

Нарушения липидного обмена. Атеросклероз

**Кафедра патофизиологии КрасГМА
*проф. Шилов С.Н***

Цель лекции: Изложить современные представления о причинах и механизмах основных проявлений нарушений липидного обмена, атеросклероза и ожирения.

Содержание лекции:

- Типовые нарушения липидного обмена;
- Факторы, влияющие на обмен жира в жировой ткани;
- Жировая инфильтрация и дистрофия;
- Типы ожирения и его степени тяжести;
- Патогенетические механизмы развития ожирения;
- Типы гиперлипидемий;
- Патогенез атеросклероза.

Типовые нарушения липидного обмена

По этиологии:

- **Первичные:**

Моногенные (напр. дефицит липопротеинлипазы);

Полигенные (сахарный диабет, алкоголизм).

- **Вторичные:**

1. **Алиментарные** (жир в сутки → 70 г)

2. **Эндогенные:**

- **Нарушения переваривания и всасывания липидов** (при ахолии, панкреатической ахилии, мальабсорбции);

- **Увеличение перемещения жира из депо в печень – «транспортная форма»** (при голодании, гиперкортицизме, сахарном диабете, гипертиреозе).

- **Задержка липидов в крови – «ретенционная форма»** (при нефротическом синдроме, холемии → блок липопротеинлипазы).

Типовые нарушения липидного обмена

По критерию содержания липопротеинов в крови:

- **Гиперлипидемии** (\uparrow общее содержание липидов в плазме > 8 г/л);
- **Гиполипидемии** (\downarrow общее сод. липидов в плазме < 4 г/л);
- **Дислипидемии** (изменения соотношения между отдельными классами липопротеинов, появление их аномальных форм).

По характеру расстройств:

- **Ожирение** (избыточное накопление липидов в жировой ткани, \uparrow массы тела);
- **Липидозы** – избыточное накопление липидов в различных клетках, кроме адипоцитов.

Нарушения всасывания жиров

Причины:

- **Недостаток липазы**, который возникает при заболеваниях поджелудочной железы, а также **дефицит желчных кислот** (обтурационная желтуха, цирроз) → содержание жира в кале резко ↑, наблюдается **стеаторея**.
- **Использование некоторых антибиотиков** (неомицинового и тетрациклинового ряда), которые подавляют липолиз → **стеаторея**.
- **Избыток в пище кальция и магния** → при этом образуются нерастворимые в воде соли жирных кислот (мыла), которые выводятся через кишечник.
- **Нарушение фосфорилирования** (при отравлении ядами) и **недостаточность коркового вещества надпочечников**.
- **Поражение эпителия** тонких кишок инфекционными и токсическими агентами.
- **Авитаминозы А и В**.

Жировая инфильтрация и дистрофия

- **Жировая инфильтрация** → накопление липидов происходит вне клеток жировой ткани.
- **Жировая дистрофия** → сочетание инфильтрации с нарушением структуры протоплазмы жировых клеток.
- **Чаще всего жировая инфильтрация наблюдается в печени.**

Причины:

- ↑ печеночный липогенез;
- ↓ процессов окисления жирных кислот;
- ↑ липолиз жировой ткани;
- замедление выделения липопротеинов очень низкой и низкой плотности.
- **Производство ЛПОНП в печени требует сочетания процессов липидного и белкового синтеза. Нарушение любого из этих процессов приводит к аккумуляции жира в печени.**

Факторы, влияющие на обмен жира в жировой ткани

- Жировая ткань характеризуется интенсивным метаболизмом, обильным кровоснабжением и является саморегулирующимся «энергетическим аккумулятором».
- Накопление энергии в виде нейтральных жиров происходит в ней после каждого приема пищи, а мобилизация энергии — в любое время под влиянием импульсов, освобождающих жирные кислоты.
- Липолиз активируется адреналином, кортикотропином и глюкагоном. Жиромобилизующим эффектом обладают СТГ, ТТГ и тироксин.
- Роль ЦНС в регуляции жирового обмена → длительное эмоциональное напряжение (и активация симпатической НС) приводит к мобилизации жира из жировых депо и похуданию. Активация парасимпатических нервов, напротив, сопровождается усиленным отложением жира.
- Если в течение длительного времени накопление жира в жировой ткани превышает расход энергии — развивается **ожирение**.

