

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
III курса медико-диагностического факультета
по патологической физиологии

Тема: **НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ**

Время 3 ак. часа

Актуальность темы: углеводы, как один из главных источников энергии, необходимы для обеспечения жизнедеятельности организма. Они включены практически во все виды обмена веществ (нуклеиновых кислот, белков, липидов, нуклеозидов, нуклеотидов, ионов). Нарушения обмена углеводов обширны и являются ведущим звеном в патогенезе многих заболеваний. Наиболее частой и тяжелой формой патологии углеводного обмена является сахарный диабет (СД). По данным экспертов ВОЗ, диабет увеличивает общую смертность пациентов в 2–3 раза. Примерно в 3 раза чаще у них выявляется сердечно-сосудистая патология, в 10 раз — слепота, в 20 раз — гангрена конечностей.

Знание основных механизмов нарушения углеводного обмена, этиологии, патогенеза СД является необходимым условием для диагностики и патогенетической терапии заболеваний обмена веществ и эндокринной системы.

Липиды — разнородные по химическому составу и выполняемым функциям вещества: жирные кислоты (ЖК), фосфолипиды (ФЛ), гликолипиды, холестерин (ХС) и его эфиры, триглицериды (ТГ), стерины, воски и др. Жиры содержатся во всех тканях организма и относятся к основным и обязательным компонентам пищи человека. Потребность человека в жирах колеблется в диапазоне 80–100 г, потребность в незаменимых ЖК — 4–8 г/сут. Нарушение метаболизма липидов приводит к изменению их функций и развитию патологических процессов, таких как: ожирение, истощение, дислиппротеинемии, липодистрофии и липидозы. Нарушение обмена липопротеинов (ЛП) является одним из факторов, способствующих развитию атеросклеротического процесса.

Учебные цели занятия:

1. Изучить этиологию и патогенез нарушений углеводного обмена.
2. Изучить этиологию и патогенез СД.
3. Изучить этиологию и патогенез нарушений липидного обмена.
4. Рассмотреть нейрогенные, эндокринные и метаболические механизмы ожирения.
5. Изучить факторы риска, этиологию и патогенез атеросклероза (АС).

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать типовые формы нарушений углеводного обмена.
2. Знать причины нарушения нейрогуморальной регуляции углеводного обмена.
3. Уметь объяснить причины и механизмы возникновения гипер- и гипогликемических состояний.
4. Знать наследственные нарушения углеводного обмена.
5. Знать современные представления об этиологии и патогенезе СД.
6. Уметь объяснить взаимосвязь основных функциональных нарушений и метаболических расстройств при СД.
7. Знать основные формы нарушений липидного обмена.
8. Уметь охарактеризовать тип дислиппротеинемии (ДЛП).
9. Уметь объяснить причины, механизмы и последствия ожирения.
10. Знать современные концепции атерогенеза.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы из смежных дисциплин с целью наиболее полного усвоения материала:

Курс биологической химии:

- обмен и функции липидов.
- причины ожирения, классификация.
- обмен и функции углеводов.
- гликогенозы и агликогенозы, наследственные нарушения моносахаридов и дисахаридов.
- галактоземия, фруктоземия, непереносимость дисахаридов.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Типовые формы нарушений углеводного обмена: гипо- и гипергликемические состояния, принципы диагностики.
2. Сахарный диабет (СД): определение понятия, принципы классификации, этиология, патогенез 1-го и 2-го типов СД; нарушения обмена веществ, физиологических функций.
3. Острые и хронические осложнения СД, механизмы развития. Моделирование сахарного диабета в эксперименте.
4. Общая характеристика клинико-лабораторных исследований и нагрузочных тестов для выявления сахарного диабета.
5. Нарушения липидного обмена. Общее ожирение: виды, механизмы, патогенетические нарушения.
6. Дислиппротеинемии: виды, классификация, этиология, патогенез. Нарушение обмена фосфолипидов. Гиперкетонемия. Нарушение обмена холестерина: механизмы гипо- и гиперхолестеринемий.
7. Атеросклероз, факторы риска, механизмы развития, роль в патологии. Метаболический синдром.
8. Клинико-лабораторные показатели нарушений липидного обмена. Определение весо-ростового показателя (индекс Кетле); клиническое значение.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Нарушения обмена углеводов могут происходить на следующих этапах:

1. Переваривание и всасывание углеводов.
2. Депонирование углеводов.
3. Промежуточный обмен углеводов:
 - анаэробное (гликолиз) расщепление глюкозы;
 - аэробное (окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА, цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), пентозофосфатный шунт (ПФС)) расщепление глюкозы;
 - процесс глюконеогенеза (синтез глюкозы из неуглеводных предшественников - лактата, глюконеогенных аминокислот и глицерола);
 - взаимопревращение гексоз;
 - образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеотидов;
 - синтез жирных кислот (из ацетил-КоА и глицерина).
4. Выделение глюкозы почками и ее реабсорбция.

НАРУШЕНИЕ ПЕРЕВАРИВАНИЯ (РАСЩЕПЛЕНИЯ) И ВСАСЫВАНИЯ УГЛЕВОДОВ

Причины:

1. Интестинальные энзимопатии наследственного и приобретенного характера.
2. Нарушение выработки и выделения панкреатического сока при поражении ацинарной ткани поджелудочной железы (диффузный панкреатит, закупорка выводного протока камнем или опухолью).

3. Действие ферментных ядов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования (флоридзин, монойодацетат), так как моносахариды всасываются только в фосфорилированном виде.
4. Недостаток Na^+ , например, при гипофункции коры надпочечников.
5. Нарушение кровоснабжения кишечной стенки.

Нарушение расщепления (переваривания) углеводов чаще всего отмечается при дефектах ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике (интестинальные энзимопатии). К числу наиболее типичных дефектов можно отнести врожденную и приобретенную недостаточность как отдельных ферментов-дисахаридаз - лактазы, сахаразы и изомальтазы, так и недостаточность всего сахарозо-изомальтазного ферментативного комплекса.

Негидролизованная лактоза поступает в нижние отделы тонкого кишечника, где сбрасывается кишечной микрофлорой с образованием газов (вызывает метеоризм) и органических (молочной и уксусной) кислот. Их осмотическое действие привлекает в полость кишечника большое количество воды, что вызывает диарею, поэтому наиболее характерное проявление недостаточности лактазы - диарея после приема молока. Со временем у ребенка развиваются хронический дисбактериоз и нарушение физического развития. Этот синдром следует отличать от приобретенного дефицита лактазы, а также от недостаточности кишечной лактазы, встречающейся у взрослых людей вследствие снижения экспрессии гена фермента в онтогенезе.

Недостаточность сахарозо-изомальтазного ферментативного комплекса приводит к тому, что дисахариды сахароза и изомальтоза не расщепляются и не усваиваются организмом. Накапливающиеся в просвете кишечника дисахариды осмотически связывают значительное количество воды, что становится причиной диареи. В этих условиях возможно также поглощение клетками эпителия некоторого количества дисахаридов. Однако они остаются метаболически неактивными и в неизмененном виде довольно быстро выводятся с мочой.

Нарушение всасывания углеводов.

Нарушение всасывания углеводов отмечается при синдроме мальабсорбции. У новорожденных и младенцев недостаточно активны как пищеварительные ферменты, так и энзиматические системы фосфорилирования и дефосфорилирования углеводов, вследствие чего их всасывание замедлено.

НАРУШЕНИЕ ДЕПОНИРОВАНИЯ ГЛИКОГЕНА

Глюкоза может поступать в клетки экзогенным путем (из пищи) и эндогенно из депонированного гликогена (в результате гликогенолиза) или из других субстратов в результате глюконеогенеза. Основным гормоном, активирующим синтез гликогена, является инсулин.

Снижение синтеза гликогена и уменьшение его депонирования.

Уменьшение депонирования гликогена может быть обусловлено повышенным его расщеплением в условиях недостатка ресинтеза или нарушением его синтеза.

Причины:

- снижение тонуса парасимпатической нервной системы;
- гипоксии различного генеза;
- поражение гепатоцитов (острые и хронические гепатиты, отравление гепатотропными ядами - фосфором, четыреххлористым углеродом, дихлорэтаном);
- гипоавитаминозы B_1 и C ;
- нарушение эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз, недостаточность коры надпочечников - болезнь Аддисона);
- наследственные болезни - агликогеноз или гликогеноз 0 (дефект гликогенсинтазы).

