

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Запорізький державний медичний університет

Кафедра патологічної фізіології

ПОРУШЕННЯ ЖИРОВОГО ОБМІНУ

Модуль № 1 Загальна патофізіологія
Змістовний модуль : Загальна нозологія

*Методичні рекомендації для самостійної підготовки
студентів 3 курсу медичних факультетів спеціальності
«Лікувальна справа»*

Запоріжжя

2018

УДК 612.67-092.11(07)

C77

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № від 20 р.)*

Автори:

*Ю. М. Колесник, професор, д. мед. н.
О. В. Ганчева, професор, д. мед. н.
А. В. Абрамов, професор, д. мед. н.
В. О. Жулінський, доцент, д. мед. н.
М. М. Ковальов, доцент, к. мед. н.
Г. В. Василенко, доцент, к. мед. н.
О. В. Мельникова, доцент, к. мед. н.
Т. В. Іваненко, доцент, к. мед. н.
Т. А. Грекова, старший викладач, к. мед. н.
Є. В. Каджарян, старший викладач, к. мед. н.
С. В. Тищенко, асистент
М. В. Данукало, асистент
М. І. Федотова, аспірант*

За редакцією професора Колесника Юрія Михайловича

Рецензенти:

О. М. Камішиний - завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології д. мед. н., професор;

В. М. Євтушенко - професор кафедри гістології, цитології та ембріології, д. мед. н.

C77 **Порушення жирового обміну.** Модуль № 1. Загальна патофізіологія. Змістовний модуль : Загальна нозологія : метод. рекомендації з самостійної підготовки для студентів 3 курсу мед. ф-ту спеціальності «Лікувальна справа» / Ю. М. Колесник [та ін.] ; за ред. проф. Ю. М. Колесника. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2018. – 76с.

УДК 612.67-092.11(07)

Затверджено на методичній нараді кафедри патофізіології

Протокол №__ від « » 2018 р.

©Колектив авторів, 2018

©Запорізький державний медичний університет, 2018

Список умовних скорочень:

ВЖК – вільні жирні кислоти

ГЛП - гіперліпопротеїнемії

ДЛП - дисліпопротеїнемія

ЕЖК – етерифіковані жирні кислоти

ЖК- жирні кислоти

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛП - ліпопротеїни

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛППЩ - ліпопротеїди проміжної щільності

ЛПС - ліпополісахариди

ТАГ - тріацилгліцероли

ТГ - триглицериди

ТТГ – тиреотропний гормон

ФЛ – фосфоліпіди

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

Зміст	
Актуальність теми заняття «Порушення жирового обміну»	5
Загальна мета заняття	6
Навчальні цілі	6
Основні теоретичні питання заняття	7
Розкриття основних теоретичних питань заняття	8
Примірники тестових завдань	68
Тестові завдання для перевірки вхідного рівня знань	68
Тестові завдання для перевірки вихідного рівня знань	71
Список рекомендованої літератури	76

I. Актуальність теми:

Порушення обміну речовин можуть виникати на всіх рівнях біологічної організації – від молекулярного і клітинного до рівня організму у цілому. Ці зміни можуть бути наслідком порушення нервно - гормональних механізмів, змін генетичної інформації, дії патогенних факторів. Первинне порушення обміну речовин лежить в основі багатьох захворювань, наприклад, таких серйозних як цукровий діабет (ЦД), ожиріння, атеросклероз і багато інших. Вторинні порушення супроводжують більшість патологічних процесів.

Ліпіди – різноманітні за хімічним складом і виконуваними функціями речовини: жирні кислоти (ЖК), фосфоліпіди (ФЛ), гліколіпіди, холестерин (ХС) і його ефіри, триглицериди (ТГ), стерини і інші.

Жири містяться у всіх тканинах організму і відносяться до основних і обов'язкових компонентів їжі людини. Потреба людини у жирах коливається у діапазоні 80 – 100 г, потреба у незамінних ЖК – 4 - 8 г/доб. Ліпіди входять до складу клітинних мембран і являються головним джерелом енергії, розчинниками вітамінів А, D, Е, К, приймають участь у синтезі стероїдних гормонів, створюють термоізоляційну і водовідштовхувальний прошарок у поверхневих тканинах, грають механічну захисну роль (*capsula adiposa renis*). Порушення метаболізму ліпідів приводе до змін їхніх функцій і розвитку патологічних процесів, таких як: ожиріння, виснаження, дисліпопротеїнемії (ДЛП), ліподистрофії і ліпідози. Порушення обміну ліпопротеїнів (ЛП) являється одним з факторів, що сприяють розвитку атеросклеротичного процесу.

Значущість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації пацієнтів молодого віку і зниженням загальної тривалості життя у зв'язку з частим розвитком важких супутніх захворювань. Надзвичайно широке в останній час розповсюдження атеросклеротичних судинних захворювань серед населення, особливо у старших вікових групах, практично 100% ураженість людей атеросклеротичним процесом різного ступеню

вираженості сприяють поширенню поглядів на атеросклероз як на процес, що неминуче закономірно є супутнім старінню.

Виходячи з цього, вивчення причин, механізмів розвитку, проявів порушень обміну речовин на різних рівнях, їх діагностика, лікування і попередження мають велике значення у плані підготовки майбутнього спеціаліста-медика.

II. Загальна мета заняття: Вивчити етіологію і патогенез типових порушень ліпідного обміну. Розглянути нейрогенні, ендокринні і метаболічні механізми ожиріння. Вивчити фактори ризику, етіологію і патогенез атеросклерозу, а також наслідки порушень ліпідного обміну.

III. Навчальні цілі (основні учбово-навчальні питання для позааудиторної самопідготовки):

1) Знати:

- a) визначення понять «ожиріння», «атеросклероз», «дисліпопротеїнемія», їхню класифікацію;
- b) механізми розвитку атеросклерозу;
- c) сучасні уявлення про етіологію і патогенез ожиріння, роль спадкових факторів і факторів навколишнього середовища у виникненні і розвитку атеросклерозу;
- d) механізми розвитку ускладнень за порушення ліпідного обміну;
- e) методи профілактики ускладнень атеросклерозу і ожиріння.
- f) етіологію і патогенез найбільш поширених форм порушень ліпідного обміну.

2) Вміти:

- a) самостійно формулювати і грамотно обґрунтовувати висновки про наявність порушень, які характеризуються відхиленням показників ліпідного обміну від норми;

- b) оцінювати вміст, структуру і співвідношення у крові різних ЛП;
 - c) пояснювати механізми атеросклерозу;
 - d) знаходити і пояснювати взаємозв'язок між метаболічними розладами і основними функціональними порушеннями при ожирінні;
 - e) рішати ситуаційні задачі і тестові завдання з патологічної фізіології за темою «Порушення ліпідного обміну»;
 - f) характеризувати показники ліпідного обміну в нормі і патології;
 - g) використовувати принципи медичної етики і деонтології у роботі з особами із порушеннями ліпідного обміну;
 - h) зібрати анамнез хвороби у пацієнта з порушеннями ліпідного обміну і побудувати діалог з ним;
 - i) надати пацієнту з порушенням ліпідного обміну рекомендації щодо активного способу життя, правильно сформулювати його компоненти.
- 3) Бути ознайомленим:
- a) із можливостями комп'ютерних технологій у діагностиці хвороб, які пов'язані із порушеннями ліпідного обміну;
 - b) із найбільш поширеними формами патології ліпідного обміну за даними статистичних досліджень;
 - c) із частотою різних нозологічних форм патології ліпідного обміну з питомою вагою цієї патології у загальній структурі захворюваності та смертності.

IV. Основні теоретичні питання заняття:

- 1) Порушення травлення і всмоктування ліпідів. Розлади транспорту ліпідів у крові.

2) Гіпер-, гіпо-, дисліпопротеїнемії. Залежність розвитку дисліпопротеїнемій від факторів середовища (раціон, режим харчування), спадковості та супутніх захворювань.

3) Сучасні класифікації дисліпопротеїнемій (первинні та вторинні; за фенотипом ліпопротеїдів; з високим або низьким ризиком атеросклерозу), критерії гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, низького рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

4) Етіологія, патогенез первинних (спадкових, сімейних) і вторинних (при порушенні харчування, ожирінні, цукровому діабеті, хворобах нирок, гіпотиреозі, цирозі печінки, СНДі, під впливом лікарських препаратів) дисліпопротеїнемій.

5) Наслідки і ускладнення дисліпопротеїнемій. Принципи і цілі відновлення нормального ліпідного складу крові.

V. Розкриття основних теоретичних питань заняття:

I. Перед обговоренням особливостей процесу порушення метаболізму ліпідів, слід уточнити деякі поняття і термінологію.

Ліпіди – це хімічні сполуки, нерозчинні у воді, але розчинні у хлороформі або спирті. До ліпідів відносяться ненасичені і насичені жирні кислоти, моно-, ди-, триацилгліцероли, ХС, фосфоліпіди, гліколіпіди, стеріни і віск. За складом вони діляться на прості і складні, ліпіди і стероїди.

Жирні кислоти – найпростіші за будовою ліпіди, їх понад 200 різновидів, більше 20 з яких представлені у тканинах людини; поліненасичені жирні кислоти (лінолієва, ліноленова, арахідонова) відносяться до незамінних і умовно названі вітаміном F.

Триацилгліцероли (ТАГ)- це ефіри трьохатомного спирту гліцерину і жирних кислот.

Складні ліпіди – це фосфоліпіди (похідні фосфорної кислоти) і гліколіпідів (містять залишки сахаридів).

Стероїди – похідні циклопентанпергідрофенантрону: ХС і його ефіри, жовчні кислоти, стероїдні гормони – статеві, глюко- і мінералокортикоїди, активні метаболіти вітаміну D.

ХС відноситься до стероїдних спиртів. Він являється джерелом утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D; входять до складу клітинних мембран і являються важливими компонентами ЛП плазми крові.

Фосфоліпіди – це складні ефіри багатоатомних спиртів з вищими ЖК і фосфорною кислотою, до їхнього складу входять азотовмісні сполуки: холін, етаноламін, серін. Вони є компонентами мембран клітин і клітинних органел, регулюють їхню проникливість і активність мембранних АТФ, аденілатциклази і ін.

Функції ліпідів в організмі:

- пластична, тому як ліпіди являються основним компонентом біологічних мембран, забезпечують їхню проникливість і текучість; входять до складу глікокаліксу клітинної поверхні; беруть участь у міжклітинних взаємодіях; служать рецепторами бактеріальних токсинів, наприклад, холерного токсину; визначають групу крові (система АВ0); являються основним елементом сурфактанту (поверхнево-активної речовини) легень, якій є необхідним для розправлення альвеол;

- енергетична, оскільки у результаті окислення ЖК утворюється велика кількість енергії. Наприклад, при β -окисленні однієї молекули пальмітинової кислоти (із 16 С-атомів) утворюється 131 молекула АТФ (при розщепленні однієї молекули глюкози у гліколізі - лише 2 молекули АТФ, а у циклі трикарбонових кислот і пентозофосфатному шунті – відповідно 38 і 36 молекул АТФ);

- регуляторна - як нейромедіатори беруть участь у передачі нервових імпульсів (ацетилхолін), являються джерелом синтезу гормонів, жиророзчинних вітамінів, біологічно активних речовин (ейкозаноїдів), фосфоліпіди регулюють активність іонних насосів мембрани;

- захисна, механічна - термоізоляція організму, захист внутрішніх органів від механічних впливів.

Жировий обмін включає наступні етапи:

- перетравлення ліпідів у кишечнику і всмоктування у кров;
- транспорт ліпідів і перехід їх з крові у тканини і навпаки;
- депонування жирів;
- проміжний обмін ліпідів.

Патологія обміну ліпідів пов'язана з порушенням їх розщеплення, всмоктування, транспорту, утилізації, депонування і метаболізму.

Для нормального перетравлення і всмоктування ліпідів у кишечнику визначальне значення має взаємодія таких факторів, як:

- 1) вироблення підшлунковою залозою лі політичного ферменту ліпази;
- 2) потрапляння з жовчю жовчних кислот, які емульгують жири і продукти їхнього розпаду, активують панкреатичну ліпазу і беруть участь у всмоктуванні жирних кислот (всмоктується комплекс жирних і жовчних кислот);
- 3) захват продуктів перетравлення ліпідів клітинами слизової оболонки тонкого кишечника;
- 4) перетворення у стінки кишечника продуктів гідролізу ліпідів, що всмоктуються у часточки (хіломікрони) для подальшого транспорту їх у лімфатичні судини і далі у кровоток.

За порушення будь-якого з цих процесів розвивається **стеаторея** – надлишковий вміст жиру у випорожненнях.

Причинами порушення перетравлення і всмоктування ліпідів являються:

1. Дефіцит або низька активність панкреатичної ліпази (ураження підшлункової залози), що приводить до порушення розщеплення жирів.

2. Недостатнє потрапляння жовчних кислот у кишечник (при гепатитах, цирозах, холециститах, обтураційній жовтяниці і ін.), викликає порушення емульгації і розщеплення жиру, а також переносу продуктів його гідролізу до поверхні епітелію кишечника, що всмоктує.

3. Дефіцит гормонів шлунково-кишкового тракту (холецистокінін, гастрин і ін.), що регулюють скорочення стінок жовчного міхура, процеси емульгації і розщеплення жирів, їхній транспорт через стінку кишечника.

4. Ураження епітелію тонкого кишечника різною отрутою (флоридзин, моноіодуксуна кислота) і інфекційними агентами, які інактивують ферментні системи ресинтезу тріацилгліцеролів епітелію тонкого кишечника, а також процеси фосфорилування і дефосфорилування у стінки кишечника.

5. Авітаміноз А, В, С (оскільки ці вітаміни являються коферментами відповідних біохімічних реакцій).

6. Надлишкове споживання з їжею солей Ca^{++} і Mg^{++} , що приводе до утворення нерозчинних у воді солей ЖК (мила).

7. Дефіцит холіну у їжі або недостатнє його утворення з метіоніну при мало білковому харчуванні гальмує реабсорбцію ліпідів.

8. Зміни діяльності нервової і ендокринної систем: перерізка блукаючого нерву послаблює всмоктування жирів з кишечника, аналогічно діє і наркоз; адренкортикотропний гормон (АКТГ) і тироксин посилюють всмоктування жиру. За нестачі гормонів кори наднирників або надлишку адреналіну всмоктування жиру гальмується.

9. Посилена перистальтика кишечника і діарея перешкоджають реабсорбції більшої частини жиру.

10. Порушення метаболізму ліпідів в ентероцитах з утворенням аномальних білково-ліпідних комплексів погіршує всмоктування жиру в викликає утворення жирових скупчень у стінки тонкого кишечника і у дрібних лімфатичних протоках, що блокує відтік лімфи.

Дефіцит ліпідів в організмі може бути пов'язаний не тільки з порушенням їх всмоктування у кишечнику, алей й з посиленням їх виведення. Організм

може втрачати ліпіди з сечею (ліпідурія), що спостерігається при ліпоїдному нефрозі. Можлива втрата ліпідів сальними залозами (екзема, вугровий висип) і вихід ліпідів з депо при травматизації великих ділянок жирової тканини і кісткового мозку.

Наслідками нестачі ліпідів являються:

- 1) розвиток гіповітамінозів (жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К);
- 2) виникнення дефіциту незамінних поліненасичених жирних кислот з наступним порушенням синтезу біологічно активних речовин (лейкотрієни, простагландини і ін.). Це, зазвичай, супроводжується випадінням волосся, запальним ураженням шкіри, виникненням некротичних осередків і екзематозних явищ, ураженням нирок, втратою здатності до розмноження;
- 3) розвиток виснаження.

Синтез і руйнування ліпідів відбувається практично у всіх тканинах організму. Деякі тканини виконують спеціалізовані функції. Наприклад, поглинання екзогенних ліпідів відбувається у стінках тонкого кишечника; накопичення - у жировій тканині, виведення продуктів розпаду ліпідів - у кишечнику, нирках, легенях. Центральне місце у ліпідному обміні посідає печінка, де перехрещуються шляхи метаболізму ліпідів, вуглеводів і білків. Тут синтезується основна маса білків транспорту ліпідів і продукти деградації ліпідів, які потребують виведення з організму. Кінцеві продукти розпаду ліпідів виводяться з організму у формі солей жовчних кислот, нейтральних стероїдів і кетонових тіл.

Неполярні ліпідні молекули, що всмокталися, циркулюють у крові і лімфі у комплексі з полярними сполуками (білками). Існує широкий спектр ліпопротеїнових часточок, що відрізняються за розмірами, щільністю і складом. Ліпопротеїни – це сферичні часточки, що складаються з гідрофобної серцевини і гідрофільної оболонки (у центрі - неполярні ліпіди: ТГ і ефіри ХС; оболонка побудована з полярних ліпідів - холестерину і фосфоліпідів, причому їхні заряджені кінці повернені назовні, а також у складі оболонки - білки, які нековалентно зв'язані з ФЛ і ХС, апопротеїни).

Апопротеїни підтримують структуру часточок, забезпечують їхню взаємодію з рецепторами і служать «візитною карткою» ЛП, оскільки рецептори для ЛП на різних клітинах розпізнають тільки певні апопротеїни. ЛП підрозділяють на класи у залежності від їхньої щільності і рухомості при електрофорезі. Щільність ліпопротеїнової частини визначається відношенням апопротеїни/ліпіди: чим більше це відношення, тим вище щільність.

II. Виділяють 4 основні групи ліпопротеїнів (ЛП):

1. Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ, або α -ЛП).

До складу ЛПВЩ входять 40-55% білка (відсоток загальної маси частини), 27-30% ФЛ, 3-8% ТГ, 2-3% вільного ХС, 14-20% ефірів ХС. Оболонка містить апопротеїни А, СР, Е. Вони синтезуються перенхимою печінки, у стінці тонкого кишечника і завжди присутні у крові здорових людей. Виконують транспортну функцію, переводячи надлишок ХС з поверхні судин у печінку і виводять надлишок з клітин ендотелію.