Ожирение - это патологическое состояние , которое характеризует аномальное увеличение массы тела за счет избыточного отложения жира в жировой ткани и является следствием расстройств гомеостаза энергетического обмена.

Критерии патологических сдвигов массы тела

- **Индекс массы тела** — отношение массы тела к росту тела в квадрате. Нормальный показатель → около 21 кг/м² (18,5–24,9).
- **Показатель Брока** — рост в сантиметрах минус 100 → нормальный вес обследуемого в килограммах. Пользуются в пределах роста 155–165 см. При росте 165–175 вес умножают на 1,05, при росте 176–186 — на 1,1.
- **Степень ожирения** → отношение должной к измеренной массе и умноженной на 100 %:
1-я степень — 15–29 %; 2-я — 30–49 %; 3-я — 50–99 %; 4-я — 100 % и выше.

- Большую роль в генезе ожирения играет наследственный фактор.
- **Ожирение — это не жестко детерминированный фенотипический признак.** Доказано, что избыточное питание в первые три месяца жизни через усиление дифференциации *адипобластов до адипоцитов* вызывает ожирение, от которого человек страдает на всех этапах онтогенеза.
- Рациональное питание и двигательный режим могут предотвратить реализацию наследственной предрасположенности к ожирению.

Типы ожирения

- **Андроидный тип**, чаще у мужчин, жир аккумулируется в основном в жировых клетках туловища (жировые подушки в области живота, в подмышечной области и т.д.) и сальника. У женщин с андроидным типом ожирения существует прямая связь между массой тела и концентрацией андрогенов в крови. Показатель накопления жира в адипоцитах туловища и висцеральных жировых клетках → *отношение длины окружности талии к длине окружности нижней конечности в области верхней трети бедра*. При андроидном ожирении оно растет. Велика вероятность сахарного диабета, гиперлипидемии, АГ.
- **При гиноидном ожирении** (чаще свойственно женщинам) жир откладывается в нижней части живота и на бедрах. Риск атеросклероза меньше, чем при андроидном.
- **Висцеральное ожирение** это фактор риска наиболее частых болезней человека. Мобилизация свободных жирных кислот при патогенном стрессе происходит в основном через липолиз в висцеральных адипоцитах. Это патогенно действует на печень. *Возникают гипергликемия, дислипидемия и гиперинсулинемия.*

