

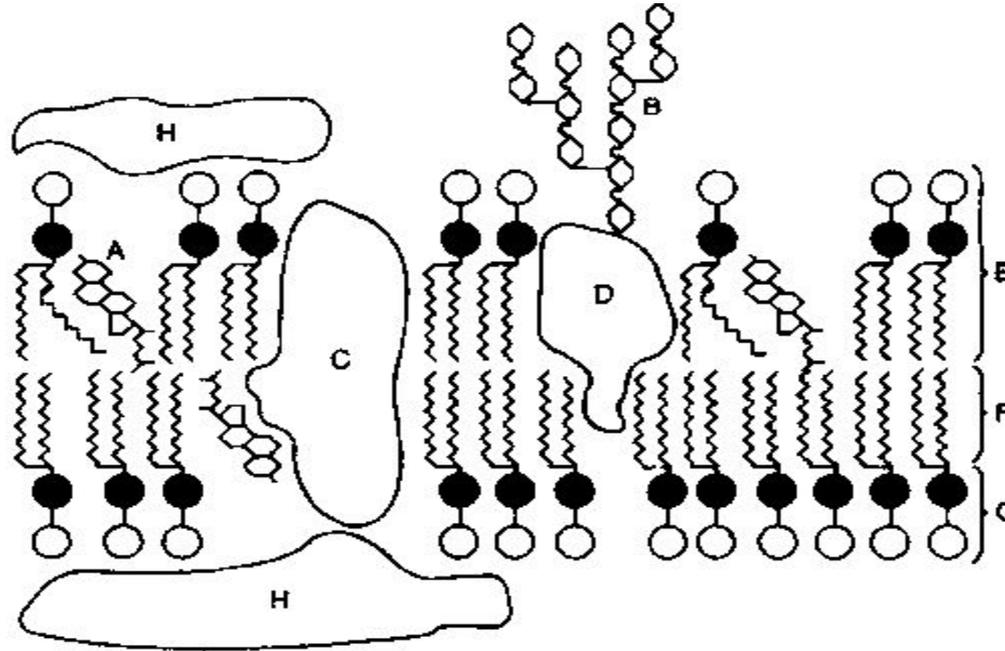
Обмен липидов

- **Липиды** — разнородные по химическому составу вещества — комплекс сложных эфиров и высших жирных кислот (ВЖК). Липиды нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях. Потребность человека в жирах колеблется в диапазоне 80—100 г в сутки.

Функции липидов

- **Структурная:** липиды составляют основу клеточных мембран.
- **Регуляторная:**
 - *Липиды* регулируют проницаемость мембран, их коллоидное состояние и текучесть, активность липидозависимых ферментов (аденилат- и гуанилатциклаз, Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы, цитохромоксидазы), активность мембранных рецепторов (для КА, ацетилхолина, инсулина, цитокинов).
 - *Отдельные липиды* — БАВ (например, Пг, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, стероидные гормоны) — регулируют функции клеток, органов и тканей.
- **Энергообеспечивающая:** липиды являются одним из главных источников энергии для поперечнополосатой мускулатуры, печени, почек и дополнительным источником энергии для нервной ткани.

Липиды в клеточной мембране



Компоненты клеточной мембраны.

A — холестерин; B — олигосахарид в составе гликопротеина на наружной поверхности; C и D — интегральные белки; E — молекулы фосфолипидов; F — «хвосты» жирных кислот в составе фосфолипидов; G — полярные «головки» фосфолипидов; H — периферический белок.

Ожирение

Нормальное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15—20% массы тела, у женщин — 20—30%.

- **Ожирение** — избыточное (патологическое) накопление жира в организме в виде триглицеридов. При этом масса тела (МТ) увеличивается более чем на 20—30%. По данным экспертов ВОЗ, в развитых странах Европы избыточную МТ имеют от 20 до 60% населения, в России — около 60%.

Ожирение

- Ожирение увеличивает риск возникновения ИБС (в 1,5 раза), атеросклероза (в 2 раза), гипертонической болезни (в 3 раза), СД (в 4 раза), а также некоторых новообразований (например, рака молочной железы, эндометрия и простаты).

Ожирение

- По преимущественной локализации жировой ткани различают **ожирение общее** (равномерное) и **местное** (локальная липогипертрофия). Разновидности местного ожирения:
 - Женский тип (гинóидный) — избыток подкожного жира преимущественно в области бёдер и ягодиц.
 - Мужской тип (андроидный) — накопление жира в области живота.

Ожирение

- По преимущественному увеличению числа или размеров **жировых клеток** выделяют:
 - Гиперпластическое ожирение (за счёт преимущественного увеличения числа адипоцитов). Оно более устойчиво к традиционному лечению и, в тяжёлых случаях требует хирургического вмешательства по удалению избытка жира.
 - Гипертрофическое (за счёт преимущественного увеличения массы и размеров адипоцитов). Оно чаще наблюдается в возрасте старше 30—35 лет.
 - Гиперпластическо-гипертрофическое (смешанное). Нередко выявляется и в детском возрасте.

