# 

# Реферат:

# НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Одной из особенностей метаболизма липидов в организме является их способность к накоплению.

Среди патологических состояний, обусловленных изменением накопления липидов, можно выделить следующие варианты:

1. ожирение - избыточное накопление липидов в жировой ткани,
2. жировое истощение - пониженное содержание липидов в жировых депо,
3. жировые дистрофии и липидозы - приобретенные и генетически обусловленные нарушения метаболизма липидов, приводящие к повреждающему накоплению их в различных органах и тканях,
4. липоматозы - повышенное отложение жира в жировой ткани с опухолеобразным разрастанием.

# 

# Ожирение

Ожирение - избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более от средних нормальных величин ("идеальная масса тела"). В настоящее время по данным ВОЗ ожирение представляет собой одно из самых распространенных заболеваний, которым в экономически развитых странах страдают до 30% населения.

Общепринятой классификации форм ожирения до сих пор нет. Различают первичную форму или алиментарно–экзогенную (до 75% общего числа страдающих ожирением), о которой говорят в тех случаях, когда без явного основного заболевания имеет место превышение нормальной массы тела. Вторичные формы ожирения могут быть обусловлены нарушениями функций эндокринных желез и церебральными нарушениями. Д.Я.Шурыгин и др. (1980) конкретизировали формы первичного и вторичного ожирения и предложили следующую классификацию:

I. Формы первичного ожирения.

1. Алиментарно-конституциональное ожирение.
2. Нейроэндокринное ожирение:
3. гипоталамо-гипофизарное ожирение;
4. адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков),

II. Формы вторичного (симптоматического) ожирения.

1. Церебральное.
2. Эндокринные:
3. гипотироидное;
4. гипоовариальное;
5. так называемое климактерическое;
6. надпочечниковое.

Степени ожирения: I - фактическая масса тела превышает "идеальную" не более чем на 29%; II - на 30-49%, III - на 50-99; IV - на 100% и более.

Этиология ожирения определяется многими факторами. Причины, указанные ниже, лежат в основе патогенетических механизмов развития алиментарно-экзогенного ожирения. Вместе с тем действие этих же факторов, как правило, имеет место при вторичных формах ожирения и существенно усугубляет их течение.

Ведущим фактором в развитии ожирения является положительный энергетический баланс - преобладание энергопотребления над энергозатратами, т.е. любое ожирение представляет собой в конце концов проблему баланса. При этом следует подчеркнуть, что доминирующим регулятором массы тела является поступление калорий. Общепринято считать, что ожирение является результатом переедания. Для тучных лиц характерно своеобразное пищевое "поведение" - они с удовольствием едят любую пищу. Несомненно, что недостаточная физическая активность, гиподинамия способствуют развитию ожирения, но не играют главенствующей роли.

Помимо вышеперечисленных факторов к тучности ведет несбалансированный рацион питания: потребление высококалорийной пищи с избытком жиров и легкоусвояемых углеводов. Не последнее место занимает нарушение ритма питания; питание о преобладанием потребления большей части суточного рациона в вечерние часы; редкие, но обильные приема пищи, злоупотребление специями, соленой пищей и т.д.

Конституциональный фактор, наследственная предрасположенность, в основе которых может лежать генетически обусловленная скорость метаболических реакций, также входят в число факторов, способствующих ожирению. Отмечено, что в случае ожирения у одного из родителей тучность у детей наблюдается в 40% случаев. Если ожирением страдают оба родителя, тучность у детей встречается в 80% случаев.

Доказательством, указывающими на передачу ожирения по наследству, являются наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением, например, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля; существование линий мышей с передающимся по наследству ожирением (линии ob/ob, db/db); высокая корреляция по массе тела у монозиготных близнецов по сравнению о дизиготными. Более непосредственных доказательств передачи ожирения по наследству у людей не обнаружено. Следует помнить, что семейный характер ожирения нередко является отражением привычек и наклонностей.

В развитии ожирения имеют значение три основных патогенетических фактора: повышенное поступление пищи, несоответствующее энергозатратам, недостаточная мобилизация жира из депо; избыточное образование жира из углеводов (С.Н.Лейтес).