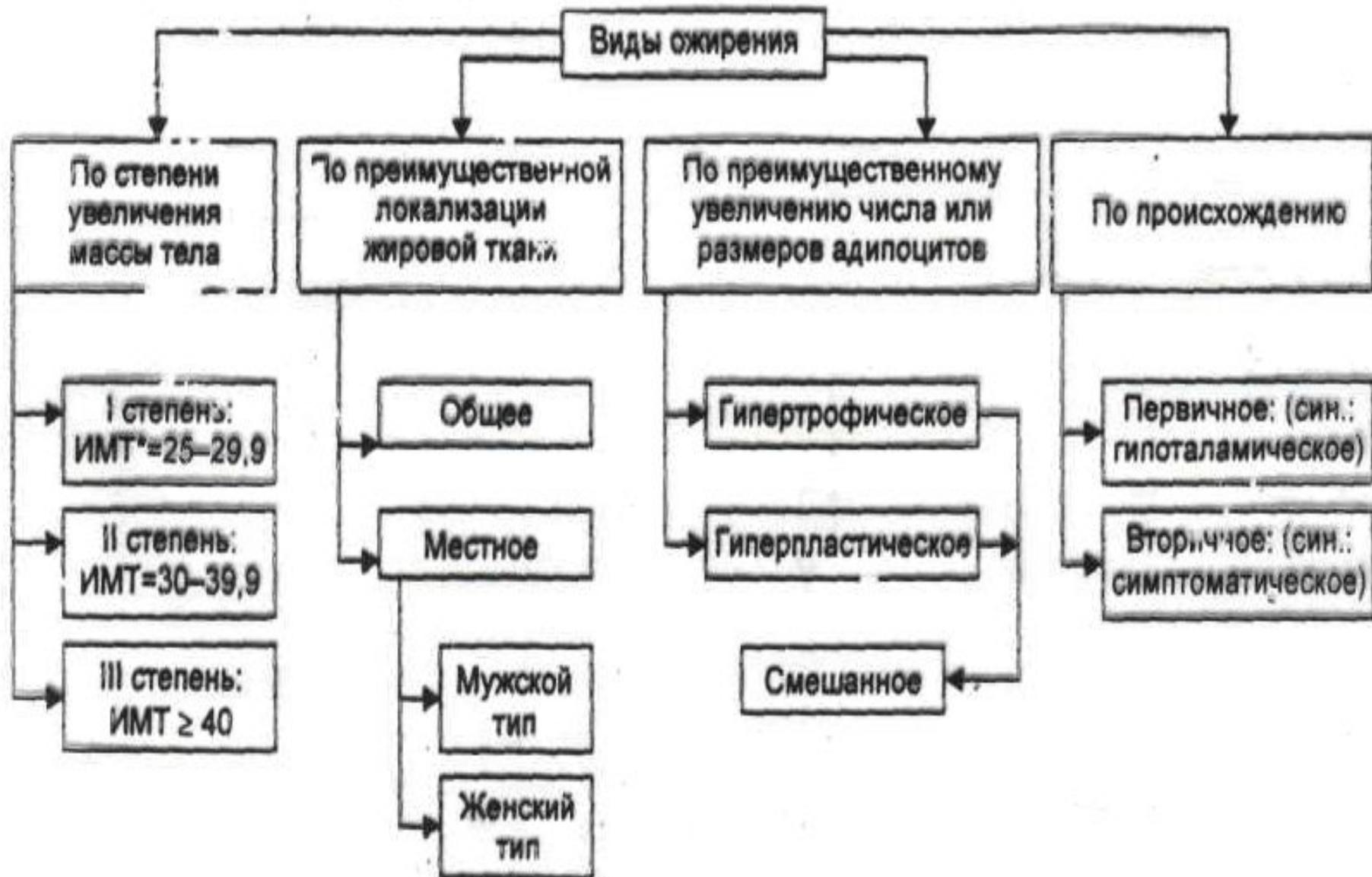
В зависимости от механизма развития ожирения на уровне жировой ткани выделяют два вида:

- ***Гиперпластический*** → за счет роста числа адипоцитов;
- ***Гипертрофический*** → за счет увеличения размеров адипоцитов и содержания в них жира.