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

- Первичное (гипоталамическое) ожирение — результат расстройств системы регуляции жирового обмена (липостата) — самостоятельное заболевание нейроэндокринного генеза.
- Вторичное (симптоматическое) ожирение — следствие различных нарушений в организме, обуславливающих:
 - снижение энергозатрат (и следовательно, расхода триглицеридов жировой ткани),
 - активацию синтеза липидов — липогенеза (наблюдается при ряде заболеваний, например при СД, гипотиреозе, гиперкортицизме).

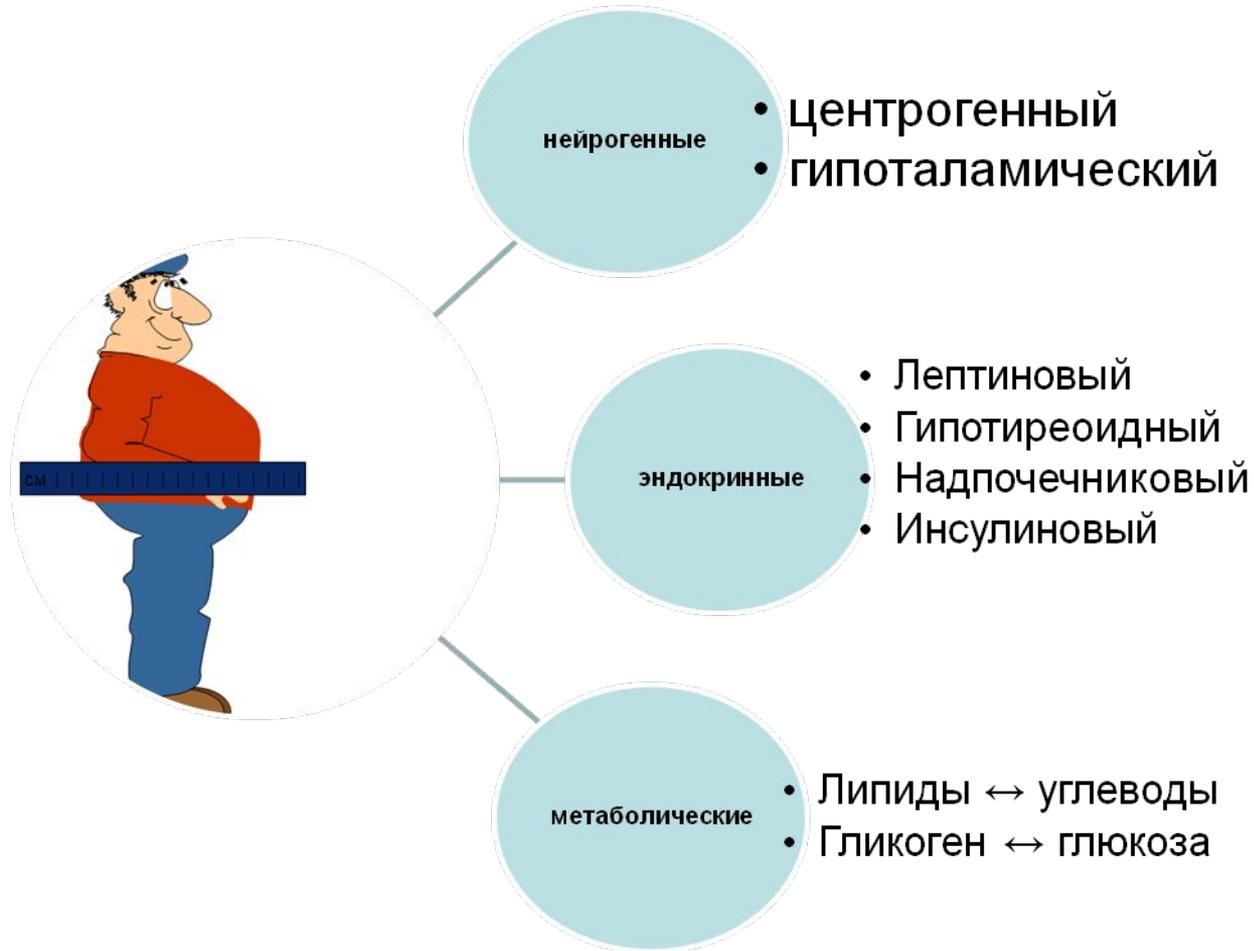
Ожирение

ИМТ	Степень	Оценка
18,5 – 24,9		Норма
25 – 29,9	I	Повышенная масса тела («степень зависти окружающих»)
30 – 39,9	II	Тучность («степень улыбки окружающих»)
> 40	III	Болезненная тучность («степень сочувствия окружающих»)

Причины ожирения

- **Причина первичного ожирения** — нарушение функционирования системы «гипоталамус-адипоциты». Это является результатом дефицита *лептина* и/ или недостаточности эффектов лептина (по подавлению выработки нейронами гипоталамуса *нейропептида Y*, повышающего аппетит и усиливающего чувство голода).
- **Вторичное ожирение** развивается при избыточной калорийности пищи и пониженном уровне энергозатрат организма. Энергозатраты зависят от степени активности (прежде всего физической) и образа жизни человека. Недостаточная физическая активность является одной из важных причин ожирения.