Високоспецифічні рецептори ЛПВЩ знайдені на гладеньком'язових клітинах і фібробластах. Кількість цих рецепторів зростає за підвищення концентрації ХС у клітині. Зв'язування ЛПВЩ з рецепторами викликає викид ХС з клітин. Спочатку ХС вбудовується у оболонку ЛПВЩ, але потім зі дії лецитин-холестеролацетилтрансферази (ЛХАТ) він естерифікується і переміщується усередину до серцевини ЛПВЩ. У печінці ЛПВЩ зв'язуються з рецепторами і руйнуються. Таким чином, ЛПВЩ - це антиатерогенні ЛП.

2. Ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ, або пре- β -ЛП) представляють досить неоднорідний клас частин з різним вмістом компонентів: 8-12% - білок, 10-12% - вільний ХС, 18-20% - ФЛ, 3-6% - ефіри холестерину, біля 50% - ТАГ. Вони утворюються в основному у гепатоцитах, у меншій кількості - у слизовій кишечника), являються головною транспортною формою ендогенних ТАГ. У їхньому складі апопротеїни С, Е і В100. у плазмі крові відбувається трансформація ЛПДНЩ у β -ЛП (за участі ферментів - ліпопротеїнової ліпази і ЛХАТ крові). У ході їх катаболізму

розміри частить зменшуються, змінюється їхній склад (втрачаються ТАГ і зростає відносний відсоток ХС).

3. Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНП, або β -ЛП) мають наступний склад: 24-31% - вільний ХС, 16-28% - ЕХС, 7-11% - ТГ, біля 30% - ФЛ, 20-25% - білок. Вони утворюються у плазмі з ЛПОНЩ і являються самою атерогенною фракцією ЛП у людини. ЛПНЩ містять тільки один **апопротеїн В100**.

Біля 70% ЛПНЩ видаляється з крові гепатоцитами за допомогою високо специфічних рецепторів. Решта ЛПНЩ захоплюється клітинами ретикулоендотеліальної системи за допомогою специфічних нейтралізуючих рецепторів. Синтез високоспецифічних рецепторів у печінці пригнічується при підвищенні концентрації β -ЛП. Навпаки, кількість нейтралізуючих рецепторів на клітинах ретикулоендотеліальної системи не залежить від рівня ЛПНЩ. Порушення захвату ЛПНЩ у печінці (внаслідок дефекту апопротеїну В100 або дефекту високоспецифічних рецепторів) приводе до накопичення ЛПНЩ у інших тканинах і органах. Їхній атерогенний ефект опосередкований саме нейтралізуючими рецепторами. Вважається, що ЛПНЩ стають атерогенними тільки після певних перетворень, наприклад, при перекісному окисненні модифікованих ЛПНЩ. Окисленні ЛПНЩ захоплюються макрофагами, які після цього перетворюються у ксантомні клітини, нагромаджені ефірами ХС. Нейтралізуючі рецептори знайдені і у гладеньком'язових клітинах артерій.

4. Хіломікрони – найкрупніші ліпопротеїнові часточки, що потрапляють у кров з лімфи і представляють собою транспортну форму харчових жирів (екзогенних ТАГ). У їхньому складі знаходяться: 3-8% ФЛ, 2-4% ефірів ХС, біля 2% вільного ХС, 1-2% білка і 86-94% ТАГ. В оболонці містяться **апопротеїни В48, А, С, Е**. Хіломікрони утворюються у стінці кишечника у процесі всмоктування екзогенних ТАГ і ХС, потрапляють у лімфатичні судини і через грудний лімфатичний проток потрапляють у велике коло кровообігу.

У крові хіломікрони обмінюються з ЛПВЩ апопротеїнами: віддають частину апопротеїнів А, отримують С і Е. У кровоносних капілярах жирової тканини, міокарду, скелетних м'язів і молочних залоз хіломікрони розщеплюються ліпопротеїновою ліпазою, яка розташована на поверхні ендотелію і втрачають значну кількість ТАГ (утворюються вільні ЖК (ВЖК) і гліцерин). При цьому вивільняється залишковий компонент хіломікрону (серцевина), що містить велику кількість ефірів ХС. Самі хіломікрони не мають атерогенних властивостей, але залишкові компоненти хіломікронів, очевидно, атерогенні.

Для тканини легень метаболізм хіломікронів є особливо важливим, оскільки ключову роль у забезпеченні високої активності альвеолярних макрофагів і необхідні для синтезу ФЛ сурфактанту і попередження ателектазу. У зв'язку з цим при захворюваннях легень позитивного ефекту надає жирова дієта. Слід зазначити, що плазма крові здорових людей натщесерце (через 12-14 годин після прийому їжі) не містить хіломікронів. У крові, взятої натщесерце, присутні тільки ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ, тоді як інші ЛП (хіломікрони, залишкові компоненти хіломікронів, а також ЛП проміжної щільності) виявляються тільки після їжі або за порушень обміну ліпідів.

Ш. При ряді захворювань спектр ЛП сироватки змінюється і виникають гіпер-, гіпо-, аліпопротеїнемії. При цьому відмічається зростання або, навпаки, зниження вмісту аж до повної відсутності одного або декількох класів ЛП у крові, а також поява їхніх певних форм (ДЛП). Гіпер- і дисліпопротеїнемії - один з головних факторів ризику багатьох захворювань, і у першу чергу - атеросклерозу. Їхні клінічні прояви і важкість залежать від раціону і режиму харчування, від супутніх хвороб. ДЛП виникають або посилюються при ожирінні, цукровому діабеті, гіпотиреозі, хворобах нирок і печінки, їхній перебіг і прогноз залежать від важкості основного захворювання.

Розрізняють 5 типів гіперліпопротеїнемій:

I. Гіперхіломікронемія – характеризується високим вмістом хіломікронів у плазмі натщесерце. Проявляється ксантоматозом – відкладанням ХС і його ефірів у куперівських клітинах печінки, гістіоцитах, підшкірній клітковині і сухожиллях з наступним розростанням сполучної тканини у вигляді бляшок і вузлів жовтуватого кольору. У хворих розвивається гепатоспленомегалія, виявляються тромбоз і мікронекрози підшлункової залози з наступним формуванням хронічного панкреатиту, абдомінальної кольки після прийому жирної їжі. На шкірі виявляються ксантоми у вигляді жовтуватих папул. Захворювання може бути викликане спадковим аутосомно-рецесивним дефектом ліпопротеїнової ліпази або аутоімунними захворюваннями сполучної тканини (при системному червоному вовчаку утворюються антитіла проти глікозаміногліканів, що порушує процес гепаринової активації ліпопротеїнової ліпази).

II. Гіпер- β -ліпопротеїнемія ділиться на 2 типи:

IIa – зростання вмісту у крові β -ЛП за нормального рфвня пре- β -ЛП;

IIб – зростання вмісту β -ЛП і пре- β -ЛП.

Для захворювання є характерним виражений ксантоматоз повік, шкіри, рогівки, розвиток ішемічної хвороби серця з інфарктом міокарда у дуже ранньому віці, атеросклеротичні ураження судин у дітей. Передбачається, що в основі захворювання лежить аутосомно-домінантний дефект рецепторів ЛПДНЩ і ЛПНЩ (IIб) або зміни активності ліпопротеїнової ліпази плазми крові (IIa).

III. «Флотуюча» гіперліпопротеїнемія, або дис- β -ліпопротеїнемія

В основі захворювання лежить спадково зумовлене порушення синтезу апопротеїну E (білок, що входить до складу хіломікронів і ЛПДНЩ). Захворювання характеризується появою у сироватці крові **флотуючих β -ЛП**, які називаються **проміжними (ліпопротеїни проміжної щільності - ЛППЩ)**. Вони збагачені ХС, а вміст ТГ у них може бути зниженим. Утворюються ці часточки за порушення катаболізму ЛПДНЩ і хіломікронів. Зустрічаються також набуті форми захворювання при гіпотиреозі, деяких

аутоімунних гаммапатіях. Цей вид гіперліпопротеїнемії супроводжується ранніми атеросклеротичними проявами (після 20 років), розвитком ішемічної хвороби серця, ішемічною енцефалопатією аж до інсультів, ксантоматозом, ожирінням.

IV. Гіпер-пре- β -ліпопротеїнемія.

Захворювання може бути спадково зумовленим (аутосомно-домінантне) або набути (при алкоголізмі, гострому гепатиті, акромегалії, діабеті і ін.). Патогенез до кінця не з'ясований. Для цього типу ГЛП характерно наростання рівня ТГ і ЛПДНЩ у крові. Вміст ЛПНЩ і ЛПВЩ варіює від нормального до значно низького. У хворих розвивається ожиріння і ЦД 2 типу, з'являються ксантоми, можливі атеросклеротичні ураження судин нижніх кінцівок, ліпідом сітківки і погіршення зору, прояви ішемічної хвороби серця.

VI. Гипер-пре- β -липопротеинемия и хиломикронемия

При цьому захворюванні у крові зростає вміст хиломікронів і ЛПДНЩ і знижується рівень ЛПНЩ і ЛПВЩ. У хворих відмічаються гепато- і сплено-мегалія, ожиріння, зниження толерантності до глюкози (при цукровому діабеті 2 типу), ураження міокарду. Після вживання жирної їжі можуть спостерігатися раптові напади абдомінальної кольки, ксантоматоз і атеросклероз слабо виражені. У патогенезі первинного захворювання головну роль грає спадково зумовлена відсутність кофактору ліпопротеїнліпази - апопротеїну СII (аутосомно-рецесивне успадкування), у результаті два основних субстрати дії цього ферменту накопичуються у крові. Фенокопія хвороби розвивається при алкоголізмі, глікогенозі Гірке і деяких інших захворюваннях печінки.

Гіпо-(а)-ліпопротеїнемії відносяться до групи відносно рідких аномалій спектру ЛП:

1. А- β -липопротеинемия

В основі захворювання лежить аутосомно-домінантний дефект синтезу апопротеїну В, що приводить до аномалії будови хиломікронів, зниженню

вмісту або повної відсутності у плазмі ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Клінічні прояви пов'язані з порушенням всмоктування у кишечнику жирів і вуглеводів, гемолітичною анемією, дегенерацією бокового і заднього канатиків спинного мозку, пігментною ретинопатією. Порушення всмоктування жирів проявляється одразу після народження поганим апетитом, нудотою, блювотою, рясними випорожненнями, стеатореєю, розвитком гіпотрофії. Приблизно у третини хворих розвивається розумова відсталість. З віком посилюються неврологічні розлади, з'являються скелетні деформації, серцеві аритмії, погіршується зір. У патогенезі захворювання вирішальне значення має зниження вмісту ХС у клітинних мембранах і втрата жиророзчинних вітамінів, особливо вітаміну Е, що веде до втрати антиоксидантного захисту мембрани.

2. Танжерська (або тенжирська) хвороба

В основі захворювання лежить аутосомно-рецесивне порушення синтезу апопротеїну А, що, у свою чергу, порушує продукцію ЛПВЩ. У хворих порушений транспорт ефірів ХС, у результаті ефіри захоплюються макрофагами і відкладаються у клітинах ретикулоендотеліальної системи селезінки, печінки, лімфоїдних органів. Виявляються лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, неврологічні порушення – слабкість, парестезії, зниження сухожильних рефлексів. Одним з яскравих ознак захворювання являється помаранчево-жовтий колір і збільшення мигдаликів.

Існують і інші форми гіполіпопротеїнемій: церебросухожильний ксантоматоз (спадковий дефект синтезу жовчних кислот з ХС), хвороба Вальмана (аутосомно-рецесивний дефіцит холінестерази), гіпо-аліпопротеїнемія (генетично детерміноване порушення продукції апопротеїну А і С) і ін. Більшість з них пов'язані зі спадковою патологією синтезу білкової частини ЛП або з порушенням метаболізму ХС.

Аліментарна гіперліпемія – тимчасове зростання рівня хіломікронів у крові, що викликане вживанням жирної їжі або проведенням проби ліпідним навантаженням. Цей стан легко усувається за допомогою

зростаючою функціональною активністю гепатоцитів, які утилізують хіломікрони. Можливе також посилення депонування ліпідів у жировій тканині.

Транспортна гіперліпемія зумовлена або посиленою мобілізацією з депо у вигляді етерифікованих ЖК (ЕЖК) при голодуванні, стресі, цукровому діабеті 1 типу, або порушенням метаболізму циркулюючих у крові ЛП при різних формах сімейної гіпертригліцеролемії. Посиленню мобілізації ліпідів з жирової тканини, кісткового мозку сприяють соматотропний і кортикотропний гормони гіпофіза, а також глюкагон, тироксин і адреналін, які активують тканинну ліпазу через аденілатциклазну систему. З печінки ЛП (комплекс ліпідів з білками) потрапляють у кров. Мобілізація жиру з легень, що приводить до гіперліпемії, виникає також за тривалої гіпервентиляції легень, наприклад, у плавців і професійних співаків.

Ретенційна гіперліпемія (від лат. *retentio* - затримувати) розвивається у результаті затримки переходу нейтральних жирів з крові у тканини. Виникає при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, нефрозі, цукровому діабеті 2 типу, при механічній жовтяниці, надходженні великої кількості NaCl (інгібує ліпопротеїнову ліпазу крові). У патогенезі цього виду гіперліпемії велике значення мають наступні фактори:

1) зниження рівня гепарину, який активує фактор просвітлення (ліпопротеїнова ліпаза) - при нефрозі, механічній жовтяниці, атеросклерозі;

2) зниження вмісту альбумінів у крові (здійснюють транспорт НЕЖК у клітини різних органів) - при нефротичному синдромі, захворюваннях печінки і ін.;

3) присутність у сироватці інгібітору ліпопротеїнової ліпази - при нефротичному синдромі;

4) зниження активності ліпокаїну, який активує надходження у кров ліпопротеїнової ліпази, яка синтезується клітинами багатьох тканин (жирової, м'язової, серцевої, тканиною легень, селезінки) - при цукровому діабеті.

Порушення нейроендокринної регуляції жирового обміну

Маса тіла людини знаходиться під складним контролем нейрогуморальних впливів, що визначають харчову мотивацію і рівень основного обміну. Центри регуляції харчової поведінки і основного обміну знаходяться у супраоптичних ядрах гіпоталамуса і контролюються таламусом, лімбічною системою і корою. Центр голоду локалізований у контролатеральних, а центр насичення - у вентромедіальних ядрах підбугір'я (пов'язаний з центром голоду синапсами, які передають гальмівні імпульси). Нейрони центру голоду продукують нейропептид Y, який активує кортико-лімбічні структури мозку і стимулюють почуття голоду, спонукаючи до пошуку їжі. Емоційно-поведінкові аспекти прийому їжі регулюються відділами, які розташовані у кортикальній частині лімбічної системи (поясна звивина, гіпокамп, інфраорбітальна область) і у мигдалині, руйнування якої викликає байдужість до характеру запропонованої їжі.

Пригнічення центру голоду (при патології аж до анорексії) зумовлене дією лептину (гальмує синтез нейропептиду Y у центрі голоду і стимулює утворення у центрі насичення глюкагоноподібного пептиду (ГПП) I, який пригнічує апетит); соматостатину, нейротензину, кортико- і тиреоліберину, меланокортинів гіпофізу; серотоніну, вазопресину, окситоцину; холецистокініну (сигналом для його виробітки служить механічне розтягнення) і інших кишкових гормонів травної системи (глюкагон, секретин, вазоактивний інтестинальний пептид, гастрин, ентерогастрон); норадреналіну, кальцитоніну, інсуліну; TNF- α (фактор некрозу пухлин, або кахексин), що виділяється вісцеральними адіпоцитами у «насиченому» стані. Перераховані гормони і нейротрансміттери зв'язуються з рецепторами нейронів центра голоду, знижують утворення нейропептиду Y і пригнічують апетит.

Активація центра голоду і виникнення гіперрексії (булімії) може бути опосередковане нейропептидом Y (знижує симпатичний і підвищує парасимпатичний тонус, а також пригнічує статеву функцію), ендорфінами і

енкефалінами, соматоліберином, дофаміном, γ -аміномасляною кислотою (ГАМК), надлишком інсуліну.

Лептин - основний гормон, що контролює масу жирової тканини, знайдений у 1994 р.). Механізми дії лептину: посилення основного обміну, термогенезу і витрачання енергії, стимуляція симпатичного відділу ЦНС; підвищення печінкового глікогенолізу і захвату глюкози скелетними м'язами; активація ліполізу у білій жировій тканині; посилення окислення ЖК у мітохондріях гепатоцитів і скелетних м'язів, пригнічення активності статевих залоз і репродуктивної функції, підвищення продукції глюкокортикоїдів.

Лептин декретується в основному адіпоцитами білої жирової тканини. У нормі його вміст у крові чітко корелює із масою тіла. Рецептори до лептину знайдені практично у всіх клітинах, але оснований орган-мішень лептину - центральна нервова система. Діючи через специфічні рецептори гіпоталамуса, лептин знижує апетит (бере участь у розвитку кахексії, нервової анорексії і ін.) і зменшує запаси жиру у жирових депо. Лептин являється прозапальним гормоном, який сприяє переважанню клітинного імунітету, внаслідок посилення продукції цитокінів. Лептин вироблюється також остеобластами і гальмує утворення остеокластів. Ген ожиріння LEP (obese gene - ob) локалізований на хромосомі 7q31.3, ген рецептору лептина - на хромосомі 1. Рецептор лептину людини має гомологічну ділянку з рецепторами інтерлейкіна (IL)-6 і інших цитокінів. Гіпоталамічна система меланокортину і меланокортиновий рецептор MC-4R беруть участь у передачі ефектів лептину.

Взаємозв'язок між центральною нервовою системою і лептином

Посилення ліполізу має місце за активації симпатоадреналової системи (максимальний ефект через β_2 -адренорецептори, у бурому жирі адренергічні терміналі особливо широко утворюють синапси на самих адіпоцитах, що сприяє «залповому» ліполізу); дії глюкагону, катехоламінів (високі дози

стимулюють ліполіз через β^2 -адренорецептори на адіпоцитах, низька концентрація адреналіну діє через α_2 -рецептори і збільшує ліпогенез), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину, соматотропного гормону (СТГ), андрогенів, АКТГ (пряма дія на адипоцити), глюкокортикоїдів (у фізіологічних концентраціях підвищують використання ЖК в енергетичному обміні у всіх тканинах, крім печінки, TNF- α (знижує відповідь м'язової і жирової тканини на інсулін і гальмує ліпогенез).