Кроме того, в настоящее время в патогенезе ожирения учитывается значение особенностей самой жировой ткани, количество и величина жировых клеток. Регуляция количества жиров в организме может осуществляться путем увеличения размеров адипоцитов (гипертрофия) или путем увеличения их количества (гиперплазия). Соответственно этим двум механизмам можно разделить ожирение на гипертрофическое и пигерпластическое. Наряду с указанными существует смешанный тип ожирения (гиперпластически-гипертрофический). Изменения величины и количества адипоцитов связаны с их чувствительностью к действию регулирующих факторов, в частности некоторых гормонов. Показано, что увеличенные в размерах адипоциты обладают сниженной чувствительностью к тормозящему липолиз действию инсулина.

Для развития ожирения необходима перестройка функций организма, поддерживающих постоянную массу тела, т.е. изменение скорости и направленности обменных процессов, в регуляции которых основное место принадлежит нервной и эндокринной системам.

Регуляция аппетита - сложный многокомпонентный механизм, – одним из важных звеньев которого являются центры насыщения и голода, располагающиеся в гипоталамусе. Центр насыщения локализуется в вентромедиалных ядрах гипоталамуса, его разрушение приводит к гиперфагии. Разрушение венролатеральных ядер гипоталамуса ("центр голода") вызывает анорексию. Этот механизм регуляции аппетита называют "аппестатом".

Очевидно, при ожирении гиперфагия обусловлена запоздалыми реакциями центра насыщения, в норме тормозящего центр голода. Возможно, что наследственный дефект, обусловливающий дисфункцию центров насыщения и голода, связан с нарушением синтеза нейротрансмиттеров (моноаминов и пептидов). "Центр голода" имеет многочисленные связи с дофаминергической, тогда как "центр сытости" - с норадренергической системой. Кроме того, показано, что в регуляции поступления и расходования энергии в организме участвуют эндорфинергическая и серотонинергическая иннервация.

Основная роль в регуляции чувства сытости отводится холецистокинину. Считают, что прием пищи вызывает высвобождение холецистокинина, который снижает аппетит через афферентные окончания блуждающего нерва, расположенные в кишечнике. При ожирении снижается содержание холецистокинина в гипоталамусе, чем объясняется недостаточное угнетение чувства голода и как результат этого избыточный прием пищи.

На центры насыщения и голода могут оказывать непосредственное влияние и некоторые цереброинтестинальные гормоны (соматостатин, вещество Р, вазоактивный кишечный пептид и др.). Активность нейронов гипоталамуса может модулироваться деятельностью других нейронов, реагирующих на различные сигналы, такие как растяжение желудка, высвобождение гормонов ЖКТ, утилизация глюкозы и т.д.

Нарушение фунтами гипоталамической области у человека приводит к развитию ожирения. Травматические, воспалительные процессы, опухоли и метастазы злокачественных опухолей могут быть причиной диэнцефального ожирения.

Важное значение в патогенезе ожирения имеют гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, связанная со снижением числа инсулиновых рецепторов в жировых, почечных, печёночных клетках и нейронах вентромедиального гипоталамуса. Инсулинорезистентность объясняется препятствующим усвоению глюкозы повышением концентрации НЭЖК в крови тучных людей.

Таким образом, некоторые важные особенности метаболизма при ожирении можно представить в следующем порядке:

1. усиление липогенеза и увеличение размеров адипоцитов при переедании;
2. повышение метаболической активности жировых клеток;
3. увеличение концентрации НЭЖК в крови;
4. потребление мускулатурой главным образом НЭЖК в условиях конкуренции НЭЖК и глюкозы (цикл Рэндла);
5. повышение уровня глюкозы в крови;
6. усиление секреции инсулина и увеличение его концентрации в крови;
7. повышение аппетита. Последнее приводит к перееданию и замыканию "порочного" круга.

При ожирении выявляются нарушения функций гипофиза и периферических эндокринных желез. У больных ожирением часто отмечаются изменения функций половых желез, которые у женщин проявляются нарушением менструального цикла и гирсутизмом (следствие измененной функции гипоталамо-гипофизарной системы). У страдающих ожирением, повышен уровень свободных андрогенов в сыворотке крови вследствие снижения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны.

При ожирении развивается резистентность к тироидным гормонам и снижается количество рецепторов в Т3 и Т4. Также снижается исходный уровень и уменьшается секреция СТГ. Возможно, гиперинсулинизм, наблюдающийся при ожирении, способствует повышению концентрации соматомединов, а последние по механизму обратной связи ингибируют секрецию гормона роста. Нарушается секреция пролактина, что является результатом нарушения гипоталамического контроля секреции в высвобождения гормона из гипофиза.