Гликогенолиз. Это путь расщепления гликогена. Основными гормонами, активирующими гликогенолиз, являются глюкагон, адреналин. Кортизол вызывает длительную активацию гликогенолиза в инсулинзависимых тканях при стрессе.

Причинами усиления распада гликогена и снижения его депонирования являются:

- возбуждение симпатической нервной системы (нервные импульсы проводятся к депо гликогена и активируют процесс его распада);

- повышение продукции гормонов, стимулирующих гликогенолиз (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона);
- интенсивная мышечная работа, что обуславливается увеличением потребления глюкозы мышцами;
- лихорадка, шок, эмоциональные нагрузки.

При недостаточности гликогена субстратом для энергетических процессов в клетке становятся жирные кислоты и белки. В результате такого переключения метаболизма происходит избыточное образование кетоновых тел и развиваются **гиперкетонемия** и **кетонурия**. Использование клеткой белков как источника энергии обуславливает нарушения различных ферментативных и пластических процессов.

Гликогеновые болезни – группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза (**агликогенозы**) или распада гликогена (**гликогенозы**).

Гликогенозы - заболевания, обусловленные генетическими дефектами отдельных ферментов распада гликогена, при которых происходит его избыточное накопление в различных органах, прежде всего в печени и скелетных мышцах. При некоторых типах гликогенозов синтезируется гликоген с нарушенной структурой.

Известны 12 типов гликогенозов. В настоящее время выделяют 2 формы гликогенозов: печеночные и мышечные.

Печеночные формы. В гепатоцитах нарушается гликогенолиз, обеспечивающий нормальный уровень глюкозы в крови, поэтому их общий симптом - это **гипогликемия** в постабсорбтивном периоде. К ним относятся гликогеноз I типа (болезнь Гирке), III типа (болезнь Кори и Форбса), IV типа (болезнь Андерсена), VI типа (болезнь Герса), IX типа (болезнь Хага) и X типа.

Мышечные формы гликогенозов характеризуются нарушением гликогенолиза, обеспечивающего энергоснабжение скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью, **гипогликемия не характерна**. К ним относятся гликогенозы V (болезнь Мак-Ардла) и VIII (болезнь Таруи) типа.

Гексоземии — состояния, характеризующиеся увеличением содержания в крови гексоз выше нормы (более 6,4 ммоль/л, или 1,15 г/л). Наибольшую клиническую значимость имеет галактоземия и фруктоземия.

Галактоземия — врождённое нарушение метаболизма в виде галактоземии и галактозурии, развития катаракты, гепатомегалии, отставания в умственном развитии. Характерны рвота, желтуха. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотрофный гипогонадизм, гемолитическая анемия. Причины врождённая недостаточность галактокиназы, галактозоэпимеразы или галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы.

Наиболее часто галактоземия, или галактозный диабет наследственного или врождённого генеза наблюдается у детей через несколько дней или недель после рождения.

Фруктоземия (в том числе врождённая непереносимость фруктозы вследствие недостаточности альдозазы В) приводит к накоплению в клетках фруктозо-1-фосфата, фруктозурии, недостаточности функций печени и почек.

НАРУШЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Промежуточный обмен углеводов осуществляется на уровне клетки и включает в себя все превращения с момента их поступления в клетку (образование Г-6-Ф в глюкоили гексокиназной реакции) до образования конечных продуктов распада CO_2 и H_2O . Основной путь обмена глюкозы - гликолиз.

Когда поступление углеводов в составе пищи уменьшается, содержание глюкозы в крови поддерживается за счет гликогенолиза в печени, где запасы гликогена невелики, и они истощаются уже к 6-10 ч голодания. При продолжении голодания до 24 ч включается глюконеогенез в печени, энтероцитах и корковом веществе почек, обеспечивающий синтез 80-100 г глюкозы в сутки. На долю мозга при голодании приходится большая часть потребности организма в глюкозе.

промежуточного обмена углеводов:

1. Гипоксия, возникающая при снижении pO_2 во вдыхаемом воздухе, недостаточности дыхания и кровообращения, анемиях, интоксикациях, инфекциях, переключает клеточный метаболизм с преимущественного аэробного окисления субстратов на анаэробный. При распаде глюкозы в процессе гликолиза образуется избыток лактата, что приводит к **лактоацидозу**.

2. Нарушения функции печени. Возникновению лактоацидоза способствует также нарушение глюконеогенеза в гепатоцитах, где часть молочной кислоты в норме ресинтезируется в глюкозу и гликоген. При острых и хронических гепатитах, циррозах, отравлениях гепатотропными ядами этот процесс нарушается, молочная кислота выходит в кровь, развивается **лактоацидоз**.

3. Гиповитаминоз В₁. При недостаточности витамина В₁ возникает дефицит кокарбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза ацетил-КоА из пировиноградной кислоты. Последняя накапливается и частично переходит в молочную кислоту, содержание которой в связи с этим возрастает, и возникает **лактоацидоз**. Торможение окисления пировиноградной кислоты снижает синтез ацетилхолина и нарушает передачу нервных импульсов. При возрастании концентрации пировиноградной кислоты в 2-3 раза по сравнению с нормой возникают нарушения чувствительности, невриты, параличи.

4. Наследственные дефекты ферментов: дефект ферментов глюконеогенеза; недостаточность глюкозо-6-фосфатазы при гликогенозе I типа (болезнь Гирке) также приводят к выраженному **лактоацидозу**.

5. Ятрогенные факторы. Применение ряда лекарственных препаратов, например бигуанидов (блокаторы глюконеогенеза), при лечении сахарного диабета может привести к коме с **лактатацидозом**.

Нарушение выделения глюкозы почками

Нарушения выделения глюкозы почками связаны с уменьшением фильтрации глюкозы в клубочках или снижением ее реабсорбции в проксимальных канальцах нефрона. В случае патологии канальцев (тубулопатии) при нарушении реабсорбции глюкоза может присутствовать в моче даже в условиях нормо- или гипогликемии (почечный диабет).

Гипо- и гипергликемия

Гипогликемия – это синдром, развивающийся при снижении уровня глюкозы плазмы крови (ГПК) ниже нормы (менее 65 мг%, или 3,58 ммоль/л, для капиллярной крови – ниже 3,3 ммоль/л). Гипогликемия свидетельствует о нарушении гомеостатической регуляции концентрации ГЛ в крови.

Физиологическая гипогликемия. Выявляется при тяжелой и длительной физической нагрузке; длительном умственном напряжении; у женщин в период лактации; развивается сразу вслед за алиментарной гипергликемией благодаря компенсаторному выбросу в кровь инсулина.

Патологическая гипогликемия (гиперинсулинизм). Чаше возникает у больных сахарным диабетом в связи с передозировкой инсулина при лечении. Причиной ее могут быть также: аденома островковых клеток поджелудочной железы (инсулома); синдром Золлингера-Эллисона (аденома или карцинома поджелудочной железы, которая, по-видимому, развивается из α -клеток островков Лангерганса, ответственных за выделение глюкагона и гастрина).

Патологическая гипогликемия (без гиперинсулинизма). Выявляется: при патологии почек, сопровождающейся снижением порога для глюкозы, что приводит к потере глюкозы с мочой; нарушении всасывания углеводов; заболеваниях печени, сопровождающихся торможением синтеза гликогена и глюконеогенеза (острые и хронические гепатиты); недостаточности надпочечников (дефицит глюкокортикоидов); гиповитаминозе В₁, галактоземиях и при печеночных формах гликогенозов; голодании или недостаточном питании (алиментарная гипогликемия); недостаточности механизмов регуляции углеводного обмена у новорожденных.

Гипергликемия – повышение уровня глюкозы в плазме крови выше нормы (более 120 мг%, или 6,05 ммоль/л натощак).

Физиологические гипергликемии:

1. алиментарная;
2. нейрогенная развивается в ответ на эмоциональный стресс и обусловлена выбросом в кровь большого количества катехоламинов, образующихся в мозговом веществе надпочечников и реализующих свои гипергликемические эффекты. Освобождающаяся глюкоза быстро выходит в кровь, обуславливая гипергликемию. Физиологический смысл этого феномена состоит в обеспечении срочной мобилизации резерва углеводов для использования их в качестве источников энергии (окисления) в предстоящей повышенной двигательной активности в условиях стресса.

