**Нарушения метаболизма липидов**

**Регуляция липидов в плазме крови. Транспорт липидов**

Экзогенный путь. В стенке кишечника триглицериды и холестерин, находящиеся в составе пищи, включаются в большие липопротеиды (хиломикроны), которые попадают через лимфу в кровоток. Хиломикроны содержат апопротеин СП, активирующий липопротеидлипазу в капиллярах, высвобождая таким образом жирные кислоты и моноглицериды из хшюмикрона. Жирные кислоты проходят через клетки эндотелия в жировые или мышечные клетки. Остатки хиломикрона захватываются из крови печенью. В результате триглицериды доставляются в жировую ткань, а холестерин - в печень.

Эндогенный путь. Печень синтезирует триглицериды и выделяет их в кровь вместе с холестерином в форме липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП - крупные частицы, они переносят в 5-10 раз больше триглицеридов, чем сложных эфиров холестерина; связанные с апопротеинами ЛПОНП переносят их в ткани, где липопротеидлипаза гидролизует триглицериды. Остатки ЛПОНП либо возвращаются в печень для повторного использования, либо преобразуются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). ЛПНП доставляют холестерин в клетки, расположенные вне печени (клетки кортикального слоя надпочечников, лимфоциты, а также миоциты и клетки почки). ЛПНП связываются специфическими рецепторами, локализованными на поверхности клеток, а затем подвергаются эндоцитозу и перевариванию в лизосомах. Освобожденный холестерин участвует в синтезе мембран и метаболизме. Кроме того, некоторое количество ЛПНП разрушается фагоцитами«мусорщиками» в ретикулоэндотелиальной системе. В то время как в клеточных мембранах происходит обмен веществ, неэстерифицированный холестерин высвобождается в плазму, где связывается с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и эстерифицируется жирными кислотами с помощью лецитинхолестеринацетилтрансферазы (ЛХ AT). Сложные эфиры холестерина ЛПВП превращаются в ЛПОНП и, в итоге, в ЛПНП. Посредством этого цикла ЛПНП доставляет холестерин в клетки, а холестерин возвращается из внепеченочных зон с помощью ЛПВП.

**Гиперлипопротеидения (табл 1581)**

У взрослых гиперлипопротеидемию определяют, когда содержание холестерина в плазме крови превышает 5,2 ммоль/л или содержание триглицеридов выше 2,2 ммоль/л. Изолированное повышение в плазме крови концентрации триглицеридов свидетельствует о повышении количества хиломикронов, ЛПОНП и (или) их остатков. Изолированная гиперхолестеринемия указывает на повышение ЛПНП. Повышение содержания как триглицеридов, так и холестерина вызвано увеличением хиломикронов или ЛПОНП, при этом отношение триглицериды/холестерин выше 5:1. С другой стороны, одновременное увеличение ЛПОНП и ЛПНП сопровождается отношением триглицериды/холестерин ниже 5:1 (табл. 1582).

Таблица 1581 Характеристика первичных гиперлипопротеидемий, вызванных мутацией одного гена

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  | Лекарственная терапия | |
| Генетические нарушения | Первичный бх дефект | Повышение конц-ии ЛП в плазме | Типичные клин. проявления | Стр-ра ЛП у родствен-ников | Основная | Другая |
| Семейный дефицит ЛПЛ | Дефицит ЛПЛ | Хиломикроны ( 1 ) | Ксантоматоз панкреатит | 1 | Нет | Нет |
| Семейный дефицит апопротеина СИ | Дефицит апопротеина СП | Хиломикроны иЛПОНП(1или5) | Панкреатит | 1 или 5 | Нет | Нет |
| Семейная ГЛП 3 типа | Патология апопротеина Е в ЛПОНП | Остатки хиломикрона и ЛПНП (3) | Узловатые ксантомы ладоней; ранний атеросклероз | 3, 2а, 2Ь или 4 | Гемфиброзил, клофибрат | Никотиновая кислота |
| Семейная гиперхолесте-ринемия | Дефицит рецептора ЛПНП | ЛПНП | Ксантомы сухожилий, ранний атеросклероз | 2а (редко, 2Ь) | Смолы, связывающая желчные кисл. + ловастатин | Никотиновая [ кислота + пы ловастатин |
| Семейная гипертригли-церидемия | Не известен | ЛПОНП (редко Хиломикроны) |  | (4, редко 5) | Гемфиброзил; никотиновая кислота | Клофибрат |
| Множ-я ГЛП, ЛП типа (семейная комб. ГЛП) | Не известен | ЛПНП и ЛПОНП (2а, 2Ь или 4, редко 5) | Ксантоматоз, ранний атеросклероз | 2а, 2Ь или 4 (редко, 5) | Гемфиброзил; никотиновая кислота | Ловастатин |

Примечание. ЛПЛ - липопротеидлипаза; ГЛП - гиперлипопротеидемия. Источник: Brown M.S., Goldstein J.L.: HPIM13, p.2061.