Посилення ліпогенезу може бути зумовлене парасимпатичною імпульсацією (парасимпатична нервова система практично не іннервує жирову тканину, тому не надає значного ефекту на її метаболізм, проте вагусна імпульсація зменшує вивільнення норадреналіну з пресинаптичних закінчень, що може опосередковувати переважання ліпогенезу), дією інсуліну, глюкокортикоїдів (у високих дозах посилюють ліполіз у кінцівках, обличчі і тулубі; їхній ефект залежить від дії катехоламінів і відрізняється в адіпоцитах різної локалізації, оскільки набір адренорецепторів на жирових клітинах не однаковий і залежить від їхнього анатомічного розташування), АКТГ, пролактину і естрогенів (через гіперінсулінемію; крім того, пролактин стимулює синтез ФЛ і ТАГ у молочних залозах і інших тканинах.

Ожиріння – це надлишкове відкладення жиру у жировій тканині. Ожиріння значно підвищує ризик розвитку артеріальної гіпертонії, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, тому дуже важливим є слідкувати за масою тіла. Вважається, що людина страждає на ожиріння, якщо його маса перевищує нормальну більше за 20% і продовжує зростати надалі. У 1998 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала ожиріння хронічним захворюванням. За статистичними даними в економічно розвинутих країнах близько 30% дорослих і до 10% дітей мають ту чи іншу форму і ступінь ожиріння. В вікових групах після 50 років це захворювання зустрічається частіше. За останнє десятиріччя число таких хворих у світі зросло майже удвічі і за оцінкою спеціалістів у 2025 році їхня кількість складатиме 300 мільйонів чоловік. Ситуація тем більш складна, що з кожним

роком зростає кількість молодих людей, що страждають на ожиріння, знижується загальна тривалість життя населення земного шару у зв'язку з важкими захворюваннями, що супутні ожирінню.

У тучних людей старше за 50 років смертність зростає на 50% у порівнянні з особами, що не страждають на ожиріння. У жінок з ожирінням частіше зустрічається рак ендометрію, яєчників, шийки матки, жовчного міхура і молочної залози, у чоловіків – рак передміхурової залози і товстої кишки, зниження потенції.

Жирова тканина складає у нормі 15 - 20% від маси тіла у чоловіків, і 20 - 29% - у жінок, являючи собою метаболічно активне утворення. Адіпоцити секретують гемопоетини; виділяють цитокіни - TNF- α , IL-6, трансформуючий фактор росту (TGF) β і відповідні до них розчинні рецептори; синтезують біоактивні речовини - ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену; ряд ферментів (ліпопротеїнова ліпаза, індукована NO-синтаза, аполіпопротеїн E) і гормонів (лептин, резистин, адіпонектин, естрогени); виділяє ВЖК. Зростання маси жирової тканини, що спричиніє підвищення вмісту лептину у крові, причому його продукція у підшкірній жировій клітковині вище, ніж у вісцеральних жирових депо. Рівень лептину відображає не тільки кількість накопиченого жиру, але й порушення енергетичного обміну: при голодуванні його рівень значно знижується, при переїданні – зростає. Надлишок лептину викликає інсулінорезистентність скелетних м'язів і жирової тканини, пригнічує дію інсуліну на клітини печінки (інсулін активує адіпоцити, підвищуючи утворення лептину, у свою чергу, лептин, діє на власні рецептори, що локалізовані на поверхні β -клітин, гальмує секрецію інсуліну).

У жінок наявність достатньо вираженої жирової тканини є істотним для підтримання нормальної статевої функції. Менструації у дівчат, які не досягли критичної маси (біля 48 кг), не починаються, навіть якщо пубертатний період пройдено. При зниженні маси тіла 10 - 15% від норми навіть за збереження циклу овуляція не відбувається, можлива і повна

амеорея. Ці зміни зворотні, за нормалізації маси дітородна функція відновлюється. Вірогідно, неможливість дітонародження у жінок, які не мають достатніх жирових депо для успішного народження і вигодовування дитини, була розвинена у процесі природного відбору. У чоловіків при зниженні маси може знижуватися статеве ваблення, а якщо маса тіла є на 25% нижче за норму, вироблення сперми пригнічено. Слід відмітити, що сильно розвинена мускулатура (наприклад, у культуристів) діє на репродуктивні процеси так само, як і зниження ваги. Надлишок естрогенів у повних чоловіків приводе до зниження потенції, гінекомастії, гіпогонадизму зі зниженням рівня тестостерону.

Класифікація ожиріння

Ожиріння може виникати як самостійне захворювання, у цьому випадку йдеться про первинне ожиріння.

Вторинне ожиріння - це синдром, що виникає внаслідок гормональних або інших розладів в організмі.

Первинне ожиріння виникає за порушення гормонального зв'язку між жировою тканиною і гіпоталамусом. Це генетично опосередковане нейроендокринне захворювання із головною рисою – абсолютною або відносною лептиновою недостатністю. Біля 20% хворих мають абсолютну лептинову недостатність, проте дефіцит лептину не являється основною причиною розвитку ожиріння. Більше 80% пацієнтів з первинним ожирінням мають виражену гіперлептінемію, що свідчить про резистентність до гормону. Відомі наступні механізми резистентності:

- порушення транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр (введення гормону навіть у великих дозах на надає ефекту);
- порушення переносу гормону транспортними білками;
- мутації рецептора лептина (незважаючи на продукцію лептину, центр голоду продовжує секрецію нейропептида Y);
- мутації генів, що кодують рецептори до меланокортину (4% всіх хворих з ожирінням). Слід зазначити, що на фоні введення лептину у ссавців

знижується тільки маси жирової тканини, тоді як при голодуванні знижується також маса інших тканин. Генетично опосередкований дефіцит лептину проявляється раннім ожирінням, зниженим обміном речовин, гіпогонадотропним гіпогонадизмом, гіперінсулінемією, порушенням гіпоталамо-гіталярних і тиреоїдних взаємодій і порушенням кількості і функції Т-лімфоцитів, що підвищує чутливість хворих до інфекцій. Відомі 5 окремих мутацій у гені лептину, які викликають розвиток первинного ожиріння. Діти з дефектом рецептора лептину швидко набирають надлишкову масу протягом перших місяців життя, відрізняються гіперфагією, агресивною поведінкою під час прийому їжі. Іноді дефект рецептора має більш виразні прояви (гіпотиреоз), ніж відсутність ліганду.

Меланокортини (адренотропний і меланоцитостимулюючий гормони), а також їхні фрагменти) утворюються у гіпофізі з проопіомеланокортину. Лептин стимулює експресію гена проопіомеланокортину, проопіомеланокортин, який утворюється, розщеплюється до субстрату, що діє як супресор харчової поведінки, можливо через MC4R. При зниженні гіпоталамічного меланокортинергетичного сигналу через рецептори MC4R спостерігається гіперфагія і збільшення маси тіла.

Вторинне ожиріння - синдром, що виникає за порушення співвідношення між процесами ліполізу і ліпогенезу, носить симптоматичний характер і викликається різними розладами (ендокринопатії, пухлини мозку, порушення мозкового кровообігу і ін.).

За ступенем зростання маси тіла розрізняють ожиріння I ступеню (маса тіла зростає на 30%); II ступеню (на 30-50%); III ступеню (більше, ніж на 50%).

Одним з найбільш поширених показників для оцінки ступеню ожиріння являється індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується наступною формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса (кг)} / [\text{Ріст (м)}]^2.$$

Хворі з ІМТ 30 кг/м² і більше, а також пацієнти з ІМТ 27 кг/м² або більше, ожиріння яких пов'язано з такими факторами ризику, як діабет 2 типу або ДЛП, підлягають обов'язковому лікуванню.

Найбільш простим методом визначення схильності до ожиріння являється вимірювання окружності талії. В ідеалі окружність талії не повинна перевищувати 94 см у чоловіків і 80 см у жінок. Якщо окружність талії у чоловіків сягає 102 см, а у жінок - 88 см, виникає серйозна загроза зростання ризику захворювання.

За особливостями морфології жирової тканини виділяють гіпертрофічне і гіперпластичне ожиріння.

Гіпертрофічне ожиріння пов'язане зі зростанням розмірів адипоцитів (це лабільний фактор, що залежить від харчування), частіше зустрічається у зрілому віці. При цьому виді ожиріння маса тіла може зростати у 3-3,3 рази.

Гіперпластичне ожиріння супроводжується зростанням кількості адипоцитів. Починається, як правило, у дитячому віці, тому що диференціювання фібробластичних клітин-попередників у нові адипоцити у дорослому організмі явище досить рідке (це відбувається у період внутрішньоутробного розвитку і у грудному віці). У розвитку гіперпластичного ожиріння неабиякого значення має спадковість, що визначає проліферативні можливості цих клітин. Надлишок маси тіла при гіперпластичному ожирінні може сягати гігантських величин (до 1000%). Слід зазначити, що у підлітковому і перед клімактеричному періоди зростає проліферативна активність преадипоцитів. Крім того, їх ділення індукують надмірна калорійність їжі, ЦД або переїдання у вагітних. У цих випадках гіперпластичне ожиріння розвивається у дорослих.

Жир може локалізуватися у підшкірній жировій клітковині (підшкірний жир) і навколо внутрішніх органів (вісцеральний жир), разом підшкірно-жирова клітковина в області живота і вісцеральний жир черевної порожнини складають абдомінальний жир. Різна локалізація жирових відкладень при різних формах первинного і вторинного ожиріння залежить від впливів

чоловічих і жіночих статевих гормонів на їхній розподіл і катехоламінових рецепторів у різних частинах жирової тканини. Жирова тканина, що локалізована у різних частинах тіла, відрізняється за своєю гормональною функцією. У людей, схильних до первинного ожиріння, зменшена експресія β -адренорецепторів на адипоцитах.

Залежно від характеру розподілу жирової тканини розрізняють:

- андроїдний (яблучний) тип ожиріння, коли надлишкові відкладання жиру розташовуються на животі і верхній частині тулубу (найбільш є характерним для чоловіків);
- гіноїдний (грушовидний) тип ожиріння, коли надлишкові відкладення жиру розташовані на стегнах, сідницях і у нижній частині тулуба (найбільш є характерним для жінок);
- змішаний тип ожиріння комбінує ознаки андроїдного і гіноїдного типів.

Гіноїдне ожиріння частіше носить гіперпластичний характер, тому воно більш резистентне до дієтотерапії. Проте більш патогенним вважається андроїдне, а більш сприятливим – гіноїдне і змішане.

Відкладення жирової клітковини в абдомінальній області (яблучний або верхній тип ожиріння) більше пов'язаний з захворюваністю і смертністю, ніж гіноїдний або нижній тип ожиріння, і навіть більше, ніж ступінь ожиріння. Велика кількість абдомінального жиру сприяє розвитку дисліпідемії, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, у жінок – виникненню пухлин. Ця залежність не пов'язана з загальним вмістом жиру в організмі. При однаковому ІМТ абдомінальне ожиріння має більш високий ризик розвитку супутніх захворювань, ніж ожиріння за нижнім типом, що збільшує смертність у людей.

За етіологією ожиріння класифікують на екзогенно-конституційне, гіпоталамічне, гормональне (ендокринне).

Екзогенно-конституційне ожиріння (часто, але не завжди відноситься до первинної форми ожиріння). Порушення харчової поведінки (наприклад,

синдром нічної їжі, підвищене вживання їжі у відповідь на стрес) приводе до відкладання надлишку жиру в організмі відповідно до формули:

Відкладання жиру = Надходження енергії – Витрата енергії

Тривале підвищення активності «харчового центру» веде до підвищення апетиту (гіперфагії) і ожиріння. Звичка переїдати може бути набута у дитинстві. Встановлено, що надмірне годування дитини першого року життя сприяє розвитку гіперпластичного ожиріння, яке характеризується зростанням об'єму жирових клітин.

Гіпоталамічне ожиріння являється наслідком ураження області гіпоталамуса. Причиною можуть бути перенесені травми головного мозку, стійка внутрішньочерепна гіпертензія, пухлини мозку, менінгіт, а також вроджені дегенеративні зміни гіпоталамічної області (наприклад, синдром Фреліха).

Гормональне ожиріння. Пов'язане з гіпо- і з гіперфункцією залоз внутрішньої секреції і розвивається при гіпотиреозі, гіпофункції статевих залоз, а також при гіперінсулінізмі і гіперкортицизмі. У крові таких хворих підвищується вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ, НЕЖК. При гормональному ожирінні рано розвивається гіпертріацилгліцеролемія і декілька пізніше - гіперхолестеринемія. порушенню обміну ліпідів сприяють зміни вуглеводного обміну: розвивається гіперглікемія, яка стимулює секрецію інсуліну і його попередників. У свою чергу, секрецію проінсуліну і інсуліну, стимулюють синтез НЕЖК, ЛПДНЩ, ЛПНЩ. Посилений викид глюкокортикоїдів, які стимулюють глюконеогенез, а також підвищують рівень інсуліну у крові.

За патогенезом розрізняють аліментарне, метаболічне і енергетичне ожиріння.

Аліментарне ожиріння – розвивається при надмірному вживанні їжі, що може бути зумовлене:

а) порушенням діяльності гіпоталамічного харчового центру (абсолютна або відносна лептинова недостатність, тривале збудження вентролатеральних

ядер у результаті травм, крововиливів, запалення у діенцефальній області (за етіологією – це екзогенно-конституційне або гіпоталамічне ожиріння);

б) афферентною імпульсацією при частому збудженні смакових рецепторів;

в) переходом від активного до малорухомого образу життя. При цьому у деяких випадках зберігається високий рівень збудливості харчового центру (характерний для осіб фізичної праці або спортсменів), що веде до систематичного переїдання;

г) надмірним розтягненням стінок шлунка при його переповненні. Це знижує чутливість нервових закінчень слизової оболонки, і гальмівні імпульси передаються у харчовий центр тільки за дуже великого скупчення їжі у шлунку. У результаті переїдання стає постійним і виникає ожиріння;

д) похилим віком, що пояснюється невідповідністю між попереднім рівнем збудливості центру голоду і зменшеними енергозатратами (після 25 років основний обмін знижується кожні наступні 10 років приблизно на 7,5%). Цікаво зазначити, що у глибокій старості часто розвивається схуднення, оскільки пригнічується активність харчового центру і знижується перехід вуглеводів у жири.

Метаболічне ожиріння зумовлене підвищеним синтезом жиру з вуглеводів. У звичайних умовах до 30% глюкози, що потрапляє в організм, за дії інсуліну перетворюється у жир. При гіперфункції інсулярного апарату цей відсоток зростає. Аналогічна зміна метаболізму розвивається при підвищеній продукції пролактину (гормону передньої долі гіпофіза), глюкокортикоїдів (за етіологією це гормональне ожиріння).

Енергетичне ожиріння зумовлене недостатнім використанням жирів у якості джерела енергії. Розвивається при гіподинамії у поєднанні з добрим апетитом, при зниженні тонусу симпатичної нервової системи і недостатньої продукції жиромобілізуючих гормонів (СТГ, тиреоїдні гормони, катехоламіни), оскільки затримується вихід жиру з депо і використання його

у якості енергетичного субстрату (за етіологією відповідають екзогенно-конституційному або гормональному ожирінню).

Наслідки ожиріння

При ожирінні поступово змінюється білковий обмін, який характеризується зниженням рівня загального білку крові переважно за рахунок зменшення концентрації альбумінів, зростанням вмісту фібриногену, продуктів деградації фібрину, зниженням рівня гепарину. Наслідком цього являється порушення транспорту НЕЖК і інших ліпідів, зниження фібринолітичної активності і підвищення тромбогенних властивостей крові, виникнення тромбоемболічних ускладнень. Ці зміни являються факторами ризику атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, гіпертонічної хвороби. Виникають порушення функцій ЦНС: відмічається стомлюваність, сонливість, погіршення пам'яті, розвивається передчасне старіння, виникають зміни у внутрішніх органах.

За первинного ожиріння багато з розладів метаболізму після нормалізації маси тіла корегуються (зменшується або зовсім проходить інсулінорезистентність, гіпер- і дисліпопротеїнемія). Тим не менш, у хворого на ЦД зберігається лептинова недостатність, підвищена активність ліпопротеїнової ліпази жирової тканини, знижена реакція центрів насичення на серотонін, а адипоцитів - на β -адреноміметики, порушена рецепція інсуліну в гіпоталамусі, а при гіперпластичному і змішаному ожирінні збільшена кількість адипоцитів і т. д.

За швидкої нормалізації маси тіла знижується продукція тиреотропіну, погіршується голодова адаптація. За подальшого зниження маси тіла ще більше знижується основний обмін. Відмічається тенденція до лейкопенії, брадикардії і гіпотонії, знижується імунітет. У жінок можливе порушення оваріально-менструального циклу, яке пов'язане зі зниженням естроген продукуючої функції адипоцитів. Багато з пацієнтів, які схудли, відчувають дисфорію, відмічаються obsesivні неврози через зниження продукції

опіатних пептидів. Деякі психосоматичні особливості схуднувших пацієнтів з первинним ожирінням нагадують такі при психогенній анорексії.

При голодуванні на дієтах відмічається нестача виділення серотоніну, норадреналіну, β -ендорфіну і інших біологічно активних речовин у кров. Зниження рівня серотоніну суб'єктивно сприймається організмом людини як стан депресії, зменшення концентрації норадреналіну – занепад сил, β -ендорфіну – незадоволення і дискомфорту. Навпаки, виділення норадреналіну після їжі викликає почуття припливу сили, енергії, зростає рівень основного обміну. У людей з порушенням центральної серотонінергічної системи особливо сильні негативні реакції на голод, що виражаються у зниженні продукції серотоніну. Навіть за незначного голодування у них розвивається виражена депресія.