У 70-80% больных, страдающих ожирением, отмечается нарушение толерантности к углеводам, а у 1/4-1/5 выявляется сахарный диабет. Изучение содержания иимунореактивного инсулина в сыворотке крови больных показало двух-трех кратное превышение его концентрации по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

В крови больных с ожирением отмечается повышение уровня холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, липопротеидов очень низкой плотности и снижение количества липопротеидов высокой плотности.

Таким образом, ожирение сопровождается нарушением всех видов обмена веществ и изменением функций большинства эндокринных желез. Глубокие дисгормональные изменения и нарушения метаболизма замыкаются в порочный круг, усугубляющий картину заболевания. Усиливаются эффекты липогенных гормонов - инсулина, глюкокортикостероидов и повышается чувствительность к ним. Снижается действие жиромобилизущих гормонов - половых, адреналина. Гиперсекреция альдостерона способствует задержке воды и натрия, увеличивая массу тела и уменьшая использование жиров на эндогенный синтез воды. Метаболическая иммунодепрессия, наблюдающаяся при ожирении, снижает устойчивость организма к инфекционным агентам и повышает вероятность развития опухолей. Ожирение отражается на функциональном состоянии всех органов и систем, нарушает взаимоотношения регуляторных механизмов и интермедиарный обмен.

Основными принципами лечения ожирения являются субкалорийная диета с пониженным содержанием жиров и углеводов, но полноценная в отношении содержания белков и витаминов, психотерапия, лечебная гимнастика, массаж. Медикаментозное лечение проводится в случае неэффективности диетотерапии. С этой целью применяют тироидные гормоны, повышающие основной обмен и усиливающие специфически-динамическое действие пищи. Показаны препараты, угнетающие аппетит (фепранон, дезопимон и др.).

В последние годы широко применяется адипозин– препарат из гипофиза крупного рогатого скота, стимулирующий липолиз.

Так как похудеть тяжелее, чем предотвратить прибавление масcы тела, нужно обратить серьезное внимание на пропаганду здорового образа жизни и проведение профилактических мероприятий.

## 

## Болезни накопления липидов у детей

Под болезнями накопления липидов (липидозы, в узком смысле сфинголипидозы) понимают гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся нарушениями метаболизма представителей различных классов липидов. Многие из них являются врожденными лизосомными заболеваниями, при которых имеется дефект определенного лизосомального фермента, который участвует в катаболизме сфинголипидов. Расщепление сфинголипидов, являвшихся нормальной составной частью прежде всего мозга, а также других органов и экстрацеллюлярных жидкостей прерывается на определённом этапе, что ведет к их накоплению и клинически характеризуется прогрессирующими двигательными и умственными расстройствами, поражением паренхиматозных органов, кожи, сетчатки глаза.

Болезни накопления липидов генетически обусловлены. В общем здесь имеет место аутосомно-рецессивный тип наследования за исключением болезни Фабри, которая наследуется сцепленно с X-хромосомой. Заболевания проявляются преимущественно в грудном возрасте, однако имеются ювенильные и хронические формы течения. Исход большей частью летальный, т.к. попытки заместительной терапии ферментом, инкапсулированным в липосомах, не даёт обнадеживающих результатов.

Патогенез умственных расстройств при лизосомных болезнях накопления, по-видимому, базируется на двух общих следствиях недостаточной деградации клеточных компонентов. Накопление, превышающее, критический порог, приводит к нарушению функций клеток и они гибнут. Кроме того, их гибель может быть связана с токсическим влиянием некоторых накапливающихся детергентоподобных соединений. Дополнительным фактором умственных расстройств является искажение сложно упорядоченной геометрии нейронов. В ответ на накопление в нейронах непереваренных клеточных компонентов образуются необычные, очень большие отростки, называемые меганейритами. Они больше тела родительской клетки и своими множественными шиловидными ответвлениями случайным образом, аберрантно контактируют с другими нейронами и дендритами, существенно нарушая нормальную "проводниковую схему" мозга.

Наиболее известными и распространенными заболеваниями этой группы являются болезни Тея-Сакса, Гоше, Нимана-Пика и др.