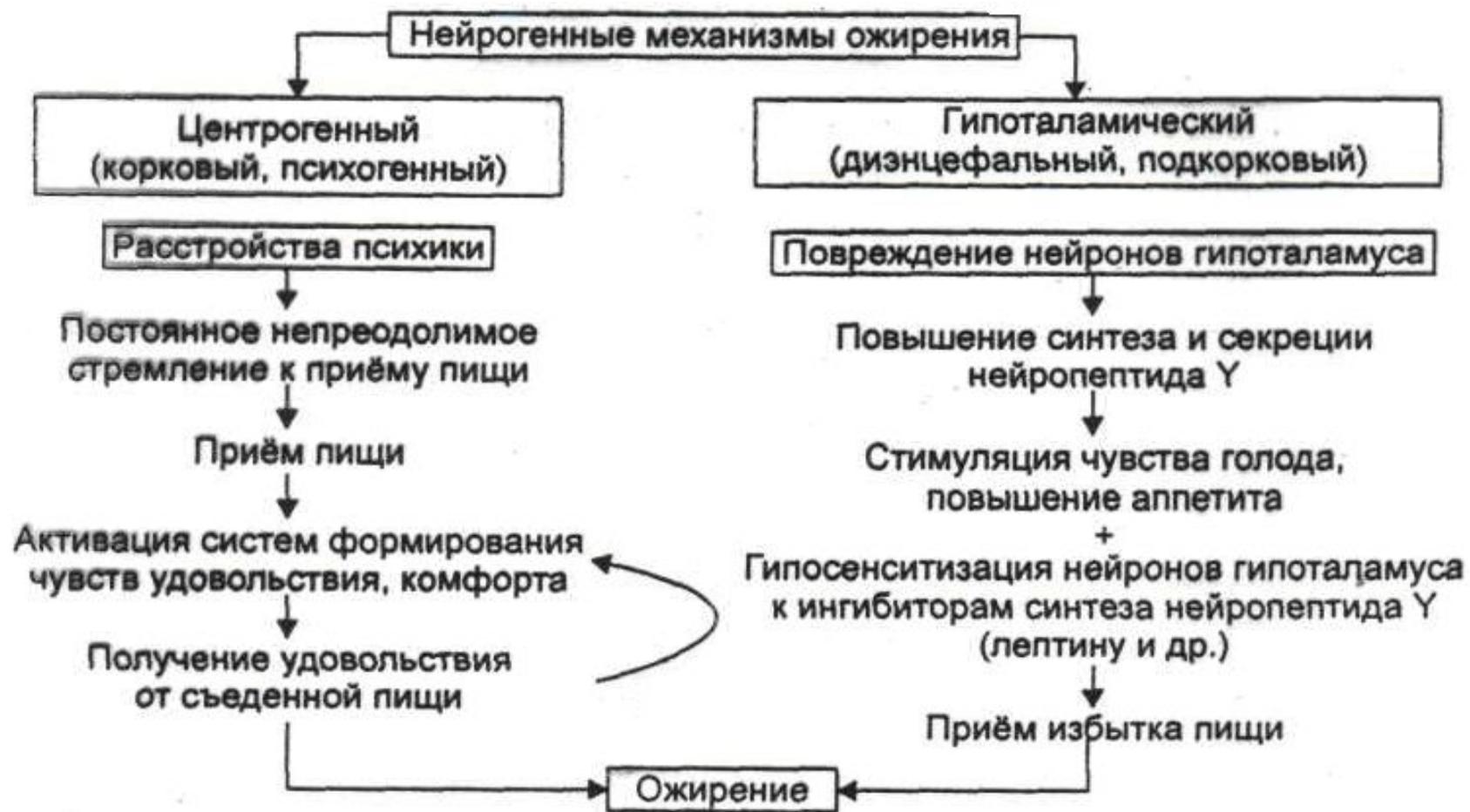
- **Повреждение вентромедиального гипоталамуса** ведет к развитию **синдрома гипоталамического ожирения**. Он характеризуется: усиленным потреблением пищи, ростом секреции инсулина, снижением двигательной активности, эмоциональной неустойчивостью.
- Ожирение может быть **результатом расстройств нейроэндокринной регуляции**. Установлено, что мутация гена ожирения обуславливает дефицит фактора анорексии, циркулирующего с кровью.
- Этот ген кодирует полипептидный гормон, названный **ЛЕПТИНОМ**. Он синтезируется в жировых клетках и секретируется в кровь. Лептин — это гуморальный переносчик обратной афферентации в системе удержания массы жира в организме на одном уровне.
- Ожирение может быть следствием или дефицита экспрессии гена лептина, или резистентности лептина (недостаточной реакции клеток-мишеней).



Схема Регуляторные патогенетические механизмы развития ожирения



Виды ожирения. * ИМТ — индекс массы тела



Нейрогенные механизмы ожирения.



Патогенез ожирения.

Нарушения эндокринной регуляции обмена веществ при ожирении

- Наиболее частое из нарушений → повышенная активность в крови инсулина — **гиперинсулинемия** (в основе избыточное поступление с пищей нутриентов). **Чем ↑ ожирение, тем ↑ концентрация инсулина в крови утром и натощак.** Гиперинсулинемия при ожирении приводит к большей суммарной длительности действия гипогликемии как внутреннего стимула к потреблению пищи.
- **Гиперинсулинемия** вызывает **резистентность клеток к эффекту инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях.** Кроме того, гиперинсулинемия связана с гиперплазией инсулинообразующих клеток, которая может обусловить недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Нарушения эндокринной регуляции обмена веществ при ожирении

- **Гиперинсулинемия** повышает утилизацию аминокислот для белкового синтеза. Это вызывает гиперплазию гладкомышечных элементов стенки сосудов сопротивления, их просвет сужается, ↑ОПСС и возникает артериальная гипертензия.
- **Избыточное потребление нутриентов активирует симпатический отдел НС и повышает секрецию щитовидной железой ее гормонов** → рост потребления кислорода организмом. Вслед за этим растет МОК, что также способствует развитию артериальной гипертензии.
- **Гиперлипидемия и накопление триглицеридов** в жировой ткани требуют повышения интенсивности обмена холестерина. В результате ↑экскреция холестерина с желчью → создаются условия для образования камней в просвете желчного пузыря.