Адекватне лікування хворого на ожиріння можливе лише під наглядом лікаря і не повинно бути тільки симптоматичним, тобто зводитися до дієтотерапії і лікувальної гімнастиці. Після відкриття лептину великі надії пов'язували з його застосуванням для лікування лепти нової недостатності пр. первинному ожирінні.

За порушення розщеплення і виведення жирів з клітини (гепатоциту) говорять про її жирову інфільтрацію. Поєднання інфільтрації з порушенням цитоплазматичної структури клітини і її білкових компонентів називається жировою дистрофією. Причинами жирової інфільтрації печінки являються: ЦД; ожиріння; ГЛП, алкоголізм; отруєння фосфором, миш'яком, хлороформом і іншою отрутою гепатотропної дії; голодування, гіповітамінози; інфекції і інтоксикації; тривала стресорна дія; нестача у їжі холіну, метіоніну і інших ліпотропних факторів, зниження синтезу ліпокаїну у дрібних протоках підшлункової залози; вагітність; спадкові дефекти окислення ЖК.

Патогенез ожиріння печінки пов'язаний з надлишковим потраплянням ліпідів у гепатоцити і зниженням їхньої утилізації у результаті гальмування окислення вільних жирних кислот, порушення утворення ЛПДНЩ і їхньої

секреції у кров. Наприклад, гепатотропні отрути пригнічують окислення ВЖК у мітохондріях печінки, порушують утворення ЛПДНЩ, утворюють активні кисневі радикали, що пошкоджують гепатоцити.

Ожиріння печінки може закінчуватися загибеллю гепатоцитів і формуванням фіброзу і цирозу органа. У той самий час варто знати, що цей процес обернений і у деяких випадках він може перебігати без симптомів. Проте частіше при ожиріння печінки виявляються патологічні печінкові проби, гіперкетонемія і ацидоз (у крові виявляється ацетон, ацетоуксусна і β -оксималяна кислоти), з'являються ознаки печінково-клітинної недостатності і енцефалопатії.

Холестерин – похідне циклопентану і гідратованого фенантрону. Його назва походить від грецьких слів «жовч» і «твердий», оскільки він уперше був описаний у XVIII сторіччі як компонент жовчних каменів.

Загальний вміст ХС в організмі людини складає від от 100 до 300 г, при цьому переважає вільний ХС (його майже у 3 рази більше, ніж ефірів ХС). ХС потрапляє в організм з їжею (яєчний жовток, печінка, м'ясо, вершкове масло, сметана і вершки). Існує також ендогенний синтез ХС у печінці з ацетил-КоА. Крім того, печінка – це єдиний орган, де утворюються ефіри ХС, тому зниження рівня ЕХС є одним з показників недостатності функції печінки. Добове коливання ХС варіює від 0,2 до 0,5 г, у самому організмі утворюється біля 1 г на день. Роль ХС в організмі величезна, він являється компонентом клітинних мембран, впливає на їхні рідкі властивості і проникливість, діє на активність мембранних ферментів, може стимулювати проліферацію здатних до ділення клітин (за його надлишку у мембрані). Холестерин являється попередником жовчних кислот і стероїдних гормонів: статевих, глюкокортикоїдів, мінералкортикоїдів, а також вітаміну D. Виведення ХС з організму здійснюється декількома шляхами – біля 0,5 г ХС на добу перетворюється у жовчні кислоти і видаляється з жовчу через кишечник, приблизно така ж його кількість втрачається на добу з фекаліями (копростерин); біля 0,1 г ХС виділяють сальні залози.

У плазмі крові здорової людини міститься 5,2-6,2 ммоль/л ХС. Патогенними для організму являються як надлишок, так і нестача ХС.

До виникнення гіперхолестеринемії можуть привести:

- 1) збудження симпатичної нервової системи (стрес), що сприяє посиленій мобілізації жиру з депо і синтезу ендogenous ХС;
- 2) порушення ресинтезу жирних кислот з ацетил-КоА (при цукровому діабеті);
- 3) порушення виведення ХС з організму при пригнічення перистальтики кишечника, дискінезії жовчних шляхів, при механічній жовтяниці;
- 4) ендокринні захворювання, що порушують обмін ліпідів, гіпотиреоз, гіперкортицизм;
- 5) вагітність;
- 6) нефротичний синдром (порушення ліпідного обміну і зниження вмісту альбумінів);
- 7) гіповітаміноз С, гіпоксія, оскільки розпад ХС потребує достатньої кількості АТФ;
- 8) підвищене споживання з їжею (проте у цьому випадку пригнічується синтез ендogenous ХС);
- 9) надлишкове споживання тваринних жирів і рафінованих вуглеводів (підвищується синтез ендogenous ХС);
- 10) спадково зумовлені дефекти ферментів обміну ліпідів (у тому числі ХС).

До наслідків гіперхолестеринемії слід віднести розвиток атеросклерозу, ксантоматозу, холестеатозу (відкладення ХС і його ефірів у паренхіматозних органах з наступним розвитком цирозу), ожиріння, ішемічної хвороби серця, розсіяного склерозу (спадкові форми накопичення ХС), ретінопатії та ін.

Серед причин гіпохолестеринемії слід вказати на:

- 1) спадково зумовлені α - β -ліпопротеїнемії;
- 2) захворювання печінки з втратою здатності синтезувати ХС і його ефіри;
- 3) гіпертиреоз;

4) неповне голодування (зменшене вживання продуктів, багатих на ХС, тваринні жири, рафіновані вуглеводи);

5) деякі види анемії;

б) посилення виведення ХС при діареї.

Наслідками гіпохолестеринемії являються:

1) порушення бар'єрної функції клітинних мембран, підвищення її проникливості і цитоліз (також гемоліз еритроцитів);

2) неврологічні розлади, що пов'язані з порушенням структури мієлінових нервових волокон і проведення нервового імпульсу (атаксія, гіпорексія, парестезії);

3) зниження утворення жовчних кислот і, як слід, порушення травлення у кишечнику (втрата жирів і жиророзчинних вітамінів);

4) гіповітаміноз D і відповідні до нього зміни;

5) гіпопродукція стероїдних гормонів.

Порушення регуляції швидкості біосинтезу холестерину

У клітині ліпопротеїни розщеплюються за дії ферментів лізосом з вивільненням неетерифікованого холестерину. У міру накопичення ХС у клітині обмежується швидкість його утворення, пригнічується активність гідроксиметилглутарилКоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), яка являється ключовим ферментом, що регулює швидкість біосинтезу ХС. Цей процес можливий у всіх клітинах, крім еритроцитів. Такий контроль попереджає розвиток атеросклерозу. При недостатності ЛПНЩ-рецепторів у тканинах зростає рівень ЛПНЩ у крові, подовжується час їхньої циркуляції, що сприяє утворенню модифікованих форм ЛПНЩ, яким властива висока атерогенність за неспецифічного ендцитозу (надлишкове потрапляння модифікованих ЛПНЩ у судинну стінку), у результаті розвивається атеросклероз.

Таким чином, безконтрольне потрапляння ліпопротеїнів у стінку судин, вивільнення ХС з молекули ЛПНЩ і порушення виведення його з клітин іншими судин, а також затримка утилізації ХС у печінці ведуть до виникнення атеросклерозу і ішемічної хвороби серця.

Сімейна гіперхолестеринемія

Сімейна гіперхолестеринемія – захворювання, що зумовлене дефектом гена, який кодує синтез, структуру і функцію рецептора до апотеїнів В/Е і, як наслідок, до ЛПНЩ - рецепторам.

Зараз відомо понад 300 різних мутацій цього гену, які підрозділяються на 5 класів:

- 1) мутації першого класу приводять до зниженої концентрації мРНК рецептора ЛПНЩ у клітинах пацієнта;
- 2) мутації другого класу викликають уповільнення транспорту білка з міста синтезу до мембрани клітини;
- 3) мутації третього класу зумовлюють зниження здатності рецептора зв'язувати ліганд ЛПНЩ;
- 4) мутації четвертого класу викликають порушення проникнення усередину клітини ЛПНЩ, зв'язаних з рецептором;
- 5) при мутації п'ятого класу спостерігається утворення скороченого білка ЛПНЩ-рецептора, який здатний вивільняти ліганд усередині клітини, що приводе до деградації рецептора.

Розрізняють дві форми сімейної гіперхолестеринемії: гетерозиготну і гомозиготну.

Гетерозиготна форма сімейної, за якої функціонально повноцінною являється тільки половина ЛПНЩ-рецепторів. Основні прояви гетерозиготної форми наступні: ксантоматоз сухожиль (Ахіллова сухожилля, а також області розгиначів кисті); ранній розвиток атеросклерозу коронарних артерій і ІХС у молодому віці; гіперхолестеринемія (з моменту народження рівень ХС у крові підвищується до 7 - 13 ммоль/л;

Гомозиготна форма сімейної гіперхолестеринемії зустрічається з частотою 1 випадок на 1 - 1.5 мільйонів чоловік. За цієї форми захворювання рецептори практично повністю відсутні або не функціонують. Основні ознаки захворювання наступні: поява еруптивних ксантом на сідницях, ліктях, колінах, слизової оболонці ротової порожнини; відкладання ліпідів

навколо райдужної оболонки спостерігаються у віці до 30 років; дуже ранній розвиток атеросклерозу і ІХС (у віці до 20 років, іноді навіть у перші роки життя; різко виражена гіперхолестеринемія (вміст ХС у крові зазвичай не перевищує 13 ммоль/л). Пацієнти з гомозиготною формою гіперхолестеринемії помирають, як правило рано, у віці до 30 років від ІХС.

Сімейний дефект апопротеїну В-100

Сімейний дефект апопротеїну В-100 - аутосомно-домінантне генетичне захворювання, що характеризується зменшенням зв'язування ЛПНЩ з рецептором В/Е (рецептором до ЛПНЩ і ЛППЩ). Характер дефекту закладається у точковій мутації гену, що кодує синтез рецепторів В/Е, внаслідок чого у положенні 3500 відбувається заміна аргініну на глютамін. Клінічна картина дефекту апопротеїну В-100 схожа з клінікою сімейної гіперхолестеринемії. У пацієнтів з цим захворюванням рано розвивається атеросклероз артерій різної локалізації і ІХС. Цьому сприяють також зростання періоду циркуляції ЛПНЩ і більш виражена їхня здатність до модифікації у порівнянні з пацієнтами, які не мають цього генетичного дефекту апопротеїну В-100. На відміну від сімейної гіперхолестеринемії, при дефекті апопротеїну В-100 зазвичай немає сухожильних ксантом. Гіперхолестеринемія коливається у межах 7 - 13 ммоль/л, виявляється ІІа тип гіперхолестеринемії.

Полігенна гіперхолестеринемія

Полігенна гіперхолестеринемія – це форма гіперхолестеринемії, яка зумовлена поєднаною дією дефектних білків декількох генів і додатковим впливом деяких зовнішніх факторів (вживання багато жирної їжі з великим вмістом ХС і насичених тваринних жирів, гіподинамія). Ця форма гіперхолестеринемії вважається найбільш поширеною.

Основні прояви полігенної гіперхолестеринемії: ранній розвиток атеросклерозу артерій, у тому числі ІХС; відкладання ліпідів з краю райдужної оболонки, відсутність ксантом, підвищення вмісту у крові ХС,

частіше у межах 6.5 - 9.0 ммоль/л; ГЛП Іа типу; часте знаходження гіперхолестеринемії серед членів родини пацієнта.

У останні роки з'явилися повідомлення, що у патогенезі полігенної гіперхолестеринемії може мати значення патологія генів, які відповідають за синтез ХС і жовчних кислот.

Сімейна ЛП (а)-гіперліпопротеїнемія

Сімейна ЛП (а)-гіперліпопротеїнемія характеризується високим вмістом у крові ЛП (а), що зазвичай супроводжується підвищенням рівня ЛПНЩ і ХС, а також розвитком Іа типу ГЛП. Високий рівень у крові ЛП (а) завжди корелює з високим ризиком розвитку ІХС.

Сімейна гіпертриглицеридемія

Сімейна гіпертриглицеридемія - аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується підвищенням вмісту триглицеридів у крові. Мутації генів, що лежать в основі цього захворювання, ще не ідентифіковані. Патогенез хвороби закладається, з одного боку, у зниженні катаболізму ліпопротеїнів, багати на ТГ, а з іншого – у гіпрепродукції ЛПДНЩ. Сімейна гіпертриглицеридемія зустрічається з частотою 1 випадок на 300 чоловік у популяції і характеризується високим вмістом у крові ТГ (2.8 - 8.5 ммоль/л), ГЛП ІV типу (зростання у крові кількості ЛПДНЩ). Захворювання звичайно перебігає без виражених клінічних проявів, хоча у багатьох хворих спостерігаються ознаки атеросклерозу периферичних артерій. Проте він розвивається повільно, ступінь ризику раннього розвитку ІХС не висока.

При сімейній гіпертриглицеридемії можуть формуватися дрібні і щільні часточки ЛПДНЩ. Нерідко у хворих знаходять збільшені у розмірах часточки ЛПДНЩ, які не можуть проникати у стінку артерій і не є атерогенними. Вказані особливості сімейної гіпертриглицеридемії пояснюють різний ступінь ризику раннього розвитку ІХС у різних хворих. Для сімейної гіпертриглицеридемії не є характерним ксантоматоз, проте може спостерігатися відкладення ліпідів по краю райдужної оболонки.

Сімейний дефіцит ліпопротеїнової ліпази

Сімейний дефіцит ліпопротеїнової ліпази - аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується зниженням активності і повною відсутністю ліпопротеїнової ліпази, внаслідок чого спостерегається дуже високий рівень ТГ у крові. Захворювання зустрічається рідко. Маніфестація сімейного дефіциту ліпопротеїнової ліпази починається вже у самому ранньому віці і включає: раптові напади абдомінального болю без чіткої локалізації, нерідко оперізуючого характеру; часто рецидивуючий панкреатит з вираженою клінічною симптоматикою; еруптивні ксантоми; гепатомегалію; спленомегалію, інфільтрацію кісток пінистими клітинами, відкладанням ліпідів у сітківці, різко вираженій тригліцеридемії); високий рівень ТГ у крові (> 8.5 ммоль/л); ГЛП I або V типів.

Як зазначалося раніше, гепатомегалія і спленомегалія - характерні ознаки захворювання. За недостатності ліпопротеїнової ліпази капіляри печінки і селезінки перевантажуються хіломікронами, а клітини ретикулоендотеліальної системи цих органів починають інтенсивно захоплювати хіломікрони з крові, і це приводить до збільшення печінки і селезінки. Розвиток панкреатиту обумовлений тим, що підшлункова залоза вивільняє певну кількість ліпази у капіляри поряд із секрецією у 12-палу кишку. Під впливом ліпази у капілярах підшлункової залози утворюється велика кількість продуктів розщеплення, зокрема, жирних кислот, які можуть підлягати окисленню з виділенням вільних радикалів, які мають цитотоксичну і прозапальну дію.

Сімейний дефіцит апопротеїну С-II

Сімейний дефіцит апопротеїну С-II - аутосомно-рецесивне захворювання, в основі якого лежить зниження активності іонової ліпази у зв'язку з дефіцитом апопротеїну С-II. Як зазначалося раніше, апопротеїн С-II являється активатором ліпопротеїнової ліпази. Через функціональний дефіцит ліпопротеїнової ліпази різко порушується гідроліз і симптоматика сімейного дефіциту апопротеїну С-II аналогічна проявам сімейного дефіциту ліпопротеїнової ліпази: рецидивуючий панкреатит, еруптивні ксантоми,

високий рівень ТГ у крові (за допомогою метода електрофорезу виявляється відсутність або різко виражений дефіцит апопротеїну С-II). У гетерозиготних пацієнтів вміст апопротеїну С-II у крові знижено менш значуще, і клініка захворювання менш виражена, а у деяких випадках може бути відсутньою, проте рівень ТГ у крові помірно знижений. Електрофорез ліпопротеїнів у поліакриламідному гелі виявляє I або V тип ГЛП при сімейному дефіциті апопротеїну С-II.

Сімейна комбінована гіперліпідемія

Сімейна комбінована гіперліпідемія - вроджене аутосомно-домінантне захворювання, яке характеризується вираженим поліморфізмом ліпідного спектру у пацієнтів і їхніх близьких родичів. Точна природа генетичного дефекту не відома. Передбачається наявність мутацій або поліморфізму в області генів, що кодують синтез ліпопротеїну і апопротеїнів А-I, С-III, А-IV. Існує також точка зору, що в основі захворювання лежить гіперпродукція апопротеїну. Частота захворювання приблизно - 1 випадок на 100 чоловік. Характерна різноманітність порушень ліпідного обміну, в одних пацієнтів виявляється IIa тип ГЛП ізольований, в інших - тип с підвищенням вмісту у крові ХС і ТГ, у багатьох хворих розвивається ГЛП IV типу з ізольованою гіпертригліцеридемією. Такий же поліморфізм є характерним для родичів хворих, тобто в одній і тій же родині спостерігаються різні типи ГЛП. Тип ГЛП може змінюватися упродовж життя хворого. Вміст ХС у крові хворих коливається від 6.5 до 13 ммоль/л, а рівень ТГ – від 2.8 до 8.5 ммоль/л.

Захворювання схиляє до раннього розвитку ІХС. Від сімейної гіперхолестеринемії відрізняється відсутністю ксантоматозу сухожилць.