Болезнь Тея-Сакса - наследуемый по рецессивному типу ганглиозидоз, встречающийся особенно часто у евреев. Для этой патологии характерна недостаточность фермента гексозаминидазы А (участвующей в катаболизме ганглиозидов мозга), в результате чего эти липиды накапливаются в нейронах; при этом нарушаются функции мозга, развивается слепота и ребенок погибает,

При болезни Нимана-Пика у взрослых сфингомиелин накапливается главным образом в селезенке и печени; у детей наблюдается умственная отсталость и ранняя смерть. Заболевание обусловлено недостатком одного из изоферментов сфингомиелиназы.

Болезнь Гоше характеризуется избыточным отложением цереброзидов в макрофагах селезенки, печени, лимфатических узлов и костного мозга вследствие генетически предопределенного дефекта фермента гликоцереброзидазы.

Прежде чем перейти к рассмотрению частных вопросов нарушений липопротеидного обмена и атеросклероза необходимо остановиться на некоторых общих положениях метаболизма холестерина а организме, характеристике состава и образования транспортных форм липидов крови.

## 

## Пути метаболизма холестерина

Первый основной путь превращения холестерина (ХС) в живых системах - это его окисление. При этом в молекуле ХС появляются новые полярные группы, повышается его растворимость в воде, что способствует его выведению из организма. Около 60-80% всего ХС из организма человека выводится в виде его окисленных продуктов.

До 80-90% от всего количества ХС организма может превращаться а печени в желчные кислоты. Это основной путь выведения ХС из организма млекопитающих. Другой вариант окисления ХС в организме - это биосинтез стероидных гормонов. В стероиды превращается не более 3% от всего количества ХС в организме.

Второй основной путь превращения XС в организме – это его эстерификация. Реакции эстерификации осуществляют три ферментные системы. Две из них эстерифицируют ХС органическими кислотами, а одна - серной кислотой, фермент лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ) осуществляет реакцию эстерификации в плавмэ крови» Внутриклеточная реакция эстерификации осуществляется ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазой (АХАТ), использующей в качестве косубстрата КоА-производные жирных кислот. Реакцию эстерификации ХС сульфатом осуществляет фермент холестерин-сульфотранофераза (ХСТ).

В организме человека выделяется два основных фонда ХС – структурный фонд, представленный свободным ХС плазматических мембран, и метаболически активный ХС, фонд которого гетерогенен. Последний представлен в первую очередь эфирами холестерина липопротеидов клеток и плазмы крови, которые выполняют транспортную функцию.

Важное место в обеспечении нормального метаболизма липидов и ЛП занимает фермент ЛХАТ. Свободный холестерин клеток легко обменивается с холестерином ЛП плазмы. Однако, подвергаясь эстерификации в кровеносном русле под влиянием ЛХАТ, он утрачивает метаболическую активность и способность свободно проникать в клетки. Параллельное включение холестерина в состав липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) предопределяет перенос его к месту катаболизма в печень. Таким образом, ЛХАТ и ЛПВП составляют внеклеточную систему выведения ХС. Снижение активности ЛХАТ (а фактически это уменьшение влияния фактора, регулирующего гомеостаз холестерина в клеточной мембране) обусловливает накопление его на предшествующих этапах метаболизма, увеличение содержания в клеточных мембранах, что проявляется в повышении их "жесткости", снижении подвижности молекулярных компонентов мембраны и ее проницаемости. Всё это в совокупности служит предпосылками для развития атеросклероза.

## Состав и образование липопротеидов

Плазменные липиды первично в воде нерастворимы. Они транспортируются в кровь в форме липопротеидов (ЛП). Эти агрегаты состоят из специфических белков и различных представителей класса липидов: триглицеридов, холестерина и фосфолипидов.

Так как липиды имеют меньшую плотность чем вода, а белки – большую плотность, то различные липопротеидные фракции различаются по плотности: ρ=0,92–1,21 г/мл. По мере снижения плотности увеличивается диаметр частиц. Основное значение главных составных частей липопротеидов может быть охарактеризовано следующим образом: триглицериды и холестерин являются транспортируемыми составными частями, фосфолипиды служат преимущественно как посредники растворения, а апопротеины - могут выполнять множество биологических функций, например, некоторые из них осуществляют функцию кофакторов ряда ферментов, участвующих в обмене липопротеидов.