Причины патологических гипергликемий:

1. нейроэндокринные расстройства, когда нарушены соотношения уровня гормонов гипо- и гипергликемического действия. Например, при заболеваниях гипофиза, опухолях коры надпочечников, при феохромоцитоме, гиперфункции щитовидной железы; при недостаточной продукции инсулина, глюкагономе;
2. органические поражения центральной нервной системы, расстройства мозгового кровообращения различной этиологии;
3. нарушения функций печени при циррозе;
4. судорожные состояния, когда происходит расщепление гликогена мышц и образование лактата, из которого в печени синтезируется глюкоза;
5. действие наркотических веществ (морфин, эфир), возбуждающих симпатическую нервную систему и тем самым способствующих развитию гипергликемии.

Наиболее часто встречается гипергликемия при недостаточности инсулина и (или) его действия, которая лежит в основе сахарного диабета.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия (активности) инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервной и сердечно-сосудистой системы.

Следствием выраженной гипергликемии могут быть **полиурия, полидипсия**, изменение массы тела, сочетающееся с **полифагией**, и снижение остроты зрения. Нарушение физического развития у детей и восприимчивость к инфекциям также могут сопровождать хроническую гипергликемию. Острые, угрожающие жизни осложнения диабета - гипергликемические - кетоацидотическая кома, а также гиперосмолярная кома без кетоацидоза.

Выделяют две наиболее распространенные патогенетические категории сахарного диабета. В основе развития СД 1 типа - абсолютный дефицит секреции инсулина. При СД 2 типа причина заключается в комбинации резистентности к инсулину (инсулинорезистентность) и неадекватного компенсаторного инсулинсекреторного ответа (гиперинсулинемия).

Сахарный диабет 1 типа

(деструкция β -клеток, ведущая к абсолютному дефициту инсулина)

Иммуноопосредованный диабет. Основное звено патогенеза СД 1 типа – воспаление в островках Лангерганса, приводящее к деструкции β -клеток и дисфункции остальных клеточных типов островка. Это воспаление аутоиммунного характера (аутоиммунный инсулит) и вызывает гибель β -клеток преимущественно путем апоптоза. СД 1 типа может быть результатом дефекта системы иммунологического надзора, связанного с наследованием определенной комбинации генов главного комплекса гистосовместимости. Показана четкая ассоциация заболевания с HLA-генами - B8 и B15 (гены I класса комплекса гистосовместимости); генами DR3 и DR4; DQ B1 и DQ B2 (гены II класса комплекса гистосовместимости). Определение данных генов у больных СД 1 типа и у членов их семей может служить **генетическими маркерами** заболевания. В основе СД 1 типа лежит генетически обусловленный дисбаланс отдельных популяций иммунокомпетентных клеток.

Маркеры иммунной деструкции β -клеток: аутоантитела к антигену β -клетки, аутоантитела к инсулину, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе и аутоантитела к тирозинфосфатазам IA-2 и IA2b. Т-лимфоциты играют важную роль в инициации и развитии

аутоиммунного процесса, приводящего к уничтожению инсулинсинтезирующих клеток. Основная роль принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Метаболическими маркерами СД 1 типа является уровень инсулина и С-пептида в крови и моче (в норме соотношение концентраций инсулина и С-пептида равно 1/3); гликозилированного гемоглобина - HbA_{1c} (более 5% от всего содержания гемоглобина); нарушение толерантности глюкозы в ГГТ.

Патогенез деструкции β-клеток. Существенную роль в этих механизмах играет свободный радикал - оксид азота (NO), образующийся из L-аргинина под действием нейрональной или эндотелиальной NO-синтазы и участвует в передаче межклеточных сигналов (снижает тонус периферических сосудов с помощью инсулиноопосредованного эндотелийзависимого механизма вазодилатации; регулирует процессы в нервной ткани). Существует третья изоформа NO-синтазы - **индуцибельная (iNOS)**, которая появляется в клетках при повышении содержания провоспалительных цитокинов и может выделяться непосредственно в β-клетку, вызывая цитотоксические и цитостатические эффекты.

Каскад иммунных реакций приводит к деструкции β-клеток и активирует макрофаги островков Лангерганса, которые продуцируют провоспалительные цитокины - интерлейкин (IL) 1, фактор некроза опухолей (TNF) α, интерферон γ, способные разрушать β-клетки.

Начальное повреждение β-клеток уменьшает количество ГЛЮТ 2 на их цитоплазматической мембране, снижая чувствительность к глюкозе и тем самым уменьшает продукцию инсулина еще до их выраженной деструкции. Клинически СД 1 типа манифестирует (у детей чаще кетоацидозом), когда повреждены 80-90% островковых клеток.

Идиопатический диабет. Отсутствуют маркеры иммунной деструкции и нет связи с HLA-генами. При идиопатическом диабете наблюдается постоянный дефицит инсулина и склонность к кетоацидозу. Чаще всего развивается у лиц африканского или азиатского происхождения. У пациентов с этой формой диабета эпизодически выявляются кетоацидоз и различные степени инсулинодефицита. Причиной инсулиновой недостаточности в этом случае может быть и частое употребление в пищу продуктов, содержащих цианиды (корни маниока, сорго, ямс). Цианиды в нормальных условиях обезвреживаются при участии серосодержащих аминокислот, но при белковой недостаточности, повсеместно распространенной у лиц, проживающих в странах Азии и Африки, создаются условия для накопления цианидов и повреждения β-клеток поджелудочной железы.

Сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа - общее собирательное название гетерогенных нарушений углеводного обмена. Содержание инсулина в поджелудочной железе и крови может быть нормальным или даже повышенным, поэтому говорят об относительной инсулиновой недостаточности, подразумевая недостаточность метаболических эффектов инсулина в тканях. Это явление обозначают специальным термином – инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность (ИР) - это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, в результате чего глюкоза не усваивается инсулинзависимыми тканями и развивается гипергликемия.

В основе патогенеза СД 2 типа лежат два ведущих фактора: ИР и дисфункция β-клеток.

Типы ИР: пререцепторный, рецепторный и пострецепторный.

Пререцепторный механизм ИР:

- 1) мутацией гена инсулина;
- 2) мутацией генов, контролирующих энергетический обмен в β-клетках и секрецию инсулина.

Рецепторный механизм ИР связан с дефектом синтеза, ресинтеза или субстратной аффинности инсулиновых рецепторов на β-клетках и других клетках-мишенях, в его основе:

- мутации гена инсулинового рецептора;
- повышенное использование рецепторов инсулина;
- уменьшение количества рецепторов инсулина на поверхности гипертрофированных адипоцитов;
- увеличение количества висцеральной жировой ткани, имеющей низкий уровень экспрессии рецепторов к инсулину, что обуславливает ее изначальную ИР;
- блокирование рецепторов к инсулину антителами.

Пострецепторный механизм ИР связан с патологией ассоциированных с рецепторами инсулина тирозинкиназы и глюкозных транспортеров. К этому могут привести:

- повреждение внутриклеточных посредников передачи инсулинового сигнала;
- снижение чувствительности ГЛЮТ 2 β -клеток поджелудочной железы к глюкозе;
- снижение мембранной концентрации и активности ГЛЮТ 4 в мышечной и жировой ткани;
- снижение чувствительности ГЛЮТ 2 к глюкозе в гепатоцитах;
- нарушение обмена глюкозы в клетках-мишенях инсулина.

Рецепторная и пострецепторная ИР первичной и вторичной.

Первичная ИР определяется генетическими механизмами. Возникающая гиперинсулинемия сначала имеет компенсаторный характер, затем возникает дисфункция β -клеток. Секреция инсулина неполноценна и недостаточна для того, чтобы компенсировать ИР, поэтому на определенных этапах лечения СД 2 типа пациентам назначают инсулинотерапию, несмотря на достаточно высокий уровень инсулина в крови.

Вторичная ИР (дисфункция β -клеток с преобладанием дефекта секреции инсулина выходит на первый план) развивается при:

- хронической гипергликемией снижается секреторная активность β -клеток;
- ожирении повышается продукция адипоцитами лептина, TNF- α , IL-1, IL-6;
- дислипотеинемии повышается содержание ЛПОНП, ЛПНП и снижается уровень холестерина, ЛПВП, что способствует активации окислительного стресса в эндотелиоцитах и эндотелиальной дисфункции.

При развитии СД 2 типа, выделяют 3 уровня нарушений гомеостаза глюкозы:

1. Нарушение механизма узнавания глюкозы β -клетками поджелудочной железы и вследствие этого потеря первой фазы секреции инсулина в ГТТ.
2. ИР инсулинозависимых периферических тканей, что приводит к недостаточному транспорту и метаболизму глюкозы в клетках и гипергликемии, результатом чего является нарушение толерантности к глюкозе в ГТТ.
3. Увеличение уровня глюкозы натощак свидетельствует о повышении продукции ее печенью (вследствие недостатка инсулина и/или избытка глюкагона и катехоламинов).