Дисбеталіпопротеїнемія

Сімейна дисбеталіпопротеїнемія (ремнантна ГЛП, ГЛП III типа) - рідке генетичне захворювання, що передається аутосомно-рецесивним шляхом, характеризується ГЛП III типа, зумовлене порушенням катаболізму хіломікронів і ЛПДНЦ. Захворювання зустрічається з частотою 1 випадок на 5000 населення. В основі захворювання лежить мутація гена, який контролює

синтез апопротеїну E, що приводе до появи мутантної форми апо E (апо E2). Як відомо, апопротеїн E зумовлює зв'язування ремнантних (залишкових) часточок, що утворюються при катаболізмі хіломікронів і ЛПДНЩ з апо В/Е і апо E-рецепторами печінки. Нормальний фенотип апо E - це апо E3. Мутантна форма апо E (апо E2) слабо взаємодіє з вказаними рецепторами, внаслідок чого вилучення з крові ремнантних часточок знижується, їхній рівень у крові зростає, що веде до значного підвищення у крові вмісту ХС (зазвичай у межах 6.5—13.0 ммоль/л) і ТГ (2.8—5.6 ммоль/л). Ремнантні часточки, що накопичуються за цієї хвороби в крові, характеризуються при електрофорезі більшою рухомістю, ніж звичайні ЛПДНЩ, і отримали назву Р-ЛПДНЩ. Як правило, захворювання проявляється у дорослих, розвитку клінічної симптоматики часто сприяють зловживання алкоголю, ЦД, ожиріння, гіпотиреоз. Основні прояви дисбеталіпопротеїнемії: Лінійний ксантоматоз складок долоні і пальців, поява бугристих ксантом іншої локалізації (у різних областях тіла); розповсюджений атеросклеротичний процес з ураженням коронарних артерій (що веде до розвитку ІХС), сонних, ниркових артерій і артерій нижніх кінцівок; гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія; ГЛП III типу з підвищеною кількістю у крові ЛППЩ і нормальною кількістю ЛПНЩ; на електрофореграмі сироватки крові визначається широка р-смуга (звідси друга назва – хвороба «широкої смуги»), яка зумовлена надлишком ЛППЩ і ремнантів хіломікронів; виявлення ізоформи апопротеїна E - апо E2.

Первина гіпоальфаліпопротеїнемія – порушення обміну ліпопротеїнів, яке характеризується зниженням концентрації ХС ЛПВЩ і, як наслідок, низьким вмістом у крові альфаліпопротеїнів (ЛПВЩ). Захворювання зумовлено мутаціями гену, який кодує синтез апопротеїну А-I. Цей ген локалізований у хромосомі 11. Крім того, може бути зумовленим спадковим дефіцитом ферменту лецитінхолестеринацилтрансферази. Дефіцит ЛПВЩ сприяє ранньому розвитку атеросклерозу артерій і ІХС. Про дефіцит ЛПВЩ можна говорити у тому випадку, якщо вміст ХС ЛПВЩ у крові чоловіків

нижче 0.9 ммоль/л, у жінок - нижче 1.2 ммоль/л. Знайти низький рівень ЛПВЩ можна також при аналізі результатів електрофореграми ЛП крові.

Сімейна гіперальфаліпопротеїнемія – вроджене порушення обміну ліпопротеїнів, яке характеризується підвищенням вмісту у крові ЛПВЩ (альфа-ліпопротеїнів).

Розрізняють патогенетичні різновиди захворювання. Перша форма характеризується активацією синтезу апопротеїну А-I і, відповідно, ЛПВЩ. При цій формі гіперальфаліпопротеїнемії ніяких клінічних патологічних симптомів не виявляється. Другий різновид сімейної гіперальфаліпопротеїнемії зумовлений спадковим дефіцитом білка, що переносить ХС, при цьому найбільш значуще зростає його фракція. Зростання вмісту у крові ЛПВЩ за дефіциту білку, що переносить ефіри ХС, зумовлене також уповільненням швидкості катаболізму ЛП А-I і А-II. Цей тип сімейної гіперальфаліпопротеїнемії супроводжується високим рівнем ТГ у крові, зниженням вмісту ХС у фракціях ЛПДНЩ, ЛППЩ і ЛПНЩ. Діагноз сімейної гіперальфаліпопротеїнемії ставиться на основі визначення низького вмісту у крові ХС ЛПВЩ, а також зменшення вмісту самої фракції ЛПВЩ при електрофорезі ліпопротеїнів крові з наступним їхнім фракціонуванням. Найбільш часто зустрічається первинна (спадкова) ГЛП - сімейна гіперхолестеринемія (частіше гетерозиготна форма). Запідозрити наявність спадкової гіперліпопротеїнемії можна на основі наступних ознак: перенесений інфаркт міокарду в осіб молодого віку (особливо у жінок); наявність ознак атеросклеротичного ураження артерій різної локалізації у молодих осіб, посилення в анамнезі на розвиток ІХС у найближчих родичів у молодому віці. Рекомендується проводити ретельне дослідження основних показників метаболізму ЛП в осіб, які мають вищезазначені ознаки схильності до первинної ГЛП.

Вторинні ДЛП розвиваються у різні періоди життя внаслідок неправильного харчування (порушення режиму харчування, якісного і кількісного складу їжі), гіподинамії, тривалого споживання алкоголю, при

дисфункції ШКТ, панкреатиті, гепатиті, холециститі, цукровому діабеті, глікогенозах, гіпотиреозі, нефриті і багатьох інших захворюваннях. В дітей перших двох років життя ДЛП нерідко виявляються на фоні ексудативно-катарального і нервово-артритичного діатезу, збільшення тимусу. Дисліпопротеїнемії завжди спостерігаються при ожирінні і синдромі ацетонемічної блювоти. При вторинних ДЛП немає строго специфічних для тієї чи іншої нозології порушень ліпідного спектру крові и біологічних мембран. Ступінь зростання або зменшення вмісту окремих класів ЛП залежить від важкості патологічного процесу і діапазону метаболічної адаптації організму хворого. Підвищення або зниження рівня метаболітів ліпідного обміну не завжди слід розцінювати як патологічну ознаку. Досить часто, і перш за все, на початку розвитку патологічного процесу, кількісні і якісні зсуви у складі ЛП крові носять адаптивний характер. Відомо, що ліпіди являються структурним компонентом і функціональною ланкою більшості систем організму, і тому їхня реакція на патологічний процес являється однією з перших. При оцінці ступеню порушення складу ЛП крові слід також враховувати їхню участь у зв'язуванні і транспорті лікарських речовин.

Дисліпопротеїнемії, що розвиваються за патологічних процесів в органах, які є відповідальними за метаболізм ліпідів і регуляцію їхнього обміну, наприклад, печінка, гіпоталамус, гіпофіз, нирки, кістковий мозок, жирова тканина, називають органними і регуляторними.

Термін «токсикогенні дисліпопротеїнемії» поєднують порушення обміну ЛП, що обумовлені впливом на організм токсичних речовин як екзогенного, так і ендogenous походження.

Суттєве практичне значення має виділення базальних і індукованих ДЛП. Базальні ДЛП визначаються при обстеженні крові натщесерце без навантажень, являються більш важкими і свідчать про глибокі порушення метаболізму. Індуковані, або постпрандіальні, ДЛП виявляються після прийому вуглеводів, жирів, гормональних препаратів або виконання

інтенсивних фізичних вправ (навантажувальні тести). Оцінка ступеню виразності індукованої ДЛП проводиться за ліпідемічною кривою, яка окреслиться за показниками у точках, що відповідають етапам дослідження: натщесерце та через певні проміжки часу після навантаження. До індукованих ДЛП відносять аліментарні ГЛП, які розвиваються після надлишкового споживання з їжею жирів або при порушенні їх всмоктування у кишечнику: ДЛП, які розвиваються при повному або частковому ентеральному харчуванні, у бігунів на далекі дистанції та ін.

До вторинних відносять також ДЛП, що зумовлені формуванням аутоімунних комплексів ЛП - антитіло. Такі комплекси можуть з'являтися при мієломній хворобі, ревматоїдному артриті, хворобі Вальденстрема, атеросклерозі. Їх утворення нерідко супроводжується зростанням концентрації вільних ліпідів у плазмі крові. На думку ряду вчених, аутоімунні комплекси ЛП - антитіло більш атерогенні, ніж самі ЛП, і здатні викликати розвиток атеросклерозу.

Вторинні ДЛП частіше проявляються підвищенням у крові декількох класів ЛП (поєднанні ГЛП). Перебіг їх багато в чому визначається основним захворюванням.

Вторинні ДЛП зумовлені певними захворюваннями, режимом харчування, прийомом лікарських препаратів, іноді – регулярним гемодіалізом і також можуть бути причиною виникнення атеросклеротичних захворювань, у тому числі і серцево-судинних уражень. І хоча для розвитку атеросклерозу мають значення і ДЛП, що не входять у класифікацію Фредриксона, тим не менш, вторинні ГЛП I, II, III, IV і V типів, і серед них ГЛП II і IV типів, що найчастіше зустрічається, являються провідними факторами ризику розвитку атеросклерозу, що доведено чисельними проспективними і епідеміологічними дослідженнями. На відміну від первинних ГЛП причиною вторинних являється не генетичний дефект, а наявність будь-яких екзогенних або ендогенних факторів, які і зумовлюють розвиток того або іншого типу ГЛП.

На основі експериментальних і клінічних спостережень була висунута концепція прискореного розвитку атеросклерозу в осіб, які зазнали дії комплексу несприятливих факторів аварії на Чорнобильській АЕС. Встановлене достовірне зростання захворюваності на ІХС у населення найбільш забруднених радіонуклідами Гомельської області, починаючи з 1989 року. Гостра променева хвороба, що виникає в осіб, які ліквідували наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, супроводжувалася зростанням частоти ДЛП атерогенного характеру. Іонізуюче випромінювання здатне викликати радіаційно-індуковані ДЛП і створювати умови для прискореного розвитку атеросклерозу.

Вторинна форма ГЛП I типу може бути зумовлена цукровим діабетом, дисглобулінемією, системним червоним вовчаком.

Вторинна ГЛП II типу зустрічаються за надлишкового споживання ХС і насичених ЖК, при кетогенній дієті, мікседемі, гіпотиреоїдизмі, нефротичному синдромі, множинній мієломі, дисгаммаглобулінемії, обструктивних захворюваннях печінки, порфірії, при лікуванні андрогенними стероїдами.

Вторинна форма ГЛП III типу зустрічається рідко, при мікседемі і дисгаммаглобулінемії.

IV тип ГЛП частіше буває вторинним і спостерігається при ожирінні, цукровому діабеті, панкреатиті, мікседемі, нефротичному синдромі, зловживанні алкоголем, регулярному прийомі пероральних контрацептивів, глікогенозах, хворобі Гоше, хворобі Німмана-Піка, лікуванні кортикостероїдами.

Вторинна форма ГЛП V типу може бути зумовленою цукровим діабетом, нефротичним синдромом, зловживанням алкоголем, мієломною хворобою.

Нефротична гіперліпідемія

Гіперліпопротеїнемія, що супроводжує нефротичний синдром, являється одним з найбільш значимих вторинних порушень ліпідного обміну. Характеристика гіперліпідемії: нефротична ГЛП характеризується змінами

всіх класів ліпопротеїнів, проте частіше фенотипують ПЬ, На, V і IV типи ГЛП за класифікацією Фредриксена. Концентрація ЛПВЩ може лишатися нормальною, але частіше відмічається гіпо-а-ліпопротеїнемія. Крім цього, відмічається зниження ЛПВЩ і зростання ЛПВЩ. Зміни стосуються не тільки кількості ЛП, але і їхнього складу. ЛПДНЩ багаті на апо-С2, у ЛПВЩ знижений вміст апо-А1, апо-С, відсутні апо-Е.

Можливі механізми розвитку зміни рівня ліпідів:

ГЛП при нефротичному синдромі розвивається внаслідок:

1. Гіперпродукції ліпопротеїнів (гіпоальбумінемія, за принципом зворотнього зв'язку стимулює синтез білка печінкою, у тому числі апопротеїнів, що приведе до гіперпродукції ліпопротеїнових комплексів).
2. Порушення катаболізму ЛП (за рахунок зниження активності ліпопротеїнової ліпази).

Гіпо-а-ліпопротеїнемія розвивається внаслідок:

- зниження активності лецитинхолестеринацилтрансфери;
- виведення ЛПВЩ з сечею.

Крім того, зміни складу ЛПВЩ приведе до порушення субстратних властивостей ЛП, і вони погано взаємодіють з лецитинхолестеринацилтрансферазою, як наслідок прешується зворотній транспорт ХС, що у свою чергу також сприяє розвитку ГЛП.

Клінічний інтерес ГЛП при нефротичному синдромі обумовлений двома причинами:

1. Ліпіди беруть участь у патогенезі і прогресуванні нефропатій, встановлено, що ГЛП може приводити до пошкодження ендотеліальних клітин, відкладання ліпідів у мезангії, стимуляції проліферації мезангіальних клітин, а також сприяти тубулоінтерстиціальним процесам внаслідок фільтрації ЛПВЩ у клубочках і наступної преципітації у каналцях. Припускають, що саме ці процеси лежать в основі фокального сегментарного гломерулосклерозу. При електронно-мікроскопічному і імуногістохімічному

дослідженні нирок знайдено ряд морфологічних проявів, які характеризують накопичення ліпідів: ліпідні включення, пінисті клітини, ЛПНЩ-депозити.

2. Клінічний інтерес зумовлений також атерогенним характером виявлених порушень. Проте суперечливі дані про зв'язок клінічних проявів атеросклерозу і наявності нефротичного синдрому.

Гіперліпопротеїнемія при подагрі

Значення гіперурікемії як фактору ризику розвитку атеросклерозу дотепер оскаржується. Проте, за даними літератури, знайдені позитивні кореляційні залежності між гіперурікемією і зростанням рівня ліпідів у сироватці крові, у більшому ступені - гіпертриглицеридемії. Крім того, є дані про більшу частоту ІХС у хворих на подагру.

Характеристика ГЛП: найбільш часто при подагрі і гіперурікемії зустрічається ІV тип ГЛП, значно рідше виявляється ІІ b і V типи за класифікацією Фредриксена. Найбільше значення рівня сечової кислоти знаходять при V типі ГЛП.

Можливі механізми розвитку зміни рівня ліпідів: механізми розвитку ГЛП при подагрі остаточно не з'ясовані. Дискутується питання про патогенетичну роль з одного боку порушення функції нирок (подагрична нефропатія), з іншого боку, часто виявляється порушення толерантності до глюкози і ожиріння. До того ж, можливе поєднання первинної ГЛП і первинної гіперурікемії, внаслідок геномних порушень.

Клінічне значення ГЛП при подагрі зумовлене:

1. Атерогенним характером ГЛП, можливо цим пояснюється той факт, що у хворих на подагру виявляється велика частота ІХС.

2. Питання про те, чи первина ГЛП або вторинна, вирішити дуже складно, наприклад, у пацієнтів, які мають первинну ГЛП ІV типу, виявляється у 40 - 70 % випадках гіперурікемія.

3. Якщо успішна терапія ГЛП не усуває або не знижує наявну гіперурікемію, можна припустити первинний характер порушення обміну сечової кислоти.

Гіперліпопротеїнемії і артеріальна гіпертензія

Загальні патогенетичні зв'язки атеросклерозу і артеріальної гіпертензії і їх часте поєднання визначають тісний взаємозв'язок ішемічних пошкоджень серця, мозку, нирок. Паління і гіперхолестеринемія у хворих на артеріальну гіпертензію приводе до зростання смертності від ІХС у 10-15 разів.

У хворих з підвищеним АТ відмічається значне (на 30 - 40%) зниження тканинної чутливості до інсуліну, визначається постійна гіперінсулінемія. Це має місце не тільки при вираженому підвищенні АТ, але й при граничній артеріальній гіпертензії.

Показано, що на відміну від есенціальної артеріальної гіпертензії, для симптоматичних (неендокринного генезу) гіпертензій інсулінорезистентність не характерна. У хворих, які не страждають на ЦД, але мають синдром інсулінорезистентності, як найбільш частий його прояви, описані гіпертригліцеридемія, підвищення концентрації загального ХС і ЛПДНЩ і зниження ХС-ЛПВЩ.

Характеристика ГЛП: найбільш часто при АГ зустрічається ІV тип ГЛП за класифікацією Фредриксена. За даними Фремінгемського дослідження, рівень ХС вище 6,5 ммоль/л реєструється у 40%, вище 5,2 ммоль/л - у 80%; рівень ХС-ЛПВЩ нижче 0,9 ммоль/л - у 25% хворих на артеріальну гіпертензію.

Можливі механізми розвитку змін рівня ліпідів

В основі розвитку ГЛП може бути:

1. Наявність синдрому інсулінорезистентності (метаболічного синдрому X) приводе до наступних наслідків:

- Посилене утворення атерогенних класів ліпопротеїнів, внаслідок:
 - посиленого надходження вільних ЖК з жирових депо у печінку, що стимулює утворення ТГ,
 - активації під впливом інсуліну тригліцеридсинтетази і 3-гідрокси-3-метіл-КоА-редуктази, тобто, ферментів, які здійснюють синтез ТГ і ХС.
- Порушенню катаболізму ЛП, внаслідок зниження активності ЛПЛ.

■ Зміна складу всіх класів ЛПП приводе до порушення їхньої взаємодії з тканинами, зокрема, порушується рецепторно-опосередковане їхнє захоплення.

2. Прийом деяких гіпотензивних препаратів приводе до порушення катаболізму і синтезу ліпопротеїнів. Наприклад, неселективні бета-адреноблокатори знижують активність ліпопротеїнової ліпази і лецитинхолестеринацилтрасфери.

Клінічне значення ГЛП при артеріальній гіпертензії зумовлено:

1. Атерогенним характером порушень ліпідного спектра, що вже розвинувся.

2. Одним з основних патогенетичних ланцюгів у розвитку АГ являється ендотеліальна дисфункція. У теперішній час встановлений обернений зв'язок між рівнем ХС плазми крові і ендотелійзалежною вазодилатацією, тобто, ступінь ендотеліальної дисфункції вище у пацієнтів з ДЛП. Є спостереження, при яких нормалізація вмісту ліпідів супроводжувалася відновленням ендотелій залежної вазодилатації. Клінічні випробування підтвердили позитивну дію гіполіпідемічної терапії на ендотелійзалежну вазодилатацію у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Ендотеліальну дисфункцію, на думку ряду авторів, викликають не самі ЛПНЩ, а переважно окисленні ЛПНЩ, які мають виражені цитотоксичні і атерогенні властивості. Часточки ЛПНЩ при синдромі інсулінорезистентності, який часто супроводжує артеріальну гіпертензію, що відрізняються меншим розміром і більшою щільністю, являються більш атерогенними і ще у більшому ступені окислюються.