Механизмы возникновения ожирения



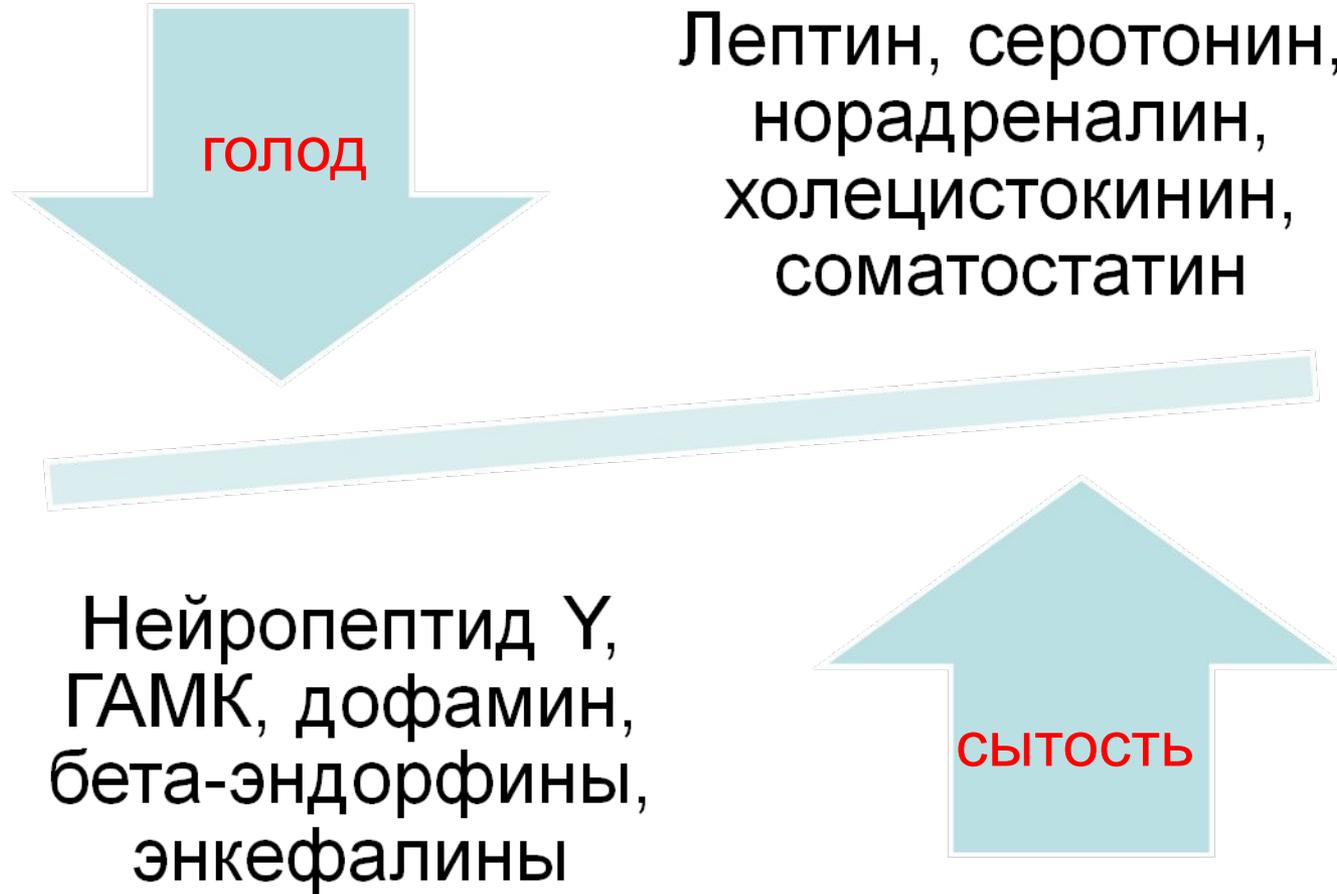
Патогенез ожирения

- *Центрогенный (корковый, психогенный) механизм ожирения* — 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 активизирует указанные системы — замыкается порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.

Патогенез ожирения

- *Гипоталамический (диэнцефальный, подкорковый) механизм ожирения.* Его причина — повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (например, после сотрясения мозга, при энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус). При данном типе ожирения похудение становится особенно проблематичной задачей.