В основе разделения липопротеидов лежит разница по плотности и электрофоретической подвижности. Выделяют несколько классов липопротеидов.

1. Хиломикроны – ХМ (ρ=0,960 г/мл, состоят главным образом из жиров и тонкой белковой "скорлупки", являются самыми крупными частицами, имеющими диаметр около 100–500 нм). Содержание триглицеридов составляет – 86%, холестерина – 1%, фосфолипидов – 7%.
2. Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре-β-липопротоиды (ρ=1,006–1,019 г/мл; агрегаты, содержащие до 60% триглицеридов, 15% холестерина, 16% фосфолипидов, 15% - белков, размер частиц 30-80 нм).
3. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), или β-липопротеиды (ρ=0,019–1,063 г/мл; имеют в своём составе до 45% холестерина, 22% фосфолипидов, 10% триглицеридов и около 20-25% белка, размер частиц около 20 нм).
4. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), или α-липопротоиды (ρ=1,063–1,21 г/мл; характеризуются наличием белков до 15%, триглицеридов – 4%, фосфолипидов - 25%, холестерина – 25%, размер частиц 5–15 нм).
5. Липопротеиды очень высокой плотности (ЛПОВП) (ρ=1,21 г/мл; содержат преимущественно жирные кислоты, связанные с альбумином).

ЛП являются мицеллярными структурами. Белковый компонент ЛП приставляет собой группу гетерогенных белков. В настоящее время из них хорошо изучены 9 белков (полипептидов), отличающихся между собой по аминокислотному составу, молекулярной массе и свойствам (апопротеины: A-I, А-II, В, C-I, С-II, С- III, D, Е и F).

Способностью образовывать плазменные ЛП обладают только две ткани человеческого организма: паренхиматозные клетки печени и эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкого кишечника. В печени образуются ЛПОНП и ЛПВП, в кишечнике - ХМ, ЛПОНП, ЛПВП, т.е. формируются так называемые насцентные ЛП, существенно отличающиеся по составу и форме от соответствующих классов ЛП, циркулирующих в крови. После контакта с плазмой и взаимодействия с циркулирующими в крови ЛП при участии лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), активатором которой является апо-А-1, насцентные ЛП быстро превращаются в нативные плазменные ЛП. При этом насцентные ЛП получают от циркулирующих ЛП некоторые компоненты, в частности апопротеины. Насцентные ЛПОНП получают отсутствующие в них апо-С, а ЛПВП - апо-А.

В сосудистом русле под действием липопротеидлипазы (ЛПЛ), которая активируется апо-С-II, ХМ и ЛПОНП теряют основную часть триглицеридов (ТГ), жирные кислоты которых поступают в жировую ткань. При этом ХМ превращаются в богатые апо-Е и ЭХС (эфира холестерина) "ремнанты" ХМ, которые поглощаются печенью с помощью специфических рецепторов.

ЛПОНП после потери основной массы ТГ превращаются в ЛПНП при участии печеночной триглицеридлипазы. В процессе гидролиза триглицеридов ХМ и ЛПОНП некоторые компоненты этих ЛП переносятся с них на ЛПВП, и этот перенос является необходимым условием нормального катаболизма ХМ и ЛПОНП и их превращения в другие ЛП.

ЛПНП, образовавшиеся из ЛПОНП, поглощаются главным образом периферическими тканями, на клетках которых существуют специфические рецепторы к апо-В. Эти же рецепторы отличаются высокой специфичностью и к апо-Е, а следовательно, способствуют поглощению клетками ЛП, содержащих апо-Е (ЛПОНП, ЛПВП). Таким образом, апо-В и апо-Е-рецепторы способствуют поддержанию постоянного уровня холестерина в клетках периферических тканей независимо от концентрации в крови.

**Литература**

1. Патологическая физиология /Под ред. А.Д.Адо и Л.М.Ишимовой. М.: Медицина, 1980. - С. 247-254.
2. Патологическая физиология /Под ред. Н.Н.Зайко. – Киев: Вища школа, 1985. - С. 256-264, С. 392-400.
3. Овсянников В.Г. Патологическая физиология (типовые патологические процессы). Учебное пособие. - Издательство Ростовского университета. - 1987. С. 67-73.
4. Лекционный материал.
5. Галлер Г., Ганефельд М, Яросс В. Нарушения липидного обмена. - М.: Медицина, 1979. - 334 с.