3. Атерогенні ГЛП при артеріальній гіпертензії можуть бути підвищеними також при прийомі гіпотензивних препаратів (бета-адреноблокаторів, тіазидових діуретиків і ін.).

Гіперліпопротеїнемія і гіпотиреоз

Показники ліпідтранспортної системи при гіпотиреозі і гіпертиреозі суперечливі. Атеросклероз у хворих на тиреотоксикоз зустрічається рідше і виражений менше, ніж у відповідних вікових групах. Питання про вплив

гіпотиреозу на розвиток атеросклеротичних змін у судинах, остаточно не вирішене. Деякі автори вважають, що гіперхолестеринемія являється одною з характерних ознак гіпотиреоїдного стану. Гормони щитоподібної залози (тироксин і трийодтиронін) чинять прямий вплив на синтез і катаболізм ліпідів: на активність ліпопротеїнової ліпази, печінкової тригліцеридліпази, стан рецепторів ЛПНЩ. Тиреоїдні гормони стимулюють експресію тих генів, які мають відношення до ферментів, що контролюють ліпогенез, ліполіз і використання ліпідів у якості енергоносія. Зниження рівня тиреоїдних гормонів при гіпотиреоїдизмі веде до зниження швидкості синтезу ЖК у печінці і підшкірно-жировій клітковині. У результаті зниження чутливості адипоцитів до впливу речовин лі політичної дії (катехоламіни і т. д.), при гіпотиреозі знижується швидкість ліполізу. Ліполітична дія тиреоїдних гормонів залежить від рівня інсуліну у крові. За нормального рівня інсуліну у крові тироксин не веде до посилення ліполізу, але на фоні гіперглікемії тиреоїдні гормони можуть викликати посилення ліполізу.

При гіпотиреозі, незважаючи на те, що інтенсивність метаболізму ліпідів вище, ніж їхній катаболізм, швидкість синтезу і розпаду ліпідів знижені, у порівнянні з еутиреоїдним станом. При гіпотиреозі спостерігається зниження швидкості синтезу ХС, але у більшому ступені знижується швидкість його екскреції з жовчу. У результаті зростає рівень загального ХС. Величина вираженості рівня гіперхолестеринемії корелює з величиною вираженості гіпотиреоїдизму. Спостерігається зниження активності печінкової ліпази і незначне зниження сироваткової ліпопротеїдліпази.

Характеристика ГЛП: найбільш часто знаходять II а, II б типи ГЛП, а іноді III і V типи за класифікацією Фредриксена. У сироватці крові підвищений рівень фосфоліпідів і ефірів ХС.

Можливі механізми розвитку зміни рівня ліпідів:

1. Гіпотиреоз приводе до зниження катаболізму ХС, зокрема до зниження його виведення з жовчу.

2. Знижується кількість рецепторів до ЛПНЩ, що порушує рецепторно-опосередкований захват ЛПНЩ, що приводить до неконтрольованого захвату останніх периферичними тканинами.

3. Зниження активності печінкової ліпази приводить до порушення і уповільнення перетворення ЛППЩ у ЛПНЩ.

4. Зниження активності сироваткової ліпопротеїнової ліпази приводить до гальмування розщеплення ТГ і їхньому накопиченню.

5. Порушення катаболізму білків (а при гіпотиреозі спостерігається слабо позитивний азотистий баланс) приводить до порушення катаболізму апопротеїнів, що веде до зростання рівня ЛПНЩ.

Клінічне значення ГЛП при гіпотиреозі зумовлене тим, що з цієї точки зору є два принципових поєднання порушення:

1. Гіпотиреоз приводить до розвитку ДЛП атерогенного характеру.

2. Виражена гіперхолестеринемія (у тому числі первинна) часто поєднується зі зниженням функції щитоподібної залози.

Таким чином, з одного боку, у пацієнтів з вираженою гіперхолестеринемією часто виявляється гіпотиреоз (у тому числі, і латентний), а з іншого боку, гіпотиреоз приводить до розвитку гіперхолестеринемії. Тому пацієнтів з вираженою гіперхолестеринемією (особливо у поєднанні з підвищеним рівнем альбуміну у сироватці крові і анемією), слід обстежувати на гіпотиреоз, для чого необхідно досліджувати функцію щитоподібної залози – визначати рівень Т3, Т4 і обов'язково, тиреотропного гормону (ТТГ).

Дисліпопротеїнемія у хворих на цукровий діабет

У теперішній час у світі налічується більше 120 млн. хворих на ЦД. За даними літератури, до 80% хворих на діабет помирають від уражень серцево-судинної системи. Серед хворих на діабет захворювання серця зустрічається у 2 - 6 разів частіше, ніж серед населення у цілому. Із захворювань серцево-судинної системи найважливішим ускладненням ЦД являється розвиток ІБС. На думку більшості авторів, атеросклероз коронарних судин у хворих на ЦД

зустрічається у 70% випадків, причому уражуються саме коронарні судини, а не аорта. Дуже часто відмічаються «німі» форми ІХС і інфаркту міокарда. При патологоанатомічному дослідженні встановлено, що вираженість атеросклеротичного процесу не зв'язана з тривалістю перебігу ЦД. Аналіз отриманих результатів вченими дійшов висновку, що гіперглікемія викликає відповідно гіперінсулінемію, а високий рівень інсуліну, шляхом підвищення синтезу ефірів ХС у судинній стінці, сприяє розвитку атеросклерозу.

Очікується, що захворюваність на ЦД II типу до 2025 року у світі складатиме 300 млн. чоловік. Ця епідемія буде супроводжуватися новою хвилею серцево-судинних захворювань. І тільки масова профілактика ІХС у хворих на ЦД, як у загальній популяції у цілому, може суттєво зменшити смертність, захворюваність і інвалідність з цієї патології.

Очевидно, що не всі хворі на ЦД мають однакову схильність до виникнення ІХС. Виділяються показники, фактори ризику ІХС. Одним з провідних факторів ризику ІХС являється гіперхолестеринемія. Оскільки добре відомо, що ЦД і атеросклероз – захворювання зі спільними порушеннями ліпідного обміну, які супроводжуються гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією і гіпоальфахолестеринемією, то навіть немає необхідності доводити, що поєднання ЦД і гіперхолестеринемії, як такої, у багато разів підвищує ризик атеросклерозу.

Вторинна ГЛП при ЦД характеризується підвищенням у крові рівня ЛПДНЩ і ремнантних часточок ЛП і ХМ, збільшеним вмістом апо-Е у ЛПДНЩ і ремнантах, зростанням долі ТГ і зниженням долі ефірів ХС у ЛП всіх класів, зміною спектра ЛПНЩ за рахунок зростання кількості менш щільних часточок, зміною спектру ЛПВЩ, підвищенням рівня ЛП а, характерна підвищена активність ефіру холестеролу, який переносить білок, часта зустрічальність синдрому X (метаболичного синдрому). З цього випливає, що при ЦД зміни стосуються практично всіх класів ЛП. Змінюються і функціональні властивості ЛП. При ЦД ЛП зазнають модифікацій, з яких, перш за все, слід відмітити глікозилювання.

Встановлено, що глікозильовані ЛПНЩ захоплюються фібробластами шкіри людини значно повільніше, ніж нативні ЛПНЩ. Варто особливо відмітити, ще важливий фактор: у відповідь на появу у крові глікозильованих ЛПП може розвинути аутоімунна відповідь утворенням антитіл на ці ЛП. Формування аутоімунного компоненту може супроводжуватися пошкодженням судинної стінки відповідно до загальної концепції аутоімунної патології. Припускається, що ця модифікація ЛП несе більш високий ступінь атерогенності, тому як зазнає дії двох процесів: глікозилювання і пероксидації, що веде до глибоких і незворотних змін.

Глікозилювання не тільки полегшує окислення ЛПНЩ, але й також збільшує здатність структурних білків стінки судини зв'язувати білки плазми, у тому числі ЛПНЩ. Sobenin і співав. встановили, що здатність ЛПНЩ хворих на ЦД індукувати внутрішньоклітинне захоплення ХС пов'язана з різними типами модифікацій ЛПНЩ, включаючи ферментативне глікозилювання і десіалірування, а також зміни ліпідного складу ЛП. Поєднання глікозилювання і десіалірування ЛПНЩ чинить синергічно атерогенно на клітини інтими судин людини. Отже, процеси модифікації ЛП грають значну роль у прогресуванні розвитку атеросклерозу у хворих на діабет. Взаємозв'язок інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії і найбільш типових порушень ліпідного профілю можна представити наступним образом. При гіперінсулінемії збільшений синтез ЛПДНЩ печінкою. Видалення ЛПДНЩ з крові регулюється ферментом ліпопротеїнліпазою. Цей фермент у свою чергу знаходиться під контролем концентрації інсуліну у крові. При ожирінні, ЦД II типу, ймовірно, і у цілому при синдромі інсулінорезистентності, як печінкова ліпопротеїнліпаза, так і ліпопротеїнліпаза жирової тканини виявляються резистентними до керуючої дії інсуліну. Поєднання підвищеного синтезу ЛПДНЩ і порушення видалення ЛПДНЩ з крові викликає підйом концентрації ЛПДНЩ і ТГ у плазмі крові. Порушення функції ліпопротеїнліпази сприяє також зниженню вмісту ЛПВЩ у крові. Це відбувається з тієї причини, що одним з джерел

ЛПВЩ являється гідроліз ЛПДНЩ ліпопротеїнліпазою. Тому все, що порушує розпад ЛПДНЩ, супроводжується уповільненим утворенням ЛПВЩ. Крім того, розпад самих ЛПВЩ при гіперінсулінемії прискорений або має чітку зворотну кореляцію з вмістом інсуліну у плазмі крові натщесерце.

До короткого схематичного представлення ліпідних порушень при інсулінорезистентності слід додати те, що при підвищенні синтезу ЛПДНЩ у печінці вміст ЛППЩ також підвищений. Останні являються джерелом ЛПНЩ, найбільш атерогенного класу ЛП. Був досліджений ліпідний профіль крові 43 хворих на ЦД 2 типу у віці 50 ± 6 років, в яких відмічалася змішана форма ГЛ на фоні гіпоальфахолестеринемії. Негативний кореляційний зв'язок між рівнем ТГ у крові і вмістом ліпідів у ЛПДНЩ + ЛПНЩ на фоні підвищення вмісту у крові тріацилгліцеринів і ХС ЛПНЩ дозволяє припустити транспорт тріацилгліцеринів у складі ЛПВЩ.

Для передбачення розвитку ГЛП у хворих на ЦД II типу слід визначати наступний комплекс показників (вказані у порядку зменшення предікторної здатності): тріацилгліцерини; відношення ліпіди/білки ЛПВЩ; ліпіди ЛПВЩ; ХС ЛПНЩ; відношення ліпіди/білки апо-В-містких ЛП; білки апо-В-містких ЛП; загальний ХС сироватки крові; білки ЛПВЩ.

Дисліпопротеїнемія у хворих на псоріаз

Псоріаз являється одним з найбільш поширених дерматозів з недостатньо вивченим патогенезом (за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я розповсюдженість псоріазу у світі серед населення складає 4 - 5 %). Псоріаз характеризується дефектами у циклі епідермального розвитку, який веде до епідермальної гіперпроліферації, зміні клітин шкіри, судинних змін і запаленню. З літературних джерел відомо, що при псоріазі відмічаються зміни ліпідного обміну: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, достовірне підвищення вмісту ЛП(а), ТГ, а дані про вміст у крові загального ХС, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, апо-А1, апо-В суперечливі. Ряд спостережень показує, що підвищення вмісту ЛП(а), ТГ у сироватці крові можуть

виступати факторами ризику атеросклерозу у хворих на псоріаз. Проте у деяких роботах наведені дані, що не було знайдено зв'язку між рівнем ЛП(а) і захворюваністю на псоріаз. У чоловіків, хворих на псоріаз були знайдені статистично достовірне зниження рівня ХС-ЛПВЩ і підвищення ТГ у сироватці крові. У хворих на псоріаз жінок були знайдені статистично достовірне зниження рівня ХС-ЛПВЩ, зниження у ЛПВЩ концентрації ФЛ. Отримані результати підтверджують, що при псоріазі необхідно назначати лікарські засоби, що нормалізують метаболізм ліпідів.

У клінічних спостереженнях було знайдено, що у 14 - 15-літніх підлітків, хворих на псоріаз був підвищений рівень триацилгліцеринів і зниження вмісту апопротеїнів у всіх фракціях ЛП, були збільшені рівні загального ХС, співвідношення ХС-ЛПНПЩ / білки і ХС-ЛПВЩ/ білки.

Також у хворих на псоріаз були достовірно збільшені рівні ТГ і ФЛ як у ЛПДНЩ, так і у ЛПНЩ, рівень загального ХС і апопротеїну В у ЛПНЩ.

Причини порушення ліпідного обміну недостатньо з'ясовані. Однією з важливих причин являється зміни структури генів, що відповідають за синтез ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів. Зв'язок між рівнем ХС і розповсюдженістю процесу підтверджує думка про залежність між рівнем ХС у сироватці крові і накопиченням його у шкірі. На зв'язок ліпідного обміну у псоріазу вказує виявлене почастищення судинних захворювань у хворих на псоріаз, а також схожість ультраструктури судин при псоріазі і атеросклерозі.

Зміни у ліпідах плазми і у складі ЛП у пацієнтів з псоріазом можуть бути причиною підвищеного ризику атеросклерозу у цих пацієнтів. Не виключається, що фактори, що сприяють розвитку псоріазу і атеросклерозу, ідентичні. Зниження ефірів ХС у крові, також, як і відмічене багатьма авторами зниження їх у шкірі, може бути пов'язане із уповільненою етерифікацією ХС. Враховуючи, що етерифікація ХС у судинному руслі являється першим етапом виведення ХС з організму, можна припускати, що уповільнення етерифікації приводить до стану холестеринозу при псоріазі.

Причина гіперхолестеринемії при псоріазі, можливо, також зумовлена генетично, зокрема, порушенням контролю синтезу ХС у печінці. Гіперхолестеринемія виявляється рано і часто передує клінічним проявам. У хворих на псоріаз наявні ознаки, що свідчать про зниження катаболізму ХС: кількість стероїдних гормонів знижена, відмічається недостатність кори наднирників. Було досліджено ліпідний профіль крові 59 хворих на папульозно-бляшкову форму розповсюдженого псоріазу у віці 49 ± 5 років. Частота зустрічальності різного ступеню гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії у хворих на псоріаз була наступною: у 52% хворих відмічалася гіперхолестеринемія, у 56% хворих - гіпербета-холестеринемія, у 45% - гіпертригліцеридемія різного ступеню, у 31% хворих була гіпоальфахолестеринемія.

Також було знайдено негативний кореляційний зв'язок між величиною індексу атерогенності і рівнем білку у ЛПВЩ хворих на псоріаз дозволяє припустити адаптаційний характер підвищення рівня білку у ЛПВЩ в умовах підвищення рівня ХС в атерогенних класах ЛП.

Дисліпопротеїнемія у хворих з токсичним пошкодженням печінки

Функціональні органели гепатоцитів у ліпідному обміні виконують захват ліпідів і ЛП із венозної і артеріальної крові; синтез і розщеплення ліпідів, ЛП, аполіпопротеїнів і ферментів; секрецію ЛП і ферментів у кров; екскрецію ліпідів у жовч. Пошкодження печінки, що пов'язані з дією етіологічних факторів - алкоголь, вірус, медикаменти, гепатотоксичні фактори і т. д. ведуть до порушень ліпід транспортної системи.

Гепатобіліарна система бере участь в обміні ліпідів і білкових компонентів ЛП, їхньому синтезі і катаболізмі. Будь-який патологічний процес, що веде до порушення функції печінки і жовчних шляхів, супроводжується змінами ліпідного обміну. При порівнянні жирнокислотного складу ліпідів ЛПВЩ сироватки хворих на хронічний гепатит і цироз встановлені достовірні розбіжності, які можуть служити

прогностичним тестом при діагностиці, тобто бути інформативною характеристикою при оцінці порушень ліпідного обміну у печінці.

Захворювання печінки відрізняються від інших випадків вторинної ДЛП тим, що циркулюючі ЛП не тільки присутні в аномальних кількостях, але й часто мають аномальний склад, електрофоретичну активність і рухомість. Пре-бета і альфа-смути можуть бути відсутніми на диск-електрофорезі при всіх типах захворювань печінки.

При холестази гіперхолестеринемія зумовлена підвищенням вільного ХС і фосфоліпідів. Це стається через присутність у ліпопротеїдах ХС ЛП аномальних ЛПНЩ. Ці зміни специфічні для станів холестазу і сімейного дефіциту лецитинхолестеролацилтрансферази. ЛПНЩ при холестазі гетерогенні і можуть також складатися з багатих на ТГ часточок ЛП-У, а також більш нормальних часточок, але з підвищеним вмістом ефірів ХС і ТГ. Якщо пацієнти з холестазом мають гіпертригліцеридемію, надлишок ТГ виявляється переважно у цих двох фракціях ЛПНЩ, а не у ЛПДНЩ.

При поза печінковій обструкції концентрації ЛПВЩ і апо-А1, апо-А2 часто знижені, а апо-Е - часто збільшені. Але на всіх стадіях внутрішньопечінкового холестазу аж до пізніх стадій через первинний міліарний цироз концентрації ЛПВЩ, особливо ЛПВЩ, збільшуються, вірогідно через присутність циркулюючого інгібітору печінкової ліпази. Зміни цих ЛП часто зумовлені сімейною недостатністю лецитинхолестеролацилтрансферази, хоча у таких випадках гіперхолестеринемія не така важка. У пацієнтів з холестазом і нормальною активністю лецитинхолестеролацилтрансферази чимало характерних змін ЛП, наприклад, ЛП ХС, дискоїдальні ЛПВЩ, можуть не спостерігатися.

При гострих захворюваннях печінки, таких як алкогольний і вірусний гепатити, може спостерігатися значна гіперхолестеринемія, а при цирозі без холестазу - незначна, а в деяких випадках холестерин і апо-В рівні можуть бути знижені і бути присутні диско їдальні ЛПВЩ-часточки.