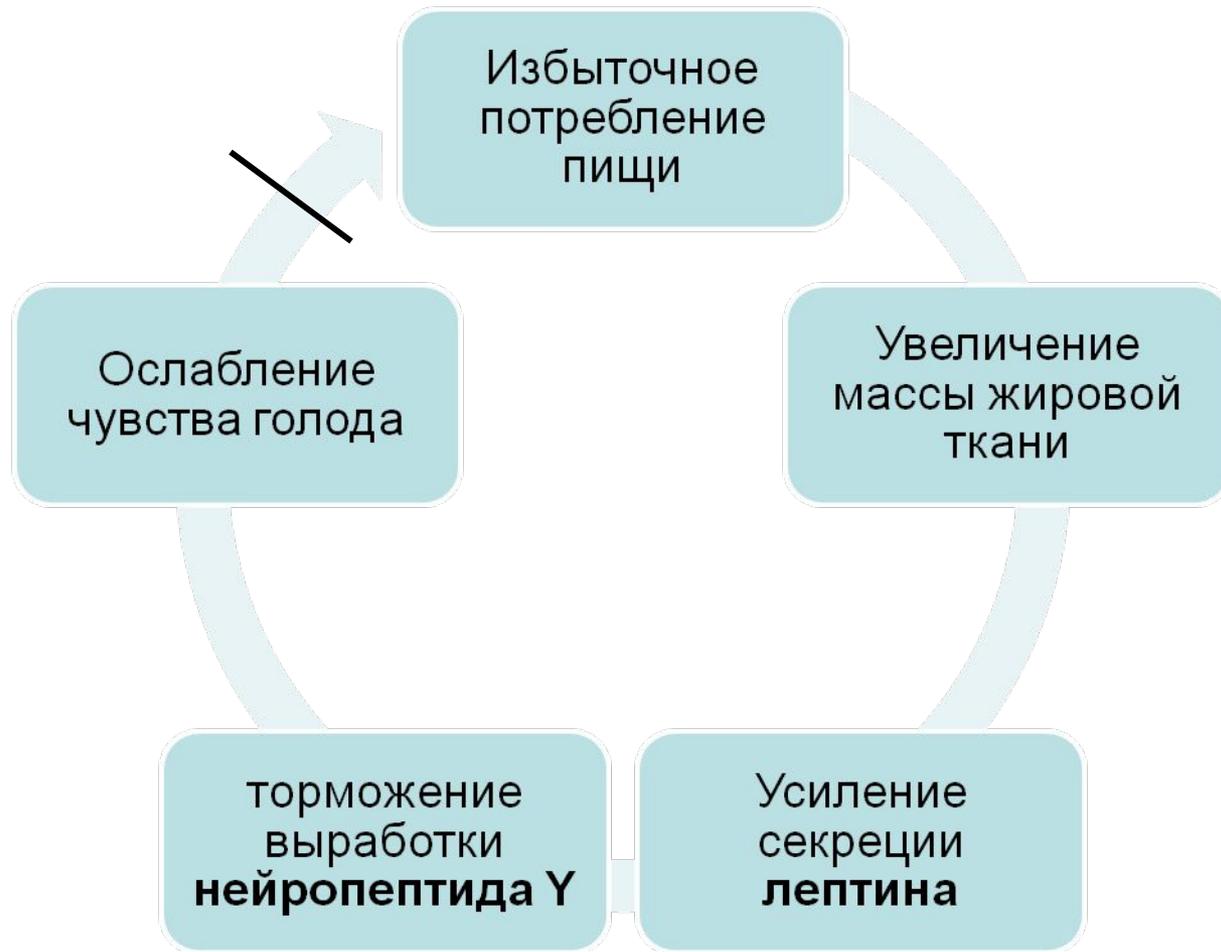
Гипоталамический уровень



Эндокринные механизмы

- Лептиновый механизм находится в основе развития **первичного ожирения**.
- Лептин образуется **в жировых клетках**, уменьшает аппетит и повышает расход энергии организмом. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.
- Между гипоталамусом и жировой тканью существует отрицательная обратная связь:

Жировая ткань - гипоталамус



Эндокринные механизмы

- **Гипотиреоидный механизм ожирения** включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Это снижает интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма. В результате нарастает масса тела.

Эндокринные механизмы

- **Надпочечниковый (глюкокортикоидный, кортизоловый) механизм ожирения** включается вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов в коре надпочечников (например, при болезни или синдроме Иценко-Кушинга). Под влиянием избытка глюкокортикоидов активизируется гликогенолиз (развивается гипергликемия), транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз (происходит торможение липолитических реакций и накопление триглицеридов).

Эндокринные механизмы

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

Истощение и кахексия

- **Истощение и кахексия** — патологическое снижение массы жировой ткани ниже нормы. При истощении дефицит жировой ткани может составлять 20-25% и более (при индексе массы тела ниже 20 кг/м^2), а при кахексии — ниже 50%. При истощении и особенно при кахексии наблюдаются существенные расстройства жизнедеятельности организма, могущие привести к смерти.

Истощение и кахексия

- **Экзогенные причины истощения и кахексии**
 - Полное голодание — состояние, при котором в организм не поступают продукты питания (например, при их отсутствии, отказе от еды, невозможности приёма пищи).
 - Неполное голодание — значительный дефицит пластических веществ и калорий в пище (например, при неполноценном в количественном и качественном отношении питании, однородной пище, вегетарианстве).
 - Низкая калорийность пищи, не восполняющая энергозатрат организма.

Истощение и кахексия

- **Эндогенные причины истощения и кахексии**
 - первичное (гипоталамическое, диэнцефальное) истощение.
 - вторичное (симптоматическое) истощение.

Истощение и кахексия

- **Причины вторичного истощения и кахексии:**
 - Синдром мальабсорбции
 - Гиперпродукция опухолями ФНО α
 - Гиперпродукция соматостатина
 - Гиперпродукция глюкагона
 - Гипоинсулинизм
 - Дефицит ГК

Дислиппротеинемии

- **Дислиппротеинемии** — состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных ЛП. Нарушения метаболизма ЛП — главное звено патогенеза атеросклероза, ИБС, панкреатита и других заболеваний.