Патогенез СД 2 типа:

первичная ИР и дисфункция β -клеток -> действие диабетогенных факторов -> хроническая гипергликемия -> гиперинсулинемия -> вторичная ИР -> нарастающий относительный дефицит инсулина -> атрофия поджелудочной железы -> абсолютный дефицит инсулина.

Гиподинамия и избыточное потребление животных жиров имеют наибольшее значение среди внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину.

Метаболический синдром

Основные компоненты: ИР тканей и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД 2 типа, абдоминальное (висцеральное) ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и атеросклероз, гиперурикемия, гомоцистеинемия, гиперандрогению у женщин, нарушения гемостаза.

Гиперинсулинемия, являясь компенсаторной ответной реакцией организма, направленной на обеспечение адекватного транспорта глюкозы в клетку, одновременно является и патологическим фактором, поскольку вызывает развитие «порочных кругов» в патогенезе метаболического синдрома и СД 2 типа.

Гестационный сахарный диабет связан с ИР, развивающейся у женщины во время беременности (обычно во II триместре). Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие впервые во время беременности. Во второй половине беременности значительно возрастает уровень плацентарных гормонов, которые подавляют утилизацию глюкозы тканями матери, чтобы обеспечить поступление достаточного количества глюкозы в фетоплацентарную систему, поэтому у беременных уровень глюкозы в крови после приема пищи выше, чем у небеременных. Постоянная легкая гипергликемия приводит к физиологической гиперинсулинемии. Во второй половине беременности возникает **физиологическая инсулинорезистентность**, обусловленная плацентарными гормонами -

прогестероном, эстрогенами, пролактином и плацентарным лактогеном. ИР также способствует развитию гиперинсулинемии, поэтому диабет беременных по патогенезу сходен с СД 2 типа и поддается диетотерапии. В большинстве случаев диабет беременных проходит после родов, но он существенно может повышать риск развития СД 2 типа у матери в будущем.

Другие **специфические формы** сахарного диабета включают в себя большую группу патологических процессов, имеющих как первичный, так и вторичный характер нарушений углеводного обмена. Основными причинами генетических дефектов функции β -клеток могут быть мутации гена глюкокиназы (все варианты MODY - от англ. *Maturity onset type diabetes* - «диабет взрослого типа у молодых лиц»), митохондриальных генов - MELAS- синдром; выработка антител к инсулину и к рецептору инсулина может привести к необычным формам иммуноопосредованного диабета.

Вторичный инсулинодефицит возникает в результате следующих заболеваний:

- экзокринного отдела поджелудочной железы (хронический панкреатит - алкогольный и тропический, травма, гемохроматоз, неоплазии и др.);
- эндокринопатиях (акромегалия, синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, и др.); болезнях печени (цирроз);
- генетических синдромах (синдром Дауна, Клайнфельтера и др.);
- вирусных инфекциях (цитомегаловирусная, краснуха и др.);
- при использовании лекарственных препаратов и химических веществ (кортикостероиды, оральные контрацептивы и др.).

Алкогольный панкреатит является наиболее частой причиной хронического панкреатита. Заболеванию подвергаются люди в основном среднего возраста. Уровень глюкозы в крови весьма неустойчив в связи с нарушениями в диете, ухудшением всасывания и переваривания, снижением эндокринной функции поджелудочной железы; периодически могут возникать гипер- и гипогликемии; кетоацидоз - явление редкое.

Гемохроматоз сопровождается отложением железа в печени, поджелудочной железе, коже, половых органах. Подозрение на наличие гемохроматоза у больного сахарным диабетом должно возникнуть при сочетании бронзового оттенка кожи, гепатомегалии с аномальными функциональными печеночными тестами и импотенцией. Эффективное лечение гемохроматоза флеботомией и железосвязывающими препаратами улучшает толерантность к глюкозе.

Обширные поражения печени, такие как цирроз, снижают экстракцию инсулина печенью из портальной циркуляции, что приводит к периферической гиперинсулинемии и ИР. У предрасположенных пациентов на этом фоне возникает диабет. Нарушение толерантности к глюкозе и диабет средней тяжести отмечаются у 50-80% пациентов с установленным циррозом.

Повышенный уровень контринсулярных гормонов, особенно у предрасположенных лиц, снижает резервную функцию β -клеток и приводит к гипергликемии. Диагностика этих состояний обычно не вызывает затруднений в связи с классической симптоматикой и клинической картиной, обусловленной избыточной продукцией гормонов.

Некоторые лекарственные препараты могут нарушать толерантность к глюкозе, вызывая либо ИР, либо дисфункцию β -клеток.

Часть редких генетических аномалий может также сопровождаться СД. Несмотря на разнообразие причин, к категории «вторичного» СД клинически может быть отнесена относительно небольшая его часть (<1%). Устранение или лечение основного заболевания у этих пациентов может привести к «излечению» СД.

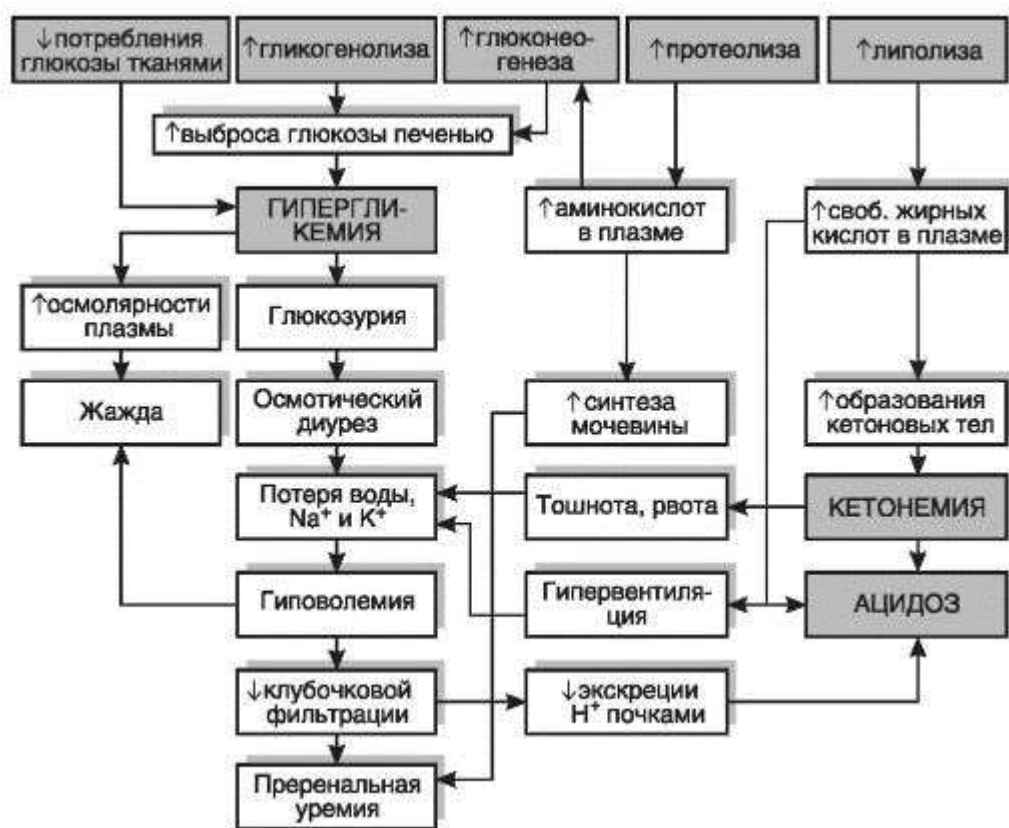
Метаболические осложнения сахарного диабета

Основные патогенетические факторы метаболического повреждения включают следующие процессы:

1. Неферментативное гликозилирование белков.
2. Ферментативное гликозилирование.
3. Резкие суточные колебания осмотического давления крови.
4. Формирование внутриклеточной гиперосмолярности.
5. Повреждение свободными радикалами («окислительный стресс»).

Патогенез диабетического кетоацидоза

Ведущие патогенетические звенья диабетического кетоацидоза, учитывающие нарушения всех видов обмена, представлены на интегральной схеме (рис.4).



Среди важнейших метаболических нарушений при СД выделяются следующие:

Гипергликемия обусловлена:

Глюкозурия и, как следствие, **полиурия** развиваются при достижении концентрации глюкозы в крови 9,9 ммоль/л, когда преодолевается почечный порог, и глюкоза появляется в моче.