Лікарський гепатит - гепатит, зумовлений токсичною дією лікарських препаратів. Етіологічним агентом може бути практично будь-який медикаментозний засіб. У теперішній час відомо понад 1000 медичних препаратів, які викликають у процесі лікування лікарські гепатити, які розвиваються гостро (мерказоліл, 6-меркаптопурин, метілтестостерон, вольтарен, індометацин, реопірін, скутаміл-С, сульфадіметоксин, левоміцетин, фурадонін, 5НОК (якщо застосовувати упродовж декількох років), кордарон. Токсичність їхньої дії зростає у випадку поєданого застосування 2-3 препаратів. Час прийому препаратів до розвитку лікарського гепатиту коливається від декількох днів до декількох років.

Гепатит може перебігати як у гострій, так і у хронічній формі.

Клінічні і морфологічні прояви лікарського гепатиту самі різноманітні. Характерними клінічними ознаками можуть бути гепатомегалія і холестаза, високий рівень ЛПНЩ у сироватці крові. У патогенезі токсичних гепатитів велику роль грає детергентна дія лізофосфоліпідів, активація фосфоліпаз і перекисне окислення ліпідів, що приводе до розвитку цитолізу печінкової паренхіми. Розщеплення ЖК фосфоліпідів супроводжується фрагментацією мембран, зниженням активності мікосомальних ферментів, гальмуванням процесів білкового синтезу через відокремлення рибосом від мембран. У результаті розвиваються незворотні зміни, що зумовлюють гибель гепатоцитів. На місці клітин, що загинули і у пошкоджених гепатоцитах накопичуються ліпіди - жирова інфільтрація печінки.

Було досліджено ліпідний профіль крові 29 хворих на шизофренію, що асоційована з гепатитом у результаті 8-10-річного прийому аміназину, вік 48 ± 6 років. У 76% хворих відмічалася гіперхолестеринемія різного ступеню, у 62% - гіпоальфахолестеринемія, у 69% хворих - гіпертригліцеридемія і у 90% хворих - гіпербетахолестеринемія різного ступеню.

Характеристика ліпідтранспортної системи крові при нормальному перебігу вагітності і гестозі вагітних

Серед багатьох видів обміну, що зазнають змін під час вагітності, обмін ліпідів посідає особливе місце. Це пов'язано з тим, що ліпіди забезпечують найважливіші функції в організмі вагітної жінки, а також процеси росту і розвитку плода. Під час вагітності обмін ліпідів перебудовується у відповідності до фізіологічної потреби організму матері і плода. Для плода ліпіди являються основним джерелом енергії, пластичним матеріалом для будови клітинних структур, служать вихідним продуктом для синтезу стероїдних гормонів. Особливістю обміну ліпідів у плода являється їхня участь у регуляції ліпідного складу крові і синтезі ліпідів плаценти, печінки і легень. При фізіологічному перебігу вагітності на ранніх етапах антенатального онтогенезу плід отримує ліпіди виключно з організму матері, а упродовж останнього триместру відбувається їхній самостійний синтез в організмі плода.

Встановлена залежність типу родової діяльності від показників ліпідного обміну. Початок пологової діяльності співпадає з активацією ліполізу. Рівень ФЛ, ТГ, загальних ліпідів і особливо вільних ЖК у сироватці крові породілля з нормальним перебігом вагітності і під час першого періоду пологів підвищується у порівнянні з цими показниками у здорових невагітних жінок. За слабкої пологової діяльності зменшується вміст ФЛ, вільних ЖК і загальних ліпідів у порівнянні з цими показниками у здорових роділля.

Серед обмінних процесів, які підтримують гомеостаз ліпідів під час вагітності, неабиякого інтересу представляє метаболізм ЛП, які беруть участь у переносі до тканин білкових і ліпідних комплексів, грають важливу роль в утворенні клітинних мембран, синтезі стероїдних гормонів і т. д. При нормальному перебігу вагітності із зростанням її строку спостерігається збільшення інтенсивності перекислового окислення ЛП на фоні зростання їхнього вмісту у сироватці крові. Це може бути зумовлене перебудовою обмінних процесів, додатковою витратою ЛП на формування фетоплацентарного комплексу, а також, можливо, пов'язано зі зміною якісного складу ЛП.

Дослідження складу ліпідів у сироватці крові свідчать про зростання рівня загального ХС переважно за рахунок ХС ЛПНЩ на ранніх строках вагітності. Вміст ХС у ЛПВЩ, ЛПДНЩ, загальних ліпідів, ТГ у ці строки не відрізнялося від рівнів цих ліпідів у сироватці крові здорових невагітних жінок. У ранні строки вагітності відбувається зміна складу основних класів ЛП: зростає вміст білка у ЛПВЩ і у класі ЛПНЩ+ЛПОНЩ, у цих же класах ЛП відмічалось і зростання ліпідного компонента.

Посилена утилізація ЖК у печінці і гіперінсулінізація викликають зростання синтезу ТГ, ХС, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. ЖК, ХС, ФЛ і інші ліпіди витрачаються на формування тканин плоду. Інтенсивне накопичення жирових запасів у материнському організмі здійснюється до 30-го тижня вагітності, потім цей процес значно гальмується.

Отримані дані про порушення обміну ліпідів при пізніх гестозах вагітних: в амніотичній рідині знайдено зростання кількості вільного ХС, ТГ, лецитину, зменшення кількості етерифікованого ХС і лізофосфатидів. Такі зміни характерні для депресії лецитинхолестеролацилтрансферази.

У третьому триместрі вагітності крім накопичення енергетичного матеріалу - ТГ, відбувається накопичення будівельного матеріалу - ХС для мембран клітин у складі ЛПНЩ. Підвищення рівня ХС - ЛПНЩ може бути пов'язано з уповільненим їхнім катаболізмом, оскільки у складі апо-В-містких ЛП вміст білків і ліпідів стає майже рівним (співвідношення між ними 1,08), у той час, коли у невагітних жінок це співвідношення 1,59 (переважання ліпідного компонента). У ЛПВЩ у порівнянні з першим триместром ще більше зростає кількість ліпідів, хоча вміст ХС і етерифікованого ХС таке саме, що дозволяє припустити, наявність ЛПВЩ, збагачених ТГ, тобто відбувається інтенсивний обмін етерифікованого ХС ЛПВЩ і ЛПДНЩ, що свідчить про уповільнення катаболізму ЛПВЩ у судинному руслі. Активність лецитинхолестеролацилтрансферази, хоча і збільшена у порівнянні з першим триместром, лишається у межах норми, що дозволяє зберігати ХС в організмі жінки.

Ліпідтранспортна система крові при запальних процесах

Метаболічна відповідь організму на запалення

Найбільш детально вивчено зміни ліпідтранспортної системи при інфекційному запаленні і септицемії. Одним з головних пускових механізмів розвитку запального процесу являється виділення бактеріальних ліпополісахаридів (ЛПС). Зв'язування ЛПС з CD14 рецепторами імунокомпетентних клітин приводе до їхньої активації і вивільненню прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО). Контроль за дією ЛПС в організмі виконують білок зв'язуючий ЛПС, ЛПВЩ, сироватковий амілоїдний білок і ряд інших білків. Інтенсивність запального процесу і зміни ліпідтранспортної системи залежать від кількості ЛПС. Малі дози ЛПС стимулюють продукцію. Знижується і активність білку, що переносить ефіри ХС, що може привести до росту вмісту ХС ЛПВЩ. Зміни структури ЛПВЩ перетворюють їх у так звані «гострофазові ЛПВЩ», які здатні стимулювати запальний процес. Гострофазові білки містять на 25% менше ліпідів на мг білку, і до 50% ефірів ХС у їхньому гідрофобному ядрі заміщені на ТГ. Знижується вміст фосфатиділінозитулу і фосфатидилетаноламіну. У ФЛ і ефірах ХС знижується кількість поліненасичених ЖК. Зростає вміст вільних ЖК. Модифікується і білковий склад. Апо-А1 заміщується на сироватковий амілоїдний білок. Існує точка зору, що зниження фосфатиділінозитула і фенілетіламіну зумовлене їх витісненням. Встановлено, що сироватковий амілоїдний білок удвічі знижує спорідненість ЛПВЩ до гепатоцитів і у 3 - 4 рази збільшує спорідненість до макрофагів, знижує активність лецитинхолестеролацилтрансферази, збільшує активність холестеролестерази у макрофагах і сповільнює елімінацію ХС з макрофагів. Сироватковий амілоїдний білок індукує адгезію і хемотаксис моноцитів і нейтрофілів, що інгібується нормальними ЛПВЩ. Разом із тим сироваткові амілоїдні білікі здатні зв'язувати ЛПС, мають імуномодельючу активність і інгібують «кисневий вибух» у моноцитах. Окрім зазначеного, за дії прозапальних цитокінів знижується активність важливих антиоксидантів ферментів

ЛПВЩ, що сприяє розвитку запального процесу. Зменшення активності антиоксидантних ферментів пов'язано з їх заміщенням на церулоплазмін і гострофазний білок апо-J, що розглядається як прозапальний зсув при ішемічній хворобі серця. Таким чином, запускається коло патологічних змін ЛПВЩ. Зниження протизапальної і антиоксидантної активності ЛПВЩ спричинює окислювальну модифікацію ЛПНЩ і, як наслідок, порушення їхньої взаємодії, у тому числі і з наднирниками, що зумовлює зміни кортикостероїдного фону.

Після запалення у печінці відмічаються значні зміни у білковому складі ЛПВЩ і зміни рівнів апобілків А-I і С-III, а у ряді випадків розвивається гіпохолестеринемія. Проте у більшості випадків запальний процес супроводжується гіперхолестеринемією і гіпертригліцеридемією. Зростання кількості ТГ зумовлене зростанням продукції ЛПДНЩ печінкою і зниженням активності їх ліполізу ліпопротеїновою ліпазою. При запальному процесі знижується активність експресії апо-E, що у свою чергу приводить до уповільнення елімінації ЛПДНЩ з кровотоку і до зростання рівня ТГ. Гіпертригліцеридемія стимулює активність індукцибельної циклооксигенази ендотеліальними клітинами і продукцію прозапальних ейкозаноїдів, цитокінів і хемокінів. Враховуючи нездатність ендотеліальних клітин продукувати активний кисень, можна припустити, що модифікація доставки полі ненасичених ЖК до ендотеліальних клітин може модифікувати активність запального процесу.

Прозапальні цитокіни (IL-6) активують вироблення ХС у печінці. Фактор некрозу пухлин активує ключовий фермент синтезу ХС - 3-гідроксі-3-метилглутарил кофермент А редуктазу, що веде до гіперхолестеринемії. Існує точка зору, що ріст вмісту ЛП у плазмі крові при запальних процесах являється стереотипною захисною реакцією. Відмічено, що у хворих похилого віку з концентрацією ХС плазми понад 6,5 ммоль/л ризик летального завершення інфекційного процесу вдвічі нижче, ніж в осіб із вмістом ХС плазми менше 5,0 ммоль/л. Можливо, протекційна властивість

ЛП зумовлена а їхньою здатністю активувати моноцити і підвищувати активність продукції запальних цитокінів. Це підтверджується роботами, в яких продемонстровано, що у щурів, дефіцитних за апо-В100/Е рецептору, виражена гіперхолестеринемія супроводжувалась високою концентрацією прозапальних цитокінів і високою резистентністю до запалення. Вірогідно, така картина зумовлена не ростом активності моноцитів, а модуляцією їхньої активності ліпідними компонентами ЛП і, зокрема, їх ЖК як попередниками простаноїдів.

ЛПВЩ являється одним з білків, що переносять у крові глюкокортикоїдні гормони. У цьому процесі значна роль належить апо-протеїну АІ. Зазначені особливості не вичерпують участі ЛПВЩ у дії глюкокортикоїдів. За відсутності ЛПВЩ ефективність дії гідрокортизону була значно нижче в експериментальних дослідженнях. Глюкокортикоїди, у свою чергу, беруть участь у регуляції синтезу ЛПВЩ. Порушення нормальної взаємодії у системі глюкокортикоїди - ЛПВЩ, вірогідно, може потенціювати запальний процес. Таке припущення базується на наступних фактах. Низька концентрація глюкокортикоїдів сприяє розвитку запального процесу і, у ряді випадків, навіть потенціює його через кортиколіберин. За низької концентрації ЛПВЩ активність глюкокортикоїдів нижче, ніж за високої, змінений транспорт глюкокортикоїдів. За низької концентрації ЛПВЩ, ЛПС будуть зв'язуватися з ліпополісахаридзв'язуючим протеїном, і стимулювати продукцію цитокінів, що потенціюють запальний процес.

Холестерин і імуногенез

Система імунітету являється однією з найважливіших систем організму, яка забезпечує постійність внутрішнього середовища організму від чужорідної інформації. Незважаючи на те, що виділяють гуморальну і клітинну ланку імунітету, в основі будь-якої імунної реакції лежать клітинні феномени проліферації, диференціювання і розпізнавання. Ефективність вказаних процесів визначається ефективністю метаболічних процесів, що перебігають в імунокомпетентних клітинах.

У зв'язку із цим цікавим представляється взаємозв'язок імунної і ліпідтранспортної систем, яка визначає стан мембрани лейкоцита. Одним з найважливіших механізмів порушення функціонування системи імунітету являється патологія клітинних біомембран імунокомпетентних клітин у результаті активації перекислого окислення ліпідів, накопичення ХС, прояви трансмембранної асиметрії ліпідів, дефіциту полієнових кислот и ін. У нормі вміст ХС, як у клітині, так і у плазматичній мембрані стабільно. Гомеостаз ХС у клітині підтримується сумісною регуляцією ендогенного синтезу і екзогенного захвата ХС ЛП рецепторами ЛПНЩ. Потрапляння екзогенного ХС опосередкується специфічними рецепторами до ЛПНЩ, існування яких на лімфоцитах доведено рядом експериментів, зокрема за допомогою моноклональних антител (CD91) вдається виявити рецептори до ЛПНЩ на клітинах лімфоцитарного ряду. Інтерналізація рецепторів сягає максимуму при концентрації ЛПНЩ 60 мкг білку/мл. Регуляція активності лімфоцитів у плазмі крові ЛП плазми здійснюється за рахунок модифікації рівня мембранного ХС. Вважають, що всі класи ЛП можуть впливати на мітоген-стимульовану проліферацію лімфоцитів; у меншому ступені це притаманне ЛПВЩ. При застосуванні різних мітогенів виявилось, що ЛПНЩ пригнічують проліферацію Т-лімфоцитів і стимулює проліферацію В-лімфоцитів (ліпополісахариди).

При вивченні стану ліпідтранспортної системи у хворих з вираженою депресією і в осіб, що скоїли серйозні суїцидальні спроби, виявлено значне зниження рівня ЛПВЩ, а також висока негативна кореляція між ЛПВЩ і співвідношенням $C04+/C08+$ -лімфоцитів. Автори підкреслюють, що зниження рівня ЛПВЩ являється маркером депресивних станів і це зниження, ймовірно, викликане імунозапальними змінами при таких станах.

Слід враховувати і складні взаємовідносини між ліпідтранспортною системою і цитокінами. Інфекції, запалення і травма викликають зміни широкого спектра білків гострої фази, і ці зміни модулюються цитокінами. При відповіді організму хворого на пошкодження виникають значні зміни

ліпідного метаболізму і рівня циркулюючих ЛП, які також регулюються цитокінами. Велика кількість цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини, інтерлейкіни, інтерферони, збільшують рівень сироваткових ТГ. Швидке зростання (протягом 1-2 годин) ЛП переважно зумовлене зростанням секреції ЛПДНЩ у печінці, тоді як більш пізнє підвищення може бути зумовлене різними факторами, включаючи не тільки збільшення печінкою продукції ЛПДНЩ або видалення цих ЛП, а і знижену ліпопротеїнліпазную активність і рівні апопротеїнів Е для ЛПДНЩ.

Висувається припущення, що імуномодельючий вплив ЛП реалізується шляхом впливу на проліферативну активність Т- і В-лімфоцитів, функцію регуляторних Т-супресорів і продукцію інтерлейкіну-1 і інтерлейкіну-2.

Також є експериментальні дані про стимуляцію імунної відповіді в умовах набутої гіперхолестеринемії. Відмічають посилення гуморальної і клітинної відповіді на окремі антигени у тварин з експериментальною гіперглікемією, що супроводжується гіперхолестеринемією. У теперішній час є ряд свідочств патогенетичної взаємодії між механізмами розвитку метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, рака, а також деякі посилення на ймовірний взаємозв'язок зазначених хвороб у популяції. За даними крупного ретроспективного дослідження протягом 16 років у Глазго, висунуте припущення, що ЛП плазми можуть попереджати розвиток пухлин *in vivo*.

Відомі факти поєднання низького рівня ХС і анемії у популяції здорових жінок. Також доведено, що у групах з більш високим середнім рівнем ХС менше ризик смерті від онкологічних захворювань.

Стан ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб

Для ВІЛ-інфікованих хворих характерна рання гіпохолестеринемія і більш пізня гіпертриглицеридемія. У хворих на СНІД і ВІЛ-інфікованих виявлена достовірною кореляція між рівнем інтерферону і ТГ сироватки, і не знайдена з ХС. Відсутня кореляція між рівнем ТГ і фактора некрозу пухлин, між синтезом лімфокінів і втратою маси тіла. Пізня гіпертриглицеридемія може бути пов'язана зі здатністю фактора некрозу пухлин стимулювати синтез ЖК

гепатоцитами. Численні дослідження показують, що гіпохолестеринемія, з одного боку, може бути одним з важливих маркерів прогресування хвороби, а з іншого – пов'язана зі специфічними змінами функції імунної системи.