Дислиппротеинемии

Характер течения и клинические **проявления дислиппротеинемии** определяются:

- *Наследственными свойствами организма.*
- *Факторами внешней среды* (например, набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приёма пищи).
- *Наличием* (или отсутствием) сопутствующих заболеваний (например, ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

Липиды и липопротеины плазмы крови

Основные липиды плазмы:

- Холестерин (ХС) (свободный)
- Эфиры ХС
- Триглицериды (ТГ)
- фосфолипиды

Липиды и липопротеины плазмы крови

- ХС (свободный) является предшественником желчных кислот, стероидных (половых) гормонов, витамина Д.
- Фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран и внешнего слоя липопротеиновых частиц.

Липиды и липопротеины плазмы крови

- Синтез ХС происходит во всех клетках организма, наиболее интенсивно в гепатоцитах.
- ХС синтезируется из ацетил-КоэнзимаА
- В мембранах клеток ХС обеспечивает их жесткость и проницаемость
- В цитоплазме ХС находится в форме эфиров – это форма запаса

Липиды и липопротеины плазмы крови

- ТГ – сложные эфиры глицерина с тремя высшими ЖК
- ТГ накапливаются в жировой ткани и являются резервным источником энергии. Расходятся в случае длительной физической нагрузки или при недостаточном питании (голодании)
- В плазме крови ТГ находятся в составе наиболее крупных липопротеиновых частиц – хиломикронов и ЛП

Структура липопротеинов

	хиломик роны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Плотность г/см ³	< 0,98	0,98 -1,006	1,006 -1,019	1,019 - 1,063	1,063 -1,21
Холестерин %	3-7	20-30	30-50	51-58	18-25
ТГ %	80-95	50-65	30-40	4-10	3-7
Фосфолипиды %	3-6	15-20	20-25	18-24	24-32
Белок	1-2	6-10	10-15	18-22	45-55
Источник	Тонкая кишка, пища	Печень, тонкая кишка	ЛПОНП	ЛПОНП, ЛППП	Тонкая кишка, печень
Атерогенность	нет	нет	да	высокая	антиатеро генны

Два источника образования холестерина.

Эндогенная продукция ХС
(ЛОНП, ЛПП, ЛНП)



Экзогенный ХС
(ХМ, Тг, стеролы)



Экзогенный ХС

Желчь – 75%
Пища – 25%

3

Эндогенный ХС

Периферические
ткани – 10 %
Печень – 90 %

2/
3



1. Dietschy JM. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(suppl): 1581S–1589S.
2. Turley SD, Dietschy JM. *Prev Cardiol.* 2003;6:29–33.
3. Homan R et al. *Curr Pharm Design.* 1997;3:29–44.

Липиды и липопротеины плазмы крови

- Свободные жирные кислоты переносятся альбуминами.
- ТГ, холестерин, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в составе ЛП. Эти сферические частицы состоят из гидрофобной сердцевины (содержит эфиры холестерина и ТГ) и гидрофильной оболочки (содержит холестерин, фосфолипиды и аполипопротеины).

ЛПВП

В основе антиатерогенного эффекта ЛПВП находятся следующие их свойства:

- Способность удалять холестерин из клеток эндотелия стенок сосудов.
- Более высокое сродство ЛПВП с апоЛП E- и апоЛП B-рецепторам, в результате чего ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных холестерином.
- Оценка потенциальной **атерогенности липопротеинов крови** проводится путём расчёта холестеринового коэффициента атерогенности

Гиперлиппротеинемии

- **Гиперлиппротеинемии** — состояния, характеризующиеся расстройством образования, транспорта и обмена ЛП и проявляющиеся стойким повышением в плазме крови содержания холестерина и/или триглицеридов.

Целевые уровни содержания липидов в крови согласно
Европейским рекомендациям по профилактике
кардиоваскулярных заболеваний в клинической
практике, 2007

Показатель	Пациенты без ИБС и СД:	Пациенты с ИБС или СД
ОХС	< 5 ммоль/л	< 4 - 4,5 ммоль/л
ХС ЛНП	< 3 ммоль/л	< 2 - 2,5 ммоль/л

ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин,
а также ТГ > 1,7 ммоль/л
являются маркерами увеличения кардиоваскулярного риска.

Правило «5»

- Холестерин < **5** ммоль/л
- Индекс атерогенности < **4**
- ХСЛПНП < **3** ммоль/л
- Триглицериды < **2** ммоль/л
- ХСЛПВП > **1** ммоль/л