Гиперлипидемия и гиперлипопротеинемия —
патологическое состояние предболезни или заболевание, связанное с ростом содержания в плазме крови свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина, хиломикронов и липопротеинов.

Типы гиперлипидемий

- **Семейная гиперлипидемия первого типа** — врожденное нарушение липидного обмена, обусловленное **недостаточным расщеплением хиломикронов и ЛПОНП** (при низкой активности липопротеинлипазы или недостатка активатора этого фермента). В плазме растет концентрация неатерогенных липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов, **атеросклероз у таких больных обычно не развивается.**
- **Гиперлипидемия второго типа** — наследственное нарушение, при котором у родственников выявляют патологически **высокое содержание холестерина в крови** (семейная гиперхолестеринемия). **Характерно раннее и быстрое развитие атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда.** Ведущим звеном патогенеза гиперхолестеринемии при гиперлипидемии этого типа является или полное отсутствие рецепторов к ЛПНП на наружной клеточной поверхности, или нарушения их строения и функции вследствие мутации определенных генов.

Типы гиперлипидемий

- ***Гиперлипидемия третьего типа*** — это наследуемая недостаточность катаболизма атерогенных липопротеинов промежуточной плотности. Характеризуется ускоренным развитием атеросклероза, тромбоэмболиями из системы венечной артерии, сахарным диабетом, ожирением, гипотиреозом и сильно выраженный ксантоматозом.
- ***Гиперлипидемия четвертого типа*** — это наследуемое нарушение липидного обмена, характеризующееся ростом содержания в плазме крови триглицеридов и ЛПОНП.
- ***Гиперлипидемия пятого типа*** — это полиэтиологичное нарушение липидного обмена, из-за которого у части больных возникают ксантоматоз и панкреатит как следствие очень высоких концентраций в плазме крови ЛПОНП и хиломикронов.