Гиперлактатацидемия развивается вследствие торможения катаболизма лактата в ЦТК и нарушения ресинтеза пирувата из лактата.

2. Нарушения липидного обмена при отсутствии инсулина характеризуются усилением липолиза и снижением липогенеза. Дефицит инсулина при сахарном диабете приводит к тому, что:

а) контринсулярные гормоны (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и др.) стимулируют мобилизацию липидов из жировых депо и доставку жирных кислот к органам, что является адаптивным механизмом, поставляющим альтернативный субстрат окисления в условиях снижения утилизации глюкозы клетками;

б) снижается активность ЛП-липазы адипоцитов, поэтому свободные жирные кислоты не поступают в жировую ткань;

в) начинает преобладать эффект глюкагона, стимулирующий кетогенез в печени и гормончувствительную ТАГ-липазу в адипоцитах;

г) в норме кетоновые тела стимулируют выход инсулина из поджелудочной железы, что угнетает липолиз и таким образом ограничивает доставку липидов в печень и соответственно кетогенез (при сахарном диабете этот регуляторный механизм нарушен: идет усиленная продукция кетоновых тел печенью благодаря интенсивному β -окислению жирных кислот);

д) при сахарном диабете в избыточном количестве образуется продукт β -окисления жирных кислот - ацетил-КоА, однако способность цикла Кребса утилизировать данный продукт существенно снижена. В результате этого избыток ацетил-КоА становится источником образования больших количеств кетоновых тел: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона, что и приводит к **кетонемии**. Кетоновые тела начинают выделяться с мочой в виде натриевых солей (**кетонурия**), а ацетон - также и в составе выдыхаемого воздуха.

3. Нарушения белкового обмена при отсутствии инсулина характеризуются преобладанием процессов катаболизма вследствие активации глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот и снижения проницаемости клеточных мембран для аминокислот, что приводит к недостатку в тканях свободных аминокислот и нарушению процесса синтеза белка. Стимулируется синтез мочевины, что характеризуется **гиперазотемией** и приводит к **отрицательному азотистому балансу**.

4. Нарушения кислотно-щелочного баланса организма развиваются в связи с накоплением кислых продуктов метаболизма в результате переключения аэробных путей утилизации глюкозы на анаэробный гликолиз с повышенной продукцией лактата и усиления кетогенеза. По мере истощения емкости буферных систем организма формируется декомпенсированный метаболический ацидоз.

5. Водно-солевой обмен и дегидратация клеток. Нарушения водного обмена при СД проявляются **полиурией** (суточный диурез достигает 4-10 л) и **полидипсией** (до 9 л воды в сутки), обусловленной гипогидратацией организма и гиперосмией крови в связи с гипергликемией, гиперазотемией, кетонемией, гиперлактатацидемией, повышением содержания отдельных ионов. Именно эти явления дали основания для первоначального названия заболевания: *diabetes mellitus* (лат.) - **сахарное мочеизнурение**. Повышение осмотического давления крови сопровождается дегидратацией клеток, особенно чувствительны к этому клетки нервной ткани.

Необходимо особо отметить, что сочетание ацидоза и явлений дегидратации в **эритроцитах** приводит к снижению в этих клетках концентрации **2,3-дифосфоглицериновой кислоты** - аллостерического модулятора функций гемоглобина. В этих условиях сродство гемоглобина к кислороду возрастает, но его способность отдавать кислород тканям уменьшается, вследствие чего гипоксия, вызванная глубокими метаболическими нарушениями при СД, усугубляется.

В результате перечисленных выше нарушений обмена веществ при СД могут развиваться серьезные осложнения, к которым относят комы и диабетические микро- и макроангиопатии (нефропатия, слепота, синдром «диабетической стопы»), вторичные инфекции из-за иммунодефицита.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Осложнения СД — патологические процессы и состояния, не обязательные для него, но обусловленные либо причинами диабета, либо расстройствами, развившимися при СД. Осложнения СД подразделяют на острые и хронические (рис. 5).



Рисунок 5. – Осложнения сахарного диабета.

Гипергликемическая кетоацидотическая кома. Развивается чаще всего у больных СД 1 типа вследствие гипергликемии, гиперкетонемии и метаболического ацидоза. Глюкоза и кетоновые тела выводятся с мочой (глюкозурия и кетонурия), что способствует увеличению осмотического давления в первичной моче, потере ионов Na^+ и сопровождается полиурией. При этом возникает обезвоживание, которое ведет к недостаточности периферического кровообращения и гипоксии тканей. Ацидоз вызывает дыхание Куссмауля, при котором теряется CO_2 и как следствие усугубляются нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, возникает резкое нарушение метаболизма и функций клеток ЦНС, что приводит к расстройству высшей нервной деятельности. К клиническим проявлениям комы относятся: слабость, головная боль, адинамия, диспепсические расстройства (в 30-50% случаев - «абдоминальный синдром» - клиника «острого живота»), дыхание Куссмауля с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, снижение кровяного давления и частый слабый пульс, нарастающая сухость кожи и слизистых оболочек. Затем наступает полная потеря сознания, расслабление мышц, зрачки сужаются, отмечаются характерные признаки энцефалопатии. Содержание глюкозы в крови превышает 22 ммоль/л, кетоновых тел - 17 ммоль/л, повышено содержание остаточного азота, мочевины, холестерина, жирных кислот, уровень натрия чаще нормальный, реже - снижен, уровень калия чаще нормальный, у больных с почечной недостаточностью может быть повышен.

Микро- и макроангиопатии относят к более поздним осложнениям, развивающимся при СД обоих типов.

1. **Микроангиопатия.** Это осложнение выражается в повреждении сосудов микроциркуляции и развивается вследствие метаболических нарушений в сосудистой стенке (гликозилирование белков) и развития васкулита. Чаще всего поражаются сосуды почек и сетчатки глаза.

Поражение почек - **диабетическая нефропатия** из-за развития макро- и микроангиопатии в настоящее время является основной причиной ранней смертности у больных диабетом молодого возраста. При этом происходит избыточное гликозилирование коллагена базальных мембран почечных клубочков, приводящее к существенным нарушениям структуры и функций почечного фильтра.

Если в суточной моче концентрация альбумина превышает 30 мг (**микроальбуминурия**), и эти значения повторяются несколько раз, то необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся диабетической нефропатии. По мере прогрессирования поражения почек при диабете развивается выраженная протеинурия. Тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови и лечение любых форм гипертонии могут приостановить **микроальбуминурию** и предупредить развитие манифестной почечной недостаточности.

Поражение сетчатки глаз при диабете – **диабетическая ретинопатия** относится к числу одной из наиболее частых причин развивающейся слепоты при этой патологии. Основную роль в патогенезе развития отечно-геморрагических форм диабетической ретинопатии играют максимальные суточные колебания уровня глюкозы в крови. Так, при повышении уровня глюкозы на 5,55 ммоль/л осмолярность сыворотки повышается на 5,5 осмоль/л, что соответствует увеличению давления на 86 мм рт.ст., поэтому если увеличение концентрации сахара в крови идет быстро (в постабсорбтивном периоде), то в капиллярах сетчатки резко возрастает трансмуральное (разница между давлением внутри и снаружи сосуда) осмотическое давление. Жидкость «вытягивается» из ткани сетчатки в кровь, что ведет к резкому повышению трансмурального гидростатического давления в сосудах сетчатки. Повышение гидростатического давления за счет миогенной ауторегуляции приводит к сужению артериол вплоть до полного перекрытия кровотока (с развитием микроинфарктов сетчатки), а капилляры растягиваются с образованием микроаневризм и развития кровоизлияний.

Другой причиной, приводящей к потере зрения, является **диабетическая катаракта**, в патогенезе которой важную роль играет длительно существующая гипергликемия. Она вызывает, с одной стороны, усиление синтеза сорбитола и маннитола (ферментативное гликозилирование) и накопление этих углеводов в хрусталике глаза, приводящее по осмотическому градиенту к увеличению содержания в нем воды. С другой стороны, гликозилирование белков хрусталика и его капсулы (неферментативное) также вызывает необратимые нарушения его структуры.

2. Макроангиопатия. Диабетическая макроангиопатия проявляется атеросклерозом вследствие выраженного нарушения обмена липопротеинов. Особенности атеросклероза при СД являются большая распространенность (захват многих сосудистых бассейнов), быстрое прогрессирование, начало в более молодом возрасте. Патологический процесс охватывает сосуды головного мозга, сердца, почек, а также сосуды конечностей, в особенности сосуды голени и стопы. Диабет, даже в условиях его лечения современными средствами, характеризуется ускоренными темпами старения организма. Наличием диабета обусловлены высокая частота инфарктов миокарда, инсультов и случаев гангрены пальцев ног или стопы.