Атеросклероз

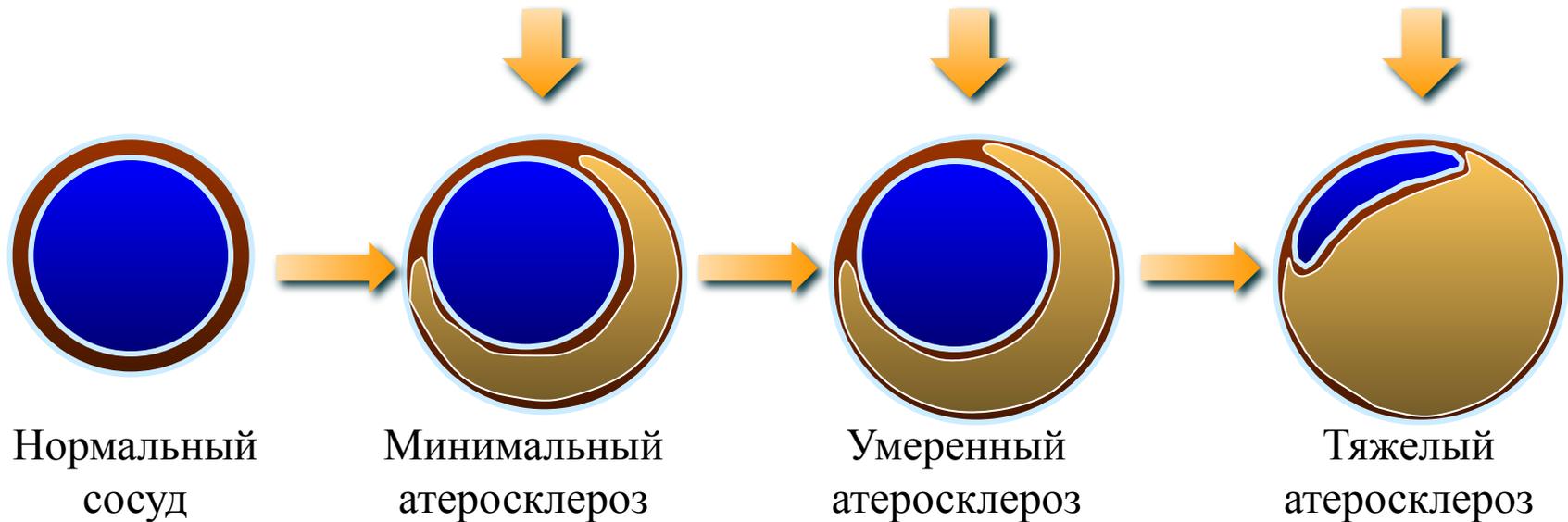
- **Атеросклероз** — прогрессирующие изменения преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типа, заключающиеся в избыточном накоплении ЛП и других компонентов крови, в реактивном образовании фиброзной ткани и происходящих в ней комплексных изменений.

Прогрессирование атеросклероза: гипотеза ремоделирования Глагова

Прогрессирование 

Утолщение стенки кнаружи
обеспечивает сохранение
просвета

При тяжелом поражении
развивается стеноз



Атеросклероз

- В результате **атеросклеротического поражения** сужается просвет артерий, нарушается кровоснабжение органов и тканей, развиваются осложнения в виде кальциноза и аневризм стенок сосудов, тромбоза, эмболии и др. Наиболее поражаемые атеросклерозом регионы сосудистого русла: брюшной отдел аорты, коронарные артерии, сонные артерии, артерии мозга, почечные артерии, артерии брыжейки и нижних конечностей.

Атеросклероз

- Первые признаки начинающегося **атерогенеза** обнаруживаются уже у детей 9-10 лет. К 25 годам они выявляются (в виде липидных полосок) на 30-50% поверхности аорты. В 10—15-летнем возрасте липидные полоски формируются в коронарных артериях, а у большинства 30—40-летних людей они выявляются в сосудах мозга. В процессе прогрессирования атеросклероза развиваются фиброзные бляшки, происходят их кальцификация, изъязвление и др. изменения.

Патогенез атеросклероза

Выделяют следующие этапы атерогенеза:

- инициация,
- прогрессирование атерогенеза,
- формирование атеромы,
- образование фиброатеромы,
- развитие осложнений атеросклероза.

Инициация атерогенеза

- **Этап инициации атерогенеза** заключается в повреждении и активации эндотелиальных клеток и экспрессии молекул адгезии на их поверхности. Этот этап носит неспецифический характер. Его признаки могут быть выявлены уже на 8-10-м году жизни.

Инициация атерогенеза

Наиболее вероятные причины атерогенеза

- Иммунопатологические реакции, протекающие с поражением эндотелиоцитов (аллергические реакции I, II, III типов).
- Гипоксия различного происхождения.
- Эндотоксинемии (инфекционные и неинфекционные, например, при вирусных инфекциях, микробных интоксикациях, пищевых отравлениях, шоке, коме).
- Гомоцистеинемия.
- Дислиппротеинемии (наследственные, врождённые, приобретённые).
- Значительные перепады АД и/или скорости кровотока (последнее имеет наибольшее значение в местах изменения диаметра артерий, их ветвлений и изгибов).
- Раннее начало курения.

Стадии атерогенеза

Атерогенез протекает в три стадии:

- Стадия жировой полоски,
- Стадия фиброзной бляшки
- Стадия комплексных нарушений.

Стадии атерогенеза

- **Жировая полоска** — раннее морфологическое проявление атеросклероза. С момента рождения человека в сосудах можно обнаружить пятна желтоватой окраски размером 1—2 мм. Эти пятна, являющиеся отложениями липидов, с течением времени увеличиваются и сливаются друг с другом. ГМК и макрофаги появляются во внутренней оболочке артерий, макрофаги накапливают липиды и превращаются в пенистые клетки. Так возникает жировая полоска, состоящая из ГМК и содержащих липиды макрофагов. Но отложение липидов в виде жировых полосок в стенке артерий не означает обязательного перехода процесса в следующую стадию (формирование фиброзной бляшки).