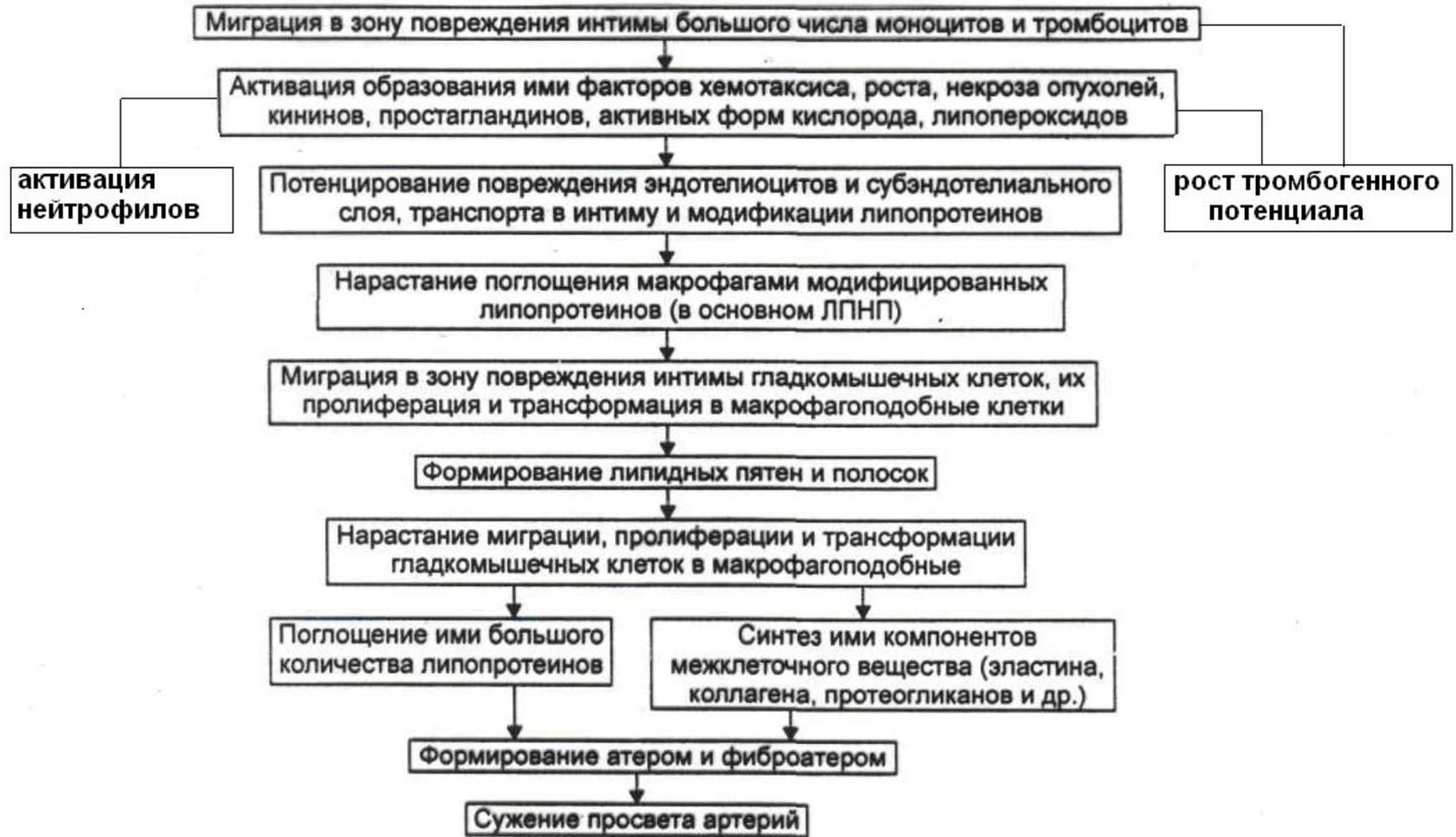
- **Атеросклероз** — это отложение в интиме сосудов атерогенных липопротеинов низкой плотности вследствие взаимодействия гладкомышечных клеток стенок сосудов с атерогенными липопротеинами при их высокой концентрации в циркулирующей крови.
- **Атеросклеротическую бляшку** формируют липиды, лейкоциты, гладкомышечные клетки и межклеточное вещество интимы артерий.
- **!!!** Часто связывают атеросклероз с пропитыванием холестерином сосудистой стенки, что не совсем правильно. Холестерин и триглицериды переносятся во внеклеточном пространстве липопротеинами.
- **К атеросклерозу ведет не гиперхолестеринемия, а аккумуляция в сосудистой стенке определенных липопротеинов.** Поэтому одни из них считают атерогенными, а другие неатерогенными.
- **Атерогенные липопротеины** → проникают в сосудистую стенку, где происходит их эндоцитоз макрофагами, которые в результате эндоцитоза превращаются в «**пенистые клетки**».

**В основе этиопатогенеза атеросклероза
лежит *липидная гипотеза*.**

Она основана на таких фактах:

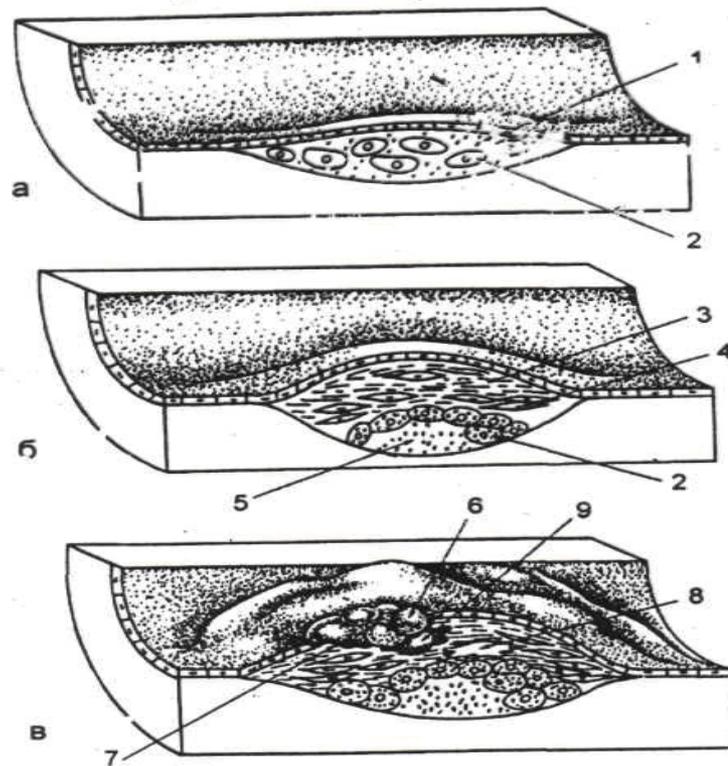
- **атеросклеротическая бляшка содержит липиды, поступающие в нее прямо из липопротеинов плазмы крови;**
- **атеросклеротические поражения сосудов воспроизводятся в эксперименте при кормлении животных пищей с высоким содержанием холестерина;**
- **гиперлипидемию всегда выявляют у больных с диагнозом атеросклероз;**
- **установлена параллель между высоким риском возникновения ИБС и ростом в плазме крови концентрации ЛПНП и снижении в ней содержания ЛПВП.**

- Поверхность макрофагов содержит рецепторы к окисленным липопротеинам низкой плотности («рецепторы-мусорщики»). Эти рецепторы обладают высоким сродством к «мусору» в виде окисленных ЛПНП.
- Активация мононуклеаров осуществляется как раз через связывание этих рецепторов окисленными атерогенными липопротеинами.
- Начальным этапом патогенеза атеросклероза является адгезия моноцита циркулирующей крови к эндотелиальным клеткам, с их последующей миграцией в интиму. При этом индукторы атеросклероза, окисленные ЛПНП, воздействуя на лейкоциты циркулирующей крови и эндотелиальные клетки, вызывают экспрессию на их поверхности *адгезивных молекул (ЭЛАМ)*.



Основные звенья патогенеза атеросклероза: этап прогрессирования атеросклероза.

СТАДИИ АТЕРОГЕНЕЗА



Атеросклеротические изменения в артерии, а — жировая полоска, б — фиброзная бляшка, в — комплексные нарушения. 1 - межклеточные липиды, 2 — пенистые клетки, 3 — фиброзная капнула, 4 — гладкомышечные клетки, 5 - липидное ядро, 6 — тромб, 7 - изъязвление, 8 — кальцификация, 9 — кровоизлияние.

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

- **Все больше данных, свидетельствующих о генетической обусловленности высокой концентрации в крови ЛПНП и атеросклероза;**
- **В нормальных условиях взаимодействие молекулярного комплекса холестерин-ЛПНП и ЛПНП-рецептора на поверхности клеток ведет к пиноцитозу молекулярного комплекса.**
- **Далее комплекс инкорпорируется в лизосомы, где и происходит высвобождение свободного холестерина. Рост концентрации свободного холестерина в клетке снижает активность ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина (гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы).**

- **Наследуемая недостаточность ЛПНП-рецепторов ведет к ↓ пиноцитоза комплекса холестерин-ЛПНП и к ↓ концентрации свободного холестерина в клетках.**
- **В клетках ↑ активность ключевого фермента синтеза холестерина. Последствие → интенсивное образование холестерина клетками, его высвобождение во внеклеточное пространство и рост в нем содержания атерогенных липопротеинов переносчиков холестерина.**
- **!! Гиперхолестеринемия вызывает атеросклероз не через пропитывание стенки сосудов холестерином, а через повышение интенсивности образования (печенью) и высвобождения в кровь атерогенных липопротеинов.**

- **Гиперхолестеринемия алиментарного генеза** также повышает риск атеросклероза через ↑ в крови концентрации ЛПНП и других атерогенных липопротеинов, переносящих холестерин во внеклеточном пространстве.
- Рост концентрации ЛПНП повышает массу циркулирующих с кровью продуктов их окисления, вступающих во взаимодействие с рецепторами-мусорщиками наружных клеточных мембран макрофагов → повышается вероятность реализации инициирующего момента атеросклероза.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!