В настоящее время считают, что **диабет** ускоряет развитие **атеросклероза** в результате:

- **дислипипротенемии;**
- **гиперхолестеринемии;**
- **эндотелиальной дисфункции**, возникающей из-за окислительного стресса, основным фактором которого являются модифицированные ЛПНП;
- активации **неспецифического звена системы иммунитета**, сопровождающейся выработкой провоспалительных цитокинов;
- эффекта **гормона роста** вследствие отсутствия противодействия со стороны инсулина в условиях его абсолютного или относительного дефицита, приводящего к усилению процесса пролиферации гладкомышечных клеток;
- усиленного синтеза **тромбоксана А₂**.

Диабетическая нейропатия - нарушение функции нервов - развивается вследствие ангиопатии из-за нарушения кровоснабжения нервов, гликозилирования белков нейронов и миелиновых оболочек, гиперосмолярного поражения шванновских клеток (проявление гиперосмотической дегидратации при СД). Эти нарушения способны вызывать дисфункции любой системы организма, имитируя многочисленные неврологические заболевания. В качестве типичных примеров клинического проявления диабетических нейропатий можно назвать образование трофических язв на стопах – «диабетическую стопу», различные расстройства функций желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, импотенцию.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА МЕТОДОМ НАГРУЗОК

Исследование состояния углеводного обмена с диагностической целью в клинике начинают с определения натошак содержания глюкозы в крови и анализа мочи на присутствие в ней глюкозы и кетоновых тел. Если результаты анализов свидетельствуют о наличии гипергликемии, глюкозурии и кетонурии, то этого оказывается достаточно для подтверждения диагноза сахарного диабета. Для углубленного исследования состояния углеводного обмена используют методы «сахарных» нагрузок.

Проба с однократной сахарной нагрузкой для получения гликемической («сахарной») кривой. У обследуемого утром натощак берут кровь из пальца для определения концентрации глюкозы, после чего дают сахарную нагрузку: прием внутрь 100 г глюкозы, растворенной в 200 мл кипяченой воды. Время, в течение которого раствор следует выпить, не должно превышать 5 мин. Повторные заборы проб крови из пальца ведут с интервалом в 30 или 60 мин. Длительность пробы (у взрослых) составляет 3 ч. На основании полученных данных строят кривую, откладывая по оси ординат концентрацию глюкозы, а по оси абсцисс - время. Типы гликемических кривых, присущих норме или сахарному диабету, представлены на рис. 5.

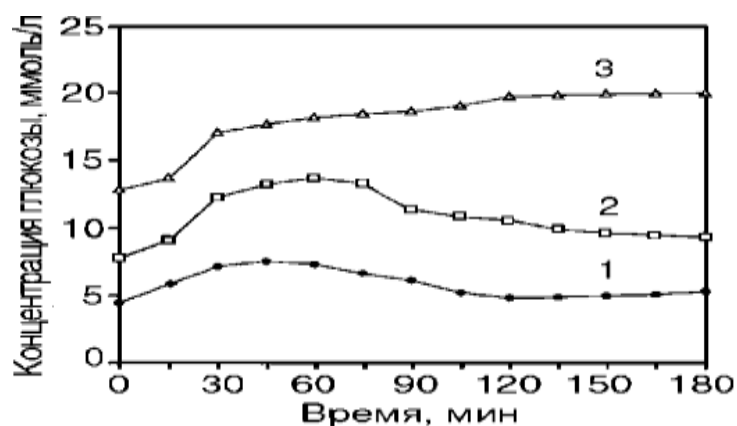


Рис. 5. Типы гликемических кривых в норме и в состояниях, характеризующихся пониженной толерантностью к глюкозе: 1 - норма; 2 - латентный сахарный диабет (легкая форма заболевания); 3 - тяжелая форма сахарного диабета

Для гликемической кривой у здоровых субъектов характерны следующие признаки. Уже через 15 мин после приема раствора глюкозы внутрь в крови начинает расти концентрация глюкозы, достигая максимума к концу первого часа (в промежутке от 30-й до 60-й мин). При этом концентрация глюкозы превышает таковую натощак на 50-75%. Далее концентрация глюкозы в крови начинает снижаться, и к окончанию второго часа наблюдения она либо достигает исходного уровня (натощак), либо падает ниже исходного уровня (вариант физиологической гипогликемии), либо остается несколько повышенной, но **не превышает 6,6 ммоль/л**. К третьему часу во всех трех возможных вариантах концентрация глюкозы в крови не отличается от исходного значения (натощак).

У больных сахарным диабетом концентрация глюкозы натощак повышена, а нарастание гликемической кривой после сахарной нагрузки происходит медленнее. Максимальное значение показателя регистрируют только через 60-150 мин от начала наблюдения, при этом концентрация глюкозы может в 1,8 раза превышать ее исходное значение. Спад концентрации глюкозы крови (гипогликемическая фаза) также происходит чрезвычайно медленно (вплоть до отсутствия такового), что коррелирует со степенью тяжести заболевания. Если же понижение концентрации глюкозы все же происходит, то оно растягивается на 3-4 ч.

Тест толерантности к глюкозе (ГТТ). Кровь для проведения теста также берут из пальца дважды: натощак и спустя 120 мин после нагрузки глюкозой. Согласно критериям ВОЗ,

у практически здорового человека концентрация глюкозы в крови натощак не должна превышать 5,5 ммоль/л. Спустя 120 мин после стандартной нагрузки глюкозой (одномоментный прием внутрь 75 г глюкозы в 300 мл воды) уровень глюкозы не должен превышать 6,7 ммоль/л. В случае если концентрация глюкозы в крови натощак превышает 6,1 ммоль/л, а тест свидетельствует о том, что спустя 120 мин уровень глюкозы остается выше 7,8 ммоль/л, то это веский аргумент в пользу если не диабета, то преддиабетического состояния у обследуемого.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

1. В зависимости от уровня нарушения обмена липидов. Нарушение процессов переваривания и всасывания жиров, транспорта жира и переход его в ткани, окисление жира в тканях, промежуточный жировой обмен, обмен жира в жировой ткани.

2. В зависимости от клинических проявлений. Ожирение, истощение, липодистрофии, липидозы, ДЛП.

Причины нарушения процесса переваривания и всасывания жиров:

1. Недостаток панкреатической липазы (понижение секреции поджелудочной железы, избыточная секреция HCl желудка): панкреатит, панкреонекроз и др. При этом нарушается расщепление жира в тонкой кишке до ЖК, b-моноглицеридов и глицерина.

2. Дефицит желчных кислот (холецистит, заболевания печени). Нарушается эмульгирование жира, активация панкреатической липазы и образование наружной оболочки смешанных мицелл, в составе которых высшие жирные кислоты переносятся с места гидролиза жиров к всасывающей поверхности кишечного эпителия.

3. Усиленная перистальтика тонкого кишечника и поражение его эпителия инфекционными и токсическими агентами.

4. Избыток в пище Ca^{2+} и Mg^{2+} , когда образуются нерастворимые в воде соли желчных кислот (ЖЧК) — мыла.

5. Авитаминозы А и В, недостаток холина.

6. Тироксин и АКТГ - увеличивают выделение липазы

Проявления: алиментарная жировая недостаточность, стеаторея, диарея, гипо- и авитаминоз А, Д, Е, К.

ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

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

Характер течения и клинические проявления дислипидопроотеинемий определяются:

– **наследственными свойствами организма** (напр., составом, соотношением и уровнем различных ЛП; особенностями их метаболизма).

– **факторами внешней среды** (напр., набором продуктов питания, особенностями рациона и режима приёма пищи).

– **наличием (или отсутствием) сопутствующих заболеваний** (напр., ожирения, гипотиреоза, СД, поражений почек и печени).

Виды дислипидопроотеинемий

Основные дислипидопроотеинемии приведены на рисунке 1.