Стадии атерогенеза

- **Фиброзная бляшка** располагается во внутренней оболочке артерий и растёт эксцентрично, со временем уменьшая просвет сосуда. Фиброзная бляшка имеет плотную капсулу, состоящую из клеток эндотелия, ГМК, Т-лимфоцитов, пенистых клеток (макрофагов), фиброзной ткани, и мягкое ядро, содержащее эфиры и кристаллы холестерина. Холестерин образуется не за счёт локального синтеза, а поступает из крови.

Стадии атерогенеза

- **Фиброзная бляшка** располагается во внутренней оболочке артерий и растёт эксцентрично, со временем уменьшая просвет сосуда. Фиброзная бляшка имеет плотную капсулу, состоящую из клеток эндотелия, ГМК, Т-лимфоцитов, пенистых клеток (макрофагов), фиброзной ткани, и мягкое ядро, содержащее эфиры и кристаллы холестерина. Холестерин образуется не за счёт локального синтеза, а поступает из крови.

Стадии атерогенеза

Комплексные нарушения заключаются в уменьшении толщины капсулы фиброзной бляшки и нарушении её целостности — появлении трещин, изъязвлений, разрывов. Этому способствуют:

- *Увеличение зоны атероматоза* более чем на 30-40% от общего объёма фиброзной бляшки (за счёт накопления холестерина).
- *Инфильтрация поверхности фиброзной бляшки* макрофагами (более 15% её поверхности), приводящая к асептическому воспалению.
- *Высокое содержание окисленных ЛПНП*, вызывающих продукцию медиаторов воспаления и стимуляцию адгезии моноцитов.

Стадии атерогенеза

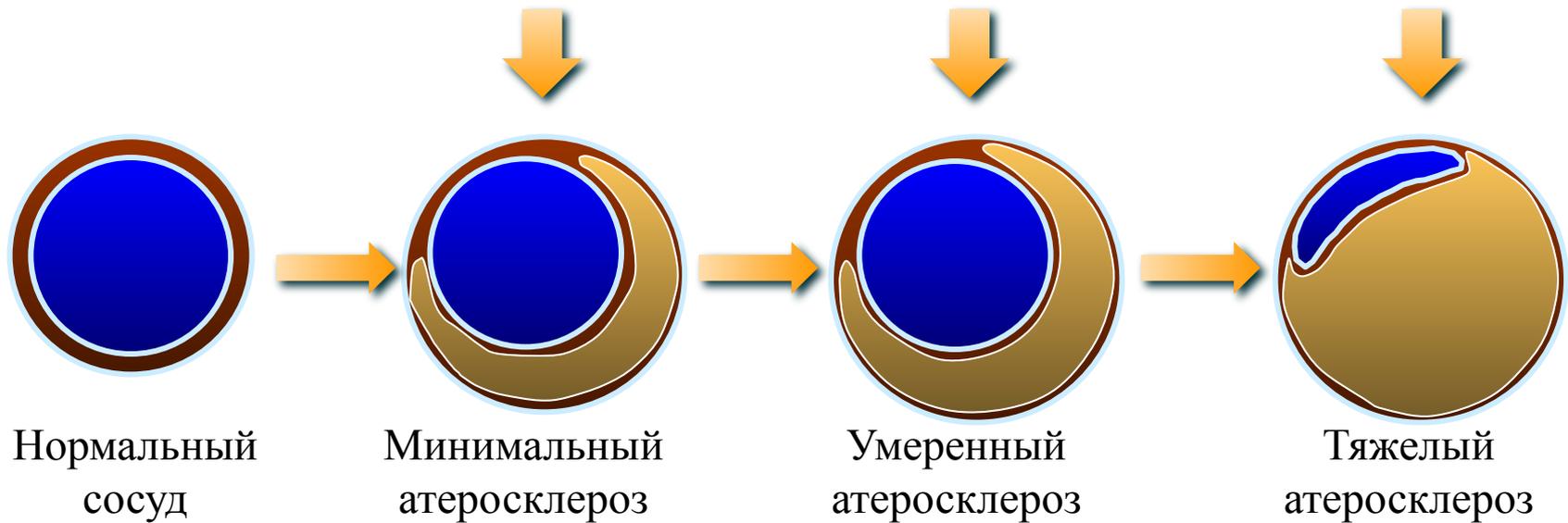
- **Нарушение целостности поверхности фиброзной бляшки** приводит к адгезии к ней тромбоцитов, их агрегации, тромбозу и развитию клинической картины, соответствующей расположению фиброзной бляшки (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.д.), в связи с частичным или полным прекращением кровотока в поражённых сосудах.