**Семейный дефицит липопротеидлипазы**

Редкое нарушение, передающееся по аутосомнорецессивному типу, возникающее при отсутствии или дефиците липопротеидлипазы, что замедляет метаболизм хиломикронов. Накопление хиломикронов в плазме крови вызывает рецидивирующие приступы панкреатита обычно еще в детстве. Ксантоматозные высыпания появляются на ягодицах, туловище и конечностях. Плазма крови имеет молочный вид (липемическая). Проявления исчезают, когда больной получает диету, с резким ограничением жиров (20 г в день). Ускорение атеросклероза не происходит.

**Семейный дефицит апопротеина СП**

Редкое нарушение, передающееся по аутосомнорецессивному типу, вызвано отсутствием апопротеина СП, эссенциального кофактора липопротеидлипазы. В результате накапливаются хиломикроны и триглицериды, вызывающие такие же нарушения, как и дефицит липопротеидлипазы. Диагностика требует установления отсутствия апопротеина СП с помощью электрофореза белков. Лечение требует диеты, свободной от жиров.

**Семейная дисбеталипопротеидемия**

Передается как мутация одного гена, но экспрессия требует дополнительного воздействия генетических и (или) факторов внешней среды. Повышение содержания холестерина и триглицеридов в плазме крови обусловлено накоплением частиц, подобных остаткам ЛПОНП. В выраженный атеросклеротический процесс вовлечены коронарные, внутренние сонные артерии и абдоминальный отдел аорты; рано возникают ИМ, перемежающаяся хромота и гангрена. Выражены ксантомы кожи, полосатые ксантомы ладоней, а также узловатые или узловатоэруптивные ксантомы. Содержание триглицеридов и холестерина повышено в одинаковой степени. Диагноз устанавливают, выявляя широкую бетаполосу при электрофорезе. Лечение включает клофибрат либо гемфиброзил. При сопутствующих гипотиреозе или сахарном диабете проводят их лечение.

Таблица 1582 Виды гиперлипопротеидемий

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Значительное повышение в плазме крови | |
| Тип ГЛП\* | Липопротеиды | Липиды |
| Тип! | Хиломикроны | Триглицериды |
| Тип2а | ЛПНП | Холестерин |
| Тип 26 | ЛПНП и ЛПОНП | Холестерин и триглицериды |
| ТипЗ | Остатки хиломикронов и ЛПНП | Триглицериды и холестерин |
| Тип 4 | ЛПОНП | Триглицериды |
| ТипЗ | ЛПОНП и хиломикроны | Триглицериды и холестерин |

\* ГЛП - гиперлипопротеидемия.

Источник: Brown M. S., Goldstein J. L: HPIM13, р.2060.

**Семейная гиперхолестеринемия**

Передается по аутосомнодоминантному типу, встречается с частотой 1:500. У гетерозиготных находят 2 - и 3кратное повышение содержания холестерина и ЛПНП в плазме крови. Ускоренное течение атеросклероза ведет к ранним ИМ, особенно у мужчин. Часты ксантомы сухожилий и ксантелазмы роговицы. Диагноз предполагают при изолированной гиперхолестеринемии и нормальном содержании триглицеридов. Необходимо сделать все для нормализации содержания холестерина в плазме крови. Лечение заключается в назначении гипохолестериновой диеты, а также смол, связывающих желчные кислоты (холестирамин или колестипол), и ингибиторов ГМГКоАредуктазы (ловастатин, провастатин, симвастатин).

**Семейная гипертриглицеридемия**

Передается по аутосомнодоминантному типу, при этом увеличение ЛПОНП в плазме крови повышает содержание триглицеридов от 2,2 до 5,5 ммоль/л. Характерны ожирение, гипергликемия и гиперинсулинемия. Сахарный диабет, употребление алкоголя, оральных контрацептивов, а также гипотиреоз ухудшают состояние. Ввиду ускорения атеросклеротического процесса следует предпринять энергичное устранение всех способствующих факторов, в том числе, резко снизить потребление насыщенных жиров. При неэффективности диетических мероприятий назначают клофибрат или гемфиброзил.

**Множественная гиперлипидемия липопротеидного типа**

Наследственное нарушение, сопровождающееся различными изменениями липопротеидов у пораженных лиц, включая гиперхолестеринемию (ГЛП типа 2а), гипертриглицеридемию (тип 4) или одновременно гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию (тип 26). Атеросклеретический процесс ускорен. Терапия направлена на коррекцию ведущего нарушения липидов. В диете ограничивают продукты, содержащие жиры и холестерин, запрещают прием алкоголя и оральных контрацептивов. Клофибрат или гемфиброзил снижают содержание триглицеридов; ионообменные смолы, связывающие желчные кислоты, могут быть назначены вместе с ловастатином при повышении концентрации холестерина.