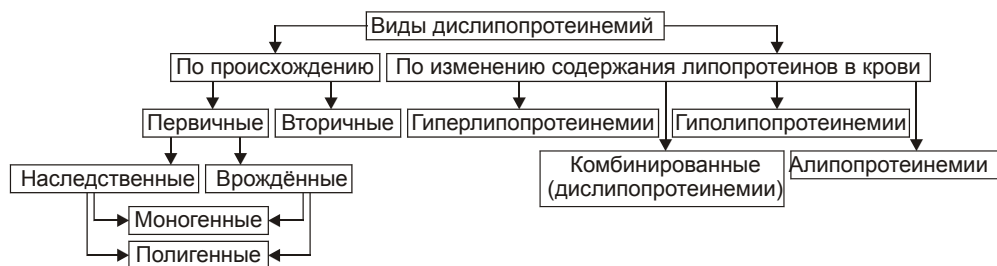


Рисунок 1 – Виды дислипидопроотеинемий

Более 30% первичных дислипидопроотеинемий являются наследованными формами патологии (как моногенные, так и полигенные с многофакторным генезом).

Около 70% дислипидопроотеинемий считаются приобретёнными. Вторичные (приобретённые) дислипидопроотеинемии представляют собой симптомы других болезней. Они сопровождают многие болезни человека.

Дислипидопроотеинемии возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени; их течение и прогноз зависят от тяжести основного заболевания.

Гиперлипопротеинемии

Классификация семейных гиперлипопротеинемий указана в таблице 1.

Таблица 1 Классификация семейных гиперлипопротеинемий

ГЛП	Фенотип	Концентрация липидов в сыворотке крови		Концентрация ЛП в сыворотке крови	Метаболический дефект
		ХС	ТГ		
Семейная Недостаточность ЛПЛ, гиперхиломикронемия.	I	Нормальная или незначительно повышенная	Повышенная	1)ХМ 2)ЛПОНП, ЛПНП,ЛПВП- нормальная или незначительно повышенная	Дефект Апо-С или недостаточность ЛПЛ
Семейная Гиперхолестеринемия	IIa	Повышенная	Нормальная	1)ЛПНП-повышенная 2)ЛПОНП-нормальная	Дефект или отсутствие апо-В Отсутствие клеточных рецепторов апо-В или апо-С.
Семейная комбинированная ГЛП	IIb в сочетании с IIa и (или) IV	Повышенная	Повышенная	ЛПНП,ЛПОНП повышенная	Дефект интернализации.
Дис-β-липопротеидемия	III	Повышенная	Повышенная	Обнаруживаются "патологические"ЛПОНП	Нарушение структуры апо-Е
Семейная Гипертриглицеридемия	IV	Нормальная или незначительно повышенная	Повышенная	1)ЛПОНП - повышенная 2)ХМ отсутств. 3)ЛПНП – нормальная	Молекулярный дефект неизвестен.
Семейная ГЛП V типа (гипертриглицеридемия с гиперхиломикронемией)	V	Повышенная	Повышенная	1)ЛПОНП-повышенная 2)ХМ присутствует	Дефект или отсутствие апо-С, дефект или недостаточность ЛПЛ

Гиполипопротеинемии:

1. А-β-липопротеинемия.
2. Танжерская (или тэнжирская) болезнь.

Комбинированные дислипопротеинемии

Комбинированные дислипопротеинемии характеризуются нарушением соотношения различных фракций ЛП.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение — избыточное (патологическое) накопление жира в организме в виде триглицеридов. При этом масса тела увеличивается более чем на 20–30%. В норме содержание жировой ткани у мужчин составляет 15–20% массы тела, у женщин — 20–30%.

Ожирение увеличивает риск возникновения ИБС, атеросклероза, АГ, СД, а также некоторых новообразований.

Классификация ожирения:

1. по степени увеличения массы тела:

I степени (масса тела увеличена на 30%);

II степени (на 30-50%);

III степени (более чем на 50%).

2. по особенностям морфологии жировой ткани:

- гипертрофическое
- гиперпластическое ожирение.

3. по характеру распределения жировой ткани:

- андройдный — избыточные отложения жира располагаются на животе и верхней части туловища (наиболее характерен для мужчин);
- гиноидный — избыточные отложения жира располагаются на бедрах, ягодицах и в нижней части туловища (наиболее характерен для женщин);
- смешанный тип ожирения — комбинирует признаки андройдного и гиноидного типов.

4. по этиологии: ожирение классифицируют на экзогенно-конституциональное, гипоталамическое, гормональное (эндокринное).

Индекс массы тела вычисляют по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м)}^2} \left(\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right)$$

Таблица 3. Классификация индекса массы тела и степени риска возникновения сопутствующих заболеваний (ВОЗ, 1998).

Классификация	ИМТ, кг/м ²	Вероятность сопутствующего заболевания
Недостаточная масса	<18,5	Низкая
Нормальный диапазон	18,5–24,9	Средняя
Избыточная масса	≥25,0	Увеличена Умеренно увеличена Значительно увеличена Очень увеличена
Предожирение	25,0–29,9	
Ожирение класс I	30,0–34,9	
Ожирение класс II	35,0–39,9	
Ожирение класс III	>40,0	

Этиология ожирения

Первичное ожирение — нарушение функционирования системы «адипоциты — гипоталамус». Это является результатом дефицита и/или недостаточности эффектов лептина (по подавлению выработки нейронами гипоталамуса нейропептида Y, который повышает аппетит и чувство голода).

Вторичное ожирение развивается при избыточной калорийности пищи и пониженном уровне энергозатрат организма.

Патогенез ожирения

Основные механизмы: нейрогенный, эндокринный, метаболический.

•Нейрогенные варианты ожирения

1. Центрогенный (корковый, психогенный) механизм — один из вариантов расстройства пищевого поведения (два других: неврогенная анорексия и булимия).

Причины: различные расстройства психики, проявляющиеся постоянным, иногда непреодолимым стремлением к приёму пищи.

Основные звенья патогенеза:

- активация серотонинергической, дофаминергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта;
- восприятие пищи как сильного положительного стимула (допинга), что ещё более активизирует указанные системы — замыкается порочный круг центрогенного механизма развития ожирения.

2. Гипоталамический (диэнцефальный, подкорковый) механизм

Причина: повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (например, после сотрясения мозга, при энцефалитах, краниофарингиоме, метастазах опухолей в гипоталамус).

Наиболее важные звенья патогенеза:

- **Повышение синтеза и секреции нейропептида Y** (без выясненной причины) нейронами заднешелateralного вентрального ядра гипоталамуса.
- **Прямое повреждение или раздражение нейронов названного выше ядра.** Это стимулирует синтез и секрецию нейропептида Y и снижает чувствительность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y (главным образом — к лептину). При этом, нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит, а лептин подавляет образование стимулятора аппетита — нейропептида Y.
- **Нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода.** Это чувство формируется при снижении ГПК, сокращении мышц желудка при эвакуации пищи и его опорожнении (чувство пищевого дискомфорта — «сосёт под ложечкой»). Информация от периферических чувствительных нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса, ответственных за пищевое поведение.
- В результате вышеназванных процессов **усиливается выработка нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство голода и повышающих аппетит** (ГАМК, дофамина, β-эндорфина, энкефалинов) и/или нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонина, норадреналина, холецистокинина, соматостатина).

• Эндокринные варианты ожирения

1. Лептиновый механизм.

Лептин образуется в жировых клетках. Он уменьшает аппетит и повышает расход энергии организмом. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе — нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

Нейропептид Y формирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма. Между гипоталамусом и жировой тканью существует своего рода отрицательная обратная связь: избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина. Это (посредством торможения выработки нейропептида Y) ослабляет чувство голода. Однако, у тучных людей этот регуляторный механизм может быть нарушен, например, из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина.

Липостат. Контур «лептин-нейропептид Y» обеспечивает поддержание массы жировой ткани тела — липостата (или установочной точки организма в отношении интенсивности энергетического обмена). Помимо лептина, в систему липостата включены инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины.

2. Гипотиреоидный механизм.

При недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы снижается интенсивность липолиза, скорость обменных процессов в тканях и энергетические затраты организма.

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

4. Инсулиновый механизм

Данный механизм развивается вследствие прямой активации инсулином липогенеза в жировой ткани.

Ожирение может развиваться также при других эндокринопатиях (например, при дефиците СТГ и гонадотропных гормонов).

• Метаболические механизмы ожирения

Запасы углеводов в организме относительно малы. Они примерно равны их суточному приёму с пищей. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов.

При повышении в рационе доли жиров скорость окисления углеводов снижается. Об этом свидетельствует соответствующее уменьшение дыхательного коэффициента (отношение скорости образования CO_2 к скорости потребления O_2). Если этого не происходит (при расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови), активируется механизм, обеспечивающий повышение аппетита и увеличение приёма пищи, направленное на обеспечение необходимого количества в организме углеводов. В этих условиях жиры накапливаются в виде триглицеридов. Развивается ожирение.