Прогрессирование атеросклероза: гипотеза ремоделирования Глагова

Прогрессирование 

Утолщение стенки снаружи
обеспечивает сохранение
просвета

При тяжелом поражении
развивается стеноз



Факторы риска

Наиболее значимые факторы риска:

- курение,
- сахарный диабет,
- артериальная гипертензия,
- ожирение,
- гиперхолестеринемия
- гипертриглицеридемия,
- гиподинамия,
- инсульты и заболевания ССС в семейном анамнезе,
- приём пероральных контрацептивов.

Осложнения атеросклероза

- Кальцификация атером
- Появление трещин крышки фиброатеромы и/или её изъязвление, с высвобождением содержимого атеромы в просвет артерии и развитием:
 - *Пристеночного тромба (с угрозой обтурации артерии).*
 - *Эмболии.*

Осложнения атеросклероза

- Разрыв стенок новообразованных микрососудов по периметру атеромы или фиброатеромы. Это может привести к:
 - *Кровоизлияниям в стенку артерии.*
 - *Образованию пристеночных и интрамуральных тромбов.*

Осложнения атеросклероза

Клинические осложнения:

- Кровоизлияния и кровотечения.
- Ишемия органов и тканей (включая ИБС, ишемический инсульт, ишемию почек, стенки кишечника и конечностей). Ишемия органов развивается вследствие:
 - Сужения просвета артерии (атеромой, фиброатеромой, пристеночным тромбом, эмболом).
 - Сокращения ГМК артериол под влиянием сосудосуживающих веществ, выделяемых клетками в области атеросклеротических изменений (лейкотриенов, эндотелина, тромбоксана А₂, вазоконстрикторных Пг).

Профилактика и лечение

- **Курение!** – основной фактор запуска и поддержания атерогенеза, основная причина смертей от осложнений

Курение – фактор риска кардиоваскулярных заболеваний

ЧСС	↑
АД	↑
Тромбоциты	Активация - тромбоэмболия
Эндотелий	Дисфункция
Коронарные артерии	Провокация спазма
ХС-ЛПНП	↑
ХС-ЛПВП	↓
Раннее начало	достоверное ↑ смертности

9 факторов риска определяют 90% риск острого инфаркта миокарда

	Отн. риск	p
Дислипидемия		0,001
Курение		0,001
Психологические факторы	2,67	0,0001
Сахарный диабет 2 типа	2,37	0,0001
Артериальная гипертензия	1,91	0,0001
Абдоминальное ожирение	1,12	0,0001
Овощи и фрукты ежедневно	0,70	0,0001
Физическая активность	0,86	0,0001
Алкоголь	0,91	0,03

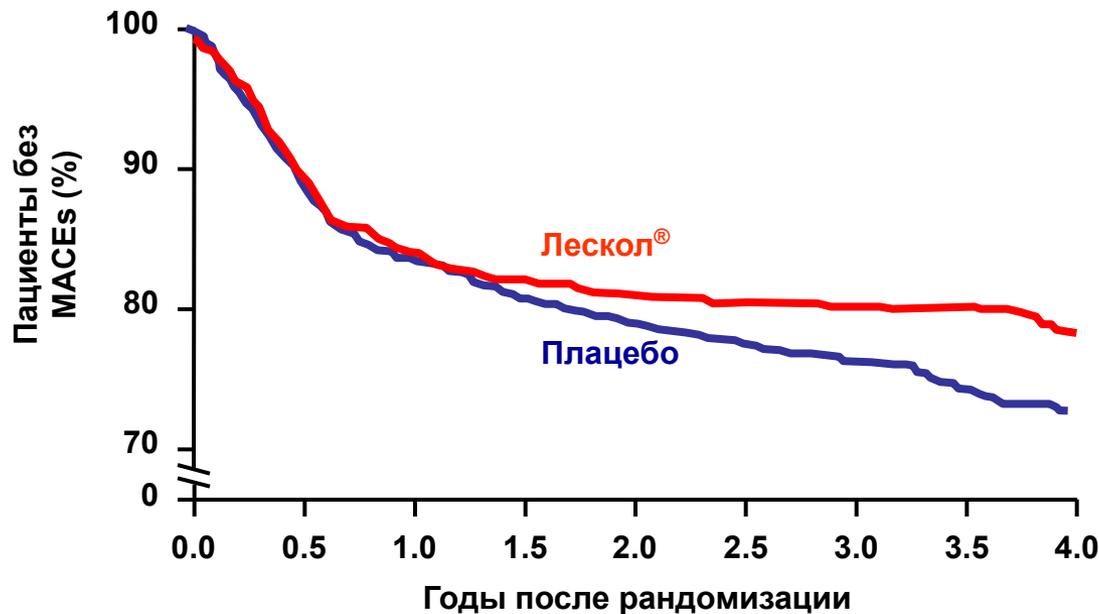
**Удалив первые 2 фактора,
мы снизим риск на 66%**

Лечение

- **Этиотропное:**
 - Отказ от курения
 - Диета
 - Гиполипидемические средства
- **Патогенетическое**
- **Симптоматическое:**
 - Устранение симптомов, характерных для осложнений атеросклероза (ишемия, некроз)

Флувастатин® достоверно уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений после первой успешной ЧКА

У пациентов со средним уровнем холестерина препарат® достоверно уменьшал риск MACE на 22% (p = 0.01)



References

Serruys et al. JAMA 2002;287:3215–9