**Вторичные гиперлипопротеидемии (ГЛП)**

Сахарный диабет, алкоголь, оральные контрацептивы и гипотиреоз могут вызвать либо вторичную ГЛП, либо ухудшение предшествовавшей ГЛП. В любом случае устранение причины или состояния, способствующего обострению, является важным элементом лечения.

**Лечение**

Возможности медикаментозного лечения представлены в табл. 1583.

Таблица 1583 Гиполипидемические средства

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Механизм действия | Дозировка | Клиническое использование | Побочное действие |
| Препараты, повышающие экскрецию желчных кислот (колестипол, холестирамин) | Связывание желчных кислот в просвете кишечника, прерывание кишечнопеченочной циркуляции желчных кислот | 20 г в день 16 г в день | Первичная гиперхолестеринемия; только при увеличении холестерина ЛПНП (более эффективны при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии) | Запор, метеоризм, чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, вздутие живота, гиперхлоремический ацидоз; связывание тироксина, кумадина и тиазидов; увеличение триглицеридов |
| Никотиновая кислота (ниацин) | Снижение уровней ЛПНП и ЛПОНП; уменьшение синтеза ЛПОНП в печени; может вызвать 1540% снижение ЛПНП, с конкурентным повышением на 1012% ЛПВП | Начинают с 100250 мг 3 раза в день после еды; повышая каждую неделю до 3 г в день | Первичная гиперхолестеринемия (терапия первой линии); семейная комбинированная гиперлипидемия | Гиперемия кожи ( предотвращают предварительным приемом 325 мг аспирина), тошнота, диарея, абдоминальный дискомфорт; противопоказана при заболеваниях печени, гиперурикемии; периодически проверяют функцию печени и уровень мочевой кислоты |
| Пробукол | Снижает уровни ЛПНП (1520%) и ЛПВП (810%), механизм действия не полностью изучен | 500мг 2 раза в день, во время еды | Терапия второй линии при первичной гиперхолестеринемии; не эффективна при триглицеридемии | Диарея, метеоризм, боль в животе, тошнота, зловонный пот, гипергидроз, сосудистый отек; противопоказан при удлинении интервала QT |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Механизм действия | Дозировка | Клиническое использование | Побочное действие |
| Ингибиторы ГМГКоАредуктазы (ловастатин, симвастатин, провастатин) | Снижение уровня ЛПНП холестерина, посредством ингибирования ГМГКоАредуктазы и увеличения катаболизма ЛПНП | 20-40 < мг 2 раза в день, 540 мг ежедневно, 10-20 мг ежедневно | Первичная (семейная) гиперхолестеринемия; семейная комбинированная гиперлипидемия, нефротический синдром; потенцирование действия при применении со смолами, связывающими желчные кты | Нарушения функции кишечника, головная боль, тошнота, утомляемость, сонливость, кожная сыпь, повышение показателей функциональных печеночных проб, миозит с повышением КФК |
| Гемфиброзил | Снижение синтеза ЛПОНП триглицеридов и апопротеина В с конкурентным повышением скорости богатого триглицеридами липопротеидного клиренса плазмы; снижение ЛПОНП на 5075%; менее постоянное снижение ЛПНП на 2545%; повышение концентрации ЛПВП на 10-15% | 600мг 2 раза в день | Тяжелая гипертриглицеридемия (тип 4); также применяют для типов 2Ь и 3 | Боль в животе, диарея, тошнота, слабость в мышцах, сыпь, повышение показателей функциональных проб печени; потенцирует эффект кумадина; повышает риск образования желчных камней |
| Клофибрат | Механизм действия не ясен; повышает скорость метаболизма липопротеидов, богатых триглицеридами, повышая дефицит липопротеидлипазы; снижает уровни холестерина ЛПОНП и триглицеридов в плазме крови до 75% | 1 г, 2 раза вдень | Препарат выбора для типа 3; терапия второй линии для тяжелой гипертриглицеридемии, когда больные не могут принимать гемфиброзил или никотиновую кислоту; не играет роли в лечении первичной гиперхолестеринемии | Тошнота, абдоминальный дискомфорт, снижение libido, болезненность молочных желез, миозит; редко аритмия или СКВсиндром, транзиторное повышение показателей функциональных проб печени, риск образования желчных камней, потенцирует эффект кумадина; противопоказан больным с ХПН или нефротическим синдромом |