IV. Наслідки і ускладнення дисліпопротеїнемій. Принципи і цілі відновлення нормального ліпідного складу крові.

Ускладнення і наслідки ДЛП

Основним закономірним наслідком і ускладненням ДЛП являється атеросклероз і звуження їхнього просвіту із наступним порушенням кровопостачання органів:

- 1) атеросклероз аорти приводе до артеріальній гіпертензії і може сприяти формуванню атеросклеротичних вад серця: стенозу і недостатності аортального клапану;
- 2) атеросклероз судин серця - ІХС може привести до розвитку:
 - a) інфаркту міокарда;
 - b) порушень ритму серця;
 - c) вад серця (структурні порушення серця);
 - d) серцевої недостатності (захворювання, що пов'язане з недостатністю кровопостачання органів у спокої при навантаженні часто супроводжується застоєм крові);
 - e) атеросклероз судин мозку веде до різних порушень розумової діяльності, а за повного закриття судини – до ішемічного інсульту;
 - f) атеросклероз ниркових артерій зазвичай проявляється артеріальною гіпертензією;
 - g) атеросклероз артерій кишечника може привести до інфаркту кишечника (гибель ділянки кишечника внаслідок повного припинення притоку крові до нього);
 - h) атеросклероз судин нижніх кінцівок приводе до розвитку переміжної кульгавості (раптова поява болю у гомілках при ходьбі,

що проходить після зупинки), виразок (глибоких дефектів шкіри і підлеглих тканин) і ін.

Різноманітність типів дисліпопротеїдемій і їх клінічні прояви вказує на те, що порушення ліпідного гомеостазу може статися на будь-якому рівні, тому не може бути стандартного підходу до лікування цієї категорії хворих. Необхідно індивідуалізувати корекцію ДЛП, залежно від типу порушення ліпідного обміну, клінічного варіанту перебігу. Ціль лікування – звести до мінімуму ризик розвитку атеросклерозу судин, ІХС і панкреатиту.

Лікування ГЛП завжди починається з дієти. Основними принципами гіполіпідемічної дієти являються: зниження маси тіла, забезпечення загальної калорійності дієти на 55% вуглеводами, 10 - 15% білками і до 30% жирами, а саме 10% насичених, моно ненасичених і полі ненасичених ЖК, ХС менше 300мг на день і 35мг на день клітковини у вигляді бобових, а також інших овочів і фруктів.

Велике значення має також відмова від шкідливих звичок і підвищення фізичної активності.

Припинення паління дозволяє знизити ризик виникнення ускладнень атеросклерозу на 50 %. Помірне вживання алкоголю може супроводжуватися підвищенням рівня ХС ЛПВЩ, але значення цих змін остаточно не встановлене. А фізичні тренування аеробного типу викликають достовірне підвищення рівня антиатерогенних ЛПВЩ і зниження ТГ.

Дієтична корекція ДЛП Європейська асоціація експертів сформулювала сім «золотих» правил харчування, які допомагають значно знизити захворюваність на атеросклероз і серцево-судинні захворювання:

1. Зменшити на 10% загальне споживання жирів.
2. Різко зменшити у раціоні насичені жири (тваринні жири, масло, вершки, сир, яйця, м'ясо).
3. Збільшити споживання продуктів, багатих на поліненасичені (ω -3) ЖК (рослинні масла, риба і морепродукти).

4. Збільшити в раціоні долю клітковини і складних вуглеводів (овочі, фрукти, крупи).

5. Замінити у домашньому приготуванні їжі вершкове масло і маргарин на рослинне масло.

6. Різко зменшити споживання продуктів, багатих на холестерин.

7. Значно знизити кількість повареної солі у раціоні харчування.

В випадку збереження високого рівня ліпідів у сироватці крові, необхідна специфічна медикаментозна терапія (другий етап), характер якої залежить від виду ДЛП. Наприклад, при гіперхолестеринемії назначають статини, секвестранти жовчних кислот, пробукол; при гіпертригліцеридемії - фібрати, ніотинову кислоту і її похідні. Подібна тактика у більшості випадків дозволяє не тільки знизити рівні ХС і ТГ у крові, але й послабити прогресування атеросклерозу, а іноді – навіть часткової регресії захворювання.

Немедикаментозні підходи до корекції гіперхолестеринемії

1. Екстракорпоральне видалення атерогенних апо-В-містких ЛП або аферез ЛПНЩ.

2. Хірургічна корекція. За неефективності вищезазначених терапевтичних заходів іноді виконують операцію часткового ілеошунтування (виключення більшої частини клубової кишки з активного травлення шляхом накладення анастомозу між її проксимальним кінцем і початковим відділом товстої кишки. У результаті такої операції знижується всмоктування ХС і жовчних кислот, що прискорює катаболізм ХС у печінці. Трансплантація печінки застосовується при лікуванні хворих з сімейною гомозиготною гіперхолестеринемією. У таких хворих пересаджена печінка являється єдиним джерелом апо-В, Е-рецепторів. Гепатоцити з нормальними апо-В, Е-рецепторами виконують рецепторний захват ЛПНЩ і їхній катаболізм. Рівень ХС ЛПНЩ при цьому знижується у декілька разів, а при одночасному застосуванні статинів – навіть сягає нормального рівня.

3. Генно-інженерні підходи – генетична корекція спадкового дефекту апо-В, Е-рецепторів.

Профілактика дисліпідемії

Первинна профілактика дисліпідемії (попередження її розвитку)

1. Немедикаментозна дія на фактори ризику, що можуть бути модифікованими:
 - 1) нормалізація маси тіла;
 - 2) дотримання дієти зі зниженим вмістом жирів і повареної солі (до 5 г на добу), збагаченої вітамінами і клітковиною;
 - 3) відмова від прийому алкоголю і паління;
 - 4) індивідуально підібраний рівень фізичного навантаження;
 - 5) обмеження емоційних перевантажень;
 - 6) нормалізація показників глюкози крові;
 - 7) нормалізація артеріального тиску (нижче 140/90 мм рт.ст.);
 - 8) своєчасне повноцінне лікування захворювань, які можуть привести до дисліпідемії, наприклад, захворювань щитоподібної залози і печінки.

Вторинна профілактика (тобто в осіб з дисліпідемією) направлена на попередження появи і прогресування атеросклеротичних змін судин і розвитку ускладнень:

- 1) немедикаментозний вплив на фактори ризику, що модифікуються;
- 2) медикаментозне лікування дисліпідемії.

VII. Примірники тестових завдань:

- 1) Тестові завдання для перевірки вхідного рівня знань:
 1. До патології жирового обміну відноситься:
 - A) Гіперурікемія
 - B) Гіперпротеїнемія
 - C) Гіперглікемія

- D) *Стеаторея
2. ЛПДНЩ синтезуються:
- A) *У печінці
 - B) У нирках
 - C) У селезінці
 - D) У легенях
 - E) У м'язах
3. Функцією ЛПВЩ являється:
- A) *Видалення надлишку холестерину з мембран клітин
 - B) Транспорт холестерину до клітин
 - C) Транспорт ліпідів до клітин слизової ШКТ
 - D) Видалення ліпідів з печінці
 - E) Транспорт ліпідів до клітин
4. *Антиатерогенні ЛП – це:
- A) ЛПВЩ
 - B) ЛПНЩ
 - C) ЛПДНЩ
 - D) ЛППЩ
5. Гіперліпідемія може бути:
- A) *Аліментарною, транспортною і ретенційною
 - B) Гострою і хронічною
 - C) Компенсованою і декомпенсованою
6. Зростання яких ЛП у крові має максимальний атерогенний вплив?
- A) Фосфоліпопротеїдів
 - B) *ЛПДНЩ
 - C) Гліколіпопротеїдів
 - D) ЛПВЩ
7. Гіпертрофічне ожиріння характеризується:
- A) Зростанням кількості адипоцитів
 - B) Зменшенням кількості адипоцитів

- С) *Збільшенням розмірів адипоцитів
- Д) Збільшенням розмірів і кількості адипоцитів
- Е) Зменшенням розмірів адипоцитів

8. Механізми виникнення ожиріння:

- А) *Нейрогенні, ендокринні, метаболічні
- В) Нейрогенні, ендокринні, імунні
- С) Аутоімунні, ендокринні, метаболічні

9. Наслідками нестачі ненасичених жирних кислот являється:

- А) *Порушення сперматогенезу
- В) Ожиріння
- С) *Атеросклероз
- Д) *Жирова дистрофія печінки
- Е) Зниження перекислого окислення ліпідів

10. Ожирінню сприяє підвищення:

- А) Тонусу симпатичної нервової системи
- В) *Інсуліну
- С) *Глюкокортикоїдів
- Д) Статевих гормонів
- Е) Тироксину

11. Ожирінню перешкоджає підвищення вмісту:

- А) *Статевих гормонів
- В) *Тироксину
- С) Інсуліну
- Д) Глюкокортикоїдів

12. Ожиріння сприяє:

- А) *Підвищенню АТ
- В) Зниженню АТ
- С) *Зростанню активності системи згортання крові
- Д) Зниженню активності системи згортання крові

13. Жирове голодування приводить до:

- A) Не має наслідків
- B) *До втрати маси тіла
- C) *Зростання розпаду білків
- D) До тотального авітамінозу
- E) До дефіциту жиророзчинних вітамінів

14. Антиатерогенна функція ЛПВЩ пов'язана з активністю ферменту:

- A) *Ацетілхолестеринацилтрансферази
- B) Ендотеліальної ліпопротеїдліпази
- C) Печінкової ліпопротеїдліпази
- D) Орнітінкарбамаїлтрансферази

15. Арахідонова кислота являється попередником:

- A) *Лейкотрієнів
- B) *Простагландинів
- C) Брадикініну
- D) *Тромбоксану A2

16. Дефіцит якої амінокислоти сприяє жировій інфільтрації печінки:

- A) Триптофан
- B) Аргінін
- C) *Метіонін
- D) Валін

2. Тестові завдання для перевірки вихідного рівня знань:

1. У дитини виявлена схильність до ожиріння, яка є результатом діатезу. Назвіть вид діатезу, при якому частіше може розвинути́сь ожиріння:

- A) *Нервово-артритичний
- B) Ексудативно-катаральний
- C) Лімфатико-гіпопластичний
- D) Астенічний

2. Пацієнт 16-ти років, що страждає на хворобу Іценко-Кушінга, консультований з приводу надмірної ваги тіла. При опитуванні з'ясувалося, що енергетична цінність спожитої їжі складає 1700-1900 ккал/добу. Яка провідна причина ожиріння у даному випадку?
- A) *Надлишок глюкокортикоїдів
 - B) Нестача інсуліну
 - C) Надлишок інсуліну
 - D) Нестача глюкокортикоїдів
 - E) Гіподинамія
3. Пацієнтці з високим ступенем ожиріння у якості харчової добавки було рекомендовано карнітин для поліпшення "спалювання" жиру. Яку безпосередню участь бере карнітин у процесі окиснення жирів?
- A) *Транспорт ВЖК з цитозоля до мітохондрій
 - B) Транспорт ВЖК з жирових депо до тканин
 - C) Бере участь в одній з реакцій бета-окиснення ВЖК
 - D) Активація ВЖК
 - E) Активація внутрішньоклітинного ліполізу
4. Жінка 44-х років скаржиться на загальну слабкість, біль у ділянці серця, значне збільшення маси тіла. Об'єктивно: обличчя місяцеподібне, гірсутизм, АТ- 165/100 мм рт.ст., зріст -164 см, вага - 103 кг; переважно накопичення жиру на шиї, верхньому плечовому поясі, животі. Що є основним патогенетичним механізмом ожиріння у жінки?
- A) *Підвищення продукції глюкокортикоїдів
 - B) Зниження продукції тиреоїдних гормонів
 - C) Підвищення продукції інсуліну
 - D) Зниження продукції глюкагону
 - E) Підвищення продукції мінералокортикоїдів
5. Ожиріння є розповсюдженим захворюванням. Метою лікування є зниження вмісту нейтральних жирів в організмі. Який

гормоночутливий фермент має найбільше значення у внутрішньоклітинному ліполізі?

- A) *Тріацилгліцеролліпаза
- B) Протеїнказа
- C) Аденілатциклаза
- D) Діацилгліцеролліпаза
- E) Моноацилгліцеролліпаза

6. При обстеженні пацієнта виявлено ожиріння II ступеня. З'ясувалось, що він любить вживати багато солодоців, жирну їжу, веде малорухливий спосіб життя, тому в його організмі пріоритетним є анаболічний тип обміну. Який з наступних шляхів можна вважати амфіболічним?

- A) *Цикл трикарбонових кислот
- B) Глюконеогенез
- C) Ліполіз
- D) Гліколіз
- E) Окиснення жирних кислот

7. У мишей із спадковим ожирінням встановлено гіперглікемію та зниження кількості інсулінових рецепторів у ліпоцитах. Який патогенетичний механізм є первинним у посиленні ліпогенезу у цих тварин?

- A) *Гіперінсулінемія
- B) Гіпоінсулінізм
- C) Гіпертрофія ліпоцитів
- D) Зниження толерантності до глюкози
- E) Підвищення депонування жирів

8. У спортсмена після припинення тренувань виникло ожиріння. Який патогенетичний механізм ожиріння є головним в даному випадку?

- A) *Невідповідність енерговитрат споживанню їжі
- B) Підвищення тонуусу парасимпатичної нервової системи

- C) Зниження тону́су симпатичної нервової системи
 - D) Недостатня мобілізація жиру з депо
 - E) Пригнічення центру ситості
9. У пацієнта при обстеженні виявлено ознаки ожиріння, гіперхолестеринемію, ознаки атеросклерозу. Що може бути причиною цього явища?
- A) *Постійне вживання жирів тваринного походження.
 - B) Порушення травлення у шлунку.
 - C) Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів.
 - D) Порушення всмоктування водорозчинних вітамінів.
 - E) Порушення рухової функції шлунково-кишкового тракту.
10. У чоловіка 30 років після перенесеного енцефаліту розвинулося церебральне ожиріння. Який ведучий механізм цього ожиріння
- A) *Булімія, поліфагія
 - B) Зниження основного обміну
 - C) Посилення перетворення глюкози в жир
 - D) Пригнічення лі полізу
 - E) Гіперінсулінемія
11. Хвора 35-ти років за рік збільшила вагу на 20 кг при звичайному харчуванні. Відзначає мерзлякуватість, сонливість, задишку. Мама і сестра огрядні. Об'єктивно: зріст 160 см, вага 92 кг, ІМТ - 35,9. Ожиріння рівномірне, стрій немає. Обличчя амімічне, шкіра суха, язик потовщений. Тони серця глухі. ЧСС-56/хв., АТ- 140/100 мм рт.ст. Закрепи. Аменорея 5 місяців. ТТГ - 28 мкМО/л (норма -0,32-5). На краніограмі патології не виявлено. Яка етіологія ожиріння?
- A) *Гіпотиреоїдне
 - B) Гіпооваріальне
 - C) Гіпоталамо-гіпофізарне
 - D) Аліментарно-конституціональне
 - E) Гіперкортикоїдне

12. Хвора К., 42 років. Має зріст 162 см, масу тіла 87 кг, ІМТ=33, кг/м².

Загальний стан задовільний. Тони серця глухі, при аскультації шуми не прослуховуються. Частота серцевих скорочень 72/хв. В легенях дихання везикулярне. Нижній край печінки виступає на 1,5 – 2 см з-під н/краю правого підребер'я. Набряків не спостерігається. Звернулась на консультацію до ендокринолога з метою визначення ожиріння, його ступеню, засобів лікування. Артеріальний тиск: справа – 140/90 мм рт.ст., зліва – 145/85 мм рт.ст. Визначте тип ожиріння та його ступінь?

- A) *Аліментарно-конституційне ожиріння, 1 ст
- B) Аліментарно-конституційне ожиріння, 3 ст
- C) Аліментарно-конституційне ожиріння, 2 ст
- D) Гіпоталамічне ожиріння 2 ст
- E) Надлишкова вага

13. Хвора Н., 32 років після I-х пологів прибавила 20 кг у масі тіла, а після II-х – 30 кг. В даний час ріст хворої складає 168 см, вага – 120 кг, індекс маси тіла понад 40 кг/м². Ожиріння носить диспластичний характер, на шкірі сідниць, внутрішній поверхні стегон, молочних залоз смуги розтягнення рожевого кольору. АТ 160/100 мм рт.ст. Який тип ожиріння має місце у хворої?

- A) *Гіпоталамо-гіпофізарне
- B) Аліментарноконституційне
- C) Ендокринно-обмінне
- D) Церебральне
- E) Метаболічний синдром

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Базова

1. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. / Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко [та ін.]; за ред.: М. Н. Зайка, Ю. В. Биця, М. В. Кришталя. - 5-е вид., перероб. і допов. - К. : Медицина, 2015. - 752 с.
2. Патофізіологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закл. / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко [та ін.]; за ред. М. Н. Зайка, Ю. В. Биця. - 2-е вид., переробл. і допов. - К. : Медицина, 2008. - 704 с.
3. Патологическая физиология : учебник / под ред. А. Д. Адо [и др.]. - М. : Триада-Х, 2001. – 574 с.

Допоміжна

1. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. / О. В. Атаман. - Вінниця : Нова кн., 2012. - Т. 2 : Патофізіологія органів і систем / О. В. Атаман. - Вінниця : Нова книга, 2016. - 448 с.
2. Атаман О. В. Патофізіологія : підруч. для студ. У 2-х т. Т. 1 : Загальна патологія / О. В. Атаман. - Вінниця : Нова книга, 2012. - 592 с.
3. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. / О. В. Атаман. - Вид. 4-е. - Вінниця : Нова книга, 2010. - 512 с.
4. Берсудский С. О. Избранные лекции по патофизиологии / С. О. Берсудский. – Саратов : СГМУ, 2004. – 304 с.
5. Патофизиология : учебник в 2 т. Т. 1 / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 629 с.
6. Внутрішня медицина: підручник / Н.М. Середюк, Є.М. Нейко, І.П. Вакалюк та ін.; за ред. Є.М. Нейка. – К.: Медицина, 2009. – 1104 с.
7. Ожирение у подростков: монография / Ю. И. Строев [и др.]. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. - 216 с.
8. Трошина Е. А. Ожирение у женщин: монография / Е. А. Трошина, В. Н. Покусаева, Е. Н. Андреева; под ред. Г. А. Мельниченко, Н. К.

Никифоровского. - Москва: Медицинское информационное агентство,
2017. - 268 с.