподинамию, наследственную предрасположенность, приём пероральных контрацептивов.

|  |
| --- |
|  |

**ПАТОГЕНЕЗ**

Выделяют следующие стадии атеросклеротического поражения сосудов: липидных пятен и полосок, образования атеромы и фиброатеромы, развития осложнений (рис. 10-1).

**Липидные пятна и полоски**

Неповреждённый эндотелий препятствует проникновению ЛП в интиму артерий. Под воздействием факторов риска эндотелиальные клетки повреждаются, и развивается **эндотелиальная дисфункция**- пусковой фактор атерогенеза.

Образование липидных пятен и полосок протекает в несколько этапов:

♦ Миграции в участки интимы артерий с повреждёнными эндотелиальными клетками большого числа моноцитов и Т-лимфоцитов.

♦ Синтеза лейкоцитами БАВ (факторов хемотаксиса, кининов, Пг, ФНОа) и активных форм кислорода, что сопровождается интенсификацией СПОЛ. Указанные факторы потенцируют повреждение эндотелия и проникновение ЛП в интиму сосудов.

♦ Дополнительной активации перекисного окисления проникающих в субэндотелиальный слой ЛПНП с образованием модифицированных ЛП.

♦ Захвата модифицированных ЛП моноцитами при помощи «скевенджер-рецепторов» (рецепторов-чистильщиков) и превращение их в *пенистые клетки*- макрофаги, насыщенные липидами.

♦ Активации в очаге повреждения стенки артерии Т-лимфоцитов и макрофагов с развитием асептического воспаления.

♦ Пролиферации ГМК и фибробластов и синтеза ими компонентов соединительной ткани с образованием в интиме липидных пятен и полосок.

**Формирование атеромы и фиброатеромы**

Формирование атеросклеротической бляшки обусловлено несколькими факторами:

•  **Дальнейшим повреждением эндотелия**медиаторами воспаления, что потенцирует проникновение в интиму сосудов ЛПНП и замыканию порочного круга.

Рис. **10-1.**Последовательные изменения в повреждённой артериальной стенке при атеросклерозе. 1 - нормальная стенка артерии; 2 - адгезия моноцитов и тромбоцитов к повреждённому эндотелию; 3 - миграция моноцитов и ГМК в интиму, липидная инфильтрация; 4 - пролиферация клеточных элементов, формирование липидного ядра и образование фиброатеромы. [по 4].

|  |
| --- |
|  |

•  **Трансформацией**ГМК в макрофагоподобные и активацией синтеза ими и фибробластами компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (протеогликанов, гликозаминогликанов, коллагеновых и эластических волокон).

•  **Формированием липидного ядра**атеромы в связи с гибелью пенистых клеток и выходом из них свободных липидов.

♦ **Атерома**характеризуется наличием значительного количества клеточных элементов: пенистых клеток, ГМК на разных этапах пролиферации и трансформации, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов; формированием липидного ядра с большим количеством свободного холестерина и его эфиров.

♦ **Фиброатерома**характеризуется формированием фиброзной крышки над липидным ядром за счёт синтеза компонентов соединительной ткани и развитием сети новообразованных сосудов, проникающих в бляшку.

**Развитие осложнений атеросклероза**

Модификация атеросклеротических бляшек приводит к развитию следующих процессов:

♦ кальцификаций, атерокальцинозу - накоплению в ткани бляшек соединений кальция;

♦ трещинам крышки фиброатеромы или её изъязвлениям, что сопровождается развитием пристеночного тромба с угрозой обтурации артерии или её эмболии;

♦ разрывам стенок новообразованных микрососудов, приводящим к кровоизлияниям в стенку артерии, образованию пристеночных и интрамуральных тромбов.

Клинически осложнения атеросклероза наиболее часто проявляются ишемией и инфарктами органов и тканей, снабжаемых кровью из по- ражённой артерии.

**ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

•  **Этиотропный.**Имеет целью исключение или ослабление действия факторов риска. Примеры мероприятий: применение гиполипидемических ЛС, коррекция АД, отказ от курения, соблюдение опре- делённой диеты.

•  **Патогенетический.**Направлен на разрыв «цепочки атерогенеза». Примеры воздействий: использование антиагрегантов и антикоагулянтов; применение специфических ЛС, уменьшающих воспаление в атероме (например, статинов или моноклональных антител к ФНОа и другим провоспалительным цитокинам).

|  |
| --- |
|  |

•  **Симптоматический.**Направлен на устранение или уменьшение выраженности симптомов атеросклероза, таких как эпизоды головной боли, стенокардии, болей в конечностях и др.