Осложнения ожирения: АГ, ИБС, патология гепатобилиарной системы (холестаз, повышение липогенности желчи), повышенный риск развития опухолевых процессов (у мужчин — рак предстательной железы, рак прямой кишки; у женщин — эндометрия, яичников), астено-невротические проявления, развитие гиповентиляционного синдрома ожирелых (синдром Пиквика).

ХОЛЕСТЕРИН (ХС)

В организме человека массой до 70 кг содержится ориентировочно до 140 г ХС.

Постепенно, в течение жизни человека, происходит повышение липидного бислоя биомембраны, вследствие этого клетка становится «глухой» к сигналам извне. Клетка имеет специальные системы, которые освобождают ее от излишков холестерина в биомембране.

Процессы, определяющие баланс холестерина в клетке:

1. Поступление ХС в клетку.
2. Расход ХС.
3. Обратный транспорт ХС из клетки с помощью ЛПВП.

Гиперхолестеринемия

Причины:

- стресс;
- нарушение ресинтеза жирных кислот из ацетил-КоА (при сахарном диабете);
- нарушение выведения холестерина из организма при угнетении перистальтики кишечника, дискинезии желчных путей, при механической желтухе;
- эндокринные заболевания, нарушающие обмен липидов: гипотиреоз, гиперкортицизм;
- беременность;
- нефротический синдром (нарушения липидного обмена и снижение содержания альбуминов);
- гиповитаминоз С, гипоксия, поскольку распад холестерина требует достаточного количества АТФ;
- повышенное поступление с пищей, усиленное поступление в организм животных жиров и рафинированных углеводов;
- наследственно обусловленные дефекты ферментов обмена липидов (в том числе холестерина).

Последствия: атеросклероз, ксантоматоз, ожирение, ишемическая болезнь сердца, рассеянный склероз (наследственные формы накопления холестерина), ретинопатия и др.

Гипохолестеринемии

Причины:

- наследственно обусловленные α - β -липопротеинемии и ан- α -липопротеинемии;
- заболевания печени с утратой способности к синтезу холестерина и его эфиров;
- гипертиреоз;
- неполное голодание (сниженное поступление продуктов, богатых холестерином, животных жиров, рафинированных углеводов);
- некоторые виды анемий;
- усиление выведения ХС при поносах.

Последствия: нарушение барьерной функции клеточных мембран, повышение ее проницаемости и цитоллиз (также гемолиз эритроцитов), неврологические нарушения, связанные с нарушением структуры миелиновых нервных волокон и проведения нервного импульса (атаксия, гипорефлексия, парестезии), снижение образования желчных кислот и, следовательно, нарушение пищеварения в кишечнике (потеря жиров и жирорастворимых витаминов), гиповитаминоз D и соответствующие ему изменения, гипопродукция стероидных гормонов.

Оценка показателей липидного обмена

По данным экспертов Национального института здравоохранения США и Европейской комиссии по атеросклерозу, верхняя допустимая норма содержания общего ХС в крови - 200 мг/дл (5,2 ммоль/л). Это соответствует содержанию ХС ЛПНП 155 мг/дл (4,03 ммоль/л). При этом сохраняется нулевой баланс ХС в сосудистой стенке. Превышение этой границы сопровождается накоплением ХС в сосудистой стенке. Однако более корректно оценивать риск развития атеросклероза можно не по общему содержанию ХС в крови, а по его распределению между фракциями ЛПОНП+ЛПНП и ЛПВП. Наиболее информативным оказался ХС индекс атерогенности, предложенный А.Н. Климовым.

$$K(ХС) = \frac{ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП}{ХС ЛПВП} \quad \text{или}$$

$$K(ХС) = \frac{ХС общий - ХС ЛПВП}{ХС ЛПВП}$$

Расчет данного коэффициента нашло широкое применение в клинической практике благодаря его информативности и легкости определения общего ХС и ХС ЛПВП. У здоровых лиц этот коэффициент не превышает 3-3.5. При ИБС величина коэффициента достигает 5-6 и более. Чем выше коэффициент, тем выше риск возникновения и тяжесть заболевания.

Для более полной оценки состояния липидного обмена определяют следующие показатели (табл. 4).

Таблица 4. Нормальное содержание в плазме основных липидов (согласно Европейскому обществу по изучению атеросклероза).

Показатель	Норма
Общие липиды	4,0-8,0 г/л
Триглицериды	0,5-2,0 ммоль/л
ХС-ЛПВП	0,9-1,9 ммоль/л
ХС-ЛПНП	до 3,0 ммоль/л (Америк реком – до 2,6 ммоль/л)
Коэффициент атерогенности	до 4
Общий ХС	4,0–5,2 ммоль/л

В зависимости от уровня общего ХС и ТГ в крови выделяют четыре группы лиц с нормальным, умеренно-повышенным, повышенным и высоким уровнем данных показателей. Выделение указанных групп населения позволяет осуществлять дифференцированный подход к диагностике, диетической и медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена.

Европейское общество по изучению атеросклероза рекомендует следующие критерии оценки уровня ХС и ТГ в крови (табл. 5):

Таблица 5. Критерии оценки уровня ХС и ТГ в крови

Уровень	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л
1. нормальный	<5,2 (<200)	<2,3 (<200)
2. умеренно-	5,2-6,5 (200-250)	2,3-2,8 (200-250)
3. повышенный	6,5-7,8 (250-300)	2,8-3,4 (250-300)
4. высокий	>7,8 (>300)	>3,4 (>300)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз (определение ВОЗ) — вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (меди). Это хронический иммуновоспалительный процесс.

Основные факторы риска атеросклероза

- 1. Неуправляемые:** возраст, пол, наследственность
- 2. Управляемые:** ДЛП, АГ, болезни обмена веществ (ожирение, метаболический синдром, подагра), интоксикация, множественные психо-эмоциональные стрессы, гиподинамия, злоупотребление алкоголя, гормональные нарушения (СД, гипотироз, гипогонадизм), гиперкоагулянтная активность крови
- 3. «Новые» факторы риска:** гомоцистеин, ЛП-а, тропная к клеткам сосудистой стенки персистирующая инфекция, воспалительные и др.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ

Модифицированные ЛП образуются в организме из нормально синтезированных и секретированных в кровь ЛП. Причиной их модификации могут быть выброс клетками свободных радикалов и продуктов ПОЛ, повышенная концентрация в крови, межклеточной жидкости и сосудистой стенке некоторых метаболитов (например, глюкозы), а также ферментов различного спектра действия. Важно отметить, что модифицированные ЛП образуются также и *при замедлении скорости деградации нашивных ЛПНП*, например: *нарушение рецепторного захвата ЛПНП -> снижение скорости катаболизма ЛПНП и удлинение времени их циркуляции —> воздействие метаболитов, продуктов ПОЛ и различных ферментов—>модификация (= приобретение атерогенности) ЛПНП.*

Основные разновидности модифицированных ЛП

1. Гликозилированные ЛПНП и ЛПВП, образующиеся в больших количествах при СД. Гликозилирование ЛПНП приводит к **блокированию лизинового остатка** апо-В, что нарушает их взаимодействие с В,Е-рецепторами, замедляет их катаболизм и ведет к развитию ДЛП и гиперхолестеринемии. Гликозилирование ЛПВП, напротив, ускоряет катаболизм этих частиц и снижает тем самым их уровень в крови. Продукты превращения гликозилированных ЛП также способствуют развитию атеросклероза: повышают проницаемость эндотелия, усиливают адгезию на нем клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов/макрофагов и пролиферацию ГМК в артериальной стенке.

2. Перекисно-модифицированные ЛП. Образуются в результате активации ПОЛ, с участием моноцитов/макрофагов, эндотелиоцитов, ГМК и других клеток, характеризуются следующими признаками:

- слабо распознаются В, Е-рецепторами и легко взаимодействуют со скэвенджер-рецепторами; при этом макрофаги быстро трансформируются в пенистые клетки;
- в силу своей цитотоксичности легко повреждают эндотелиальный покров артерий;
- ингибируют репарацию эндотелия;
- стимулируют хемотаксис моноцитов в интиму.

3. Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело. Одной из причин образования антител к ЛП может служить их модификация (пероксидация, дезаилирование, гликозилирование и т.д.) и приобретение ими аутоантигенных свойств. С этой точки зрения, атеросклероз представляет собой хронический иммуновоспалительный процесс, протекающий по типу гиперчувствительности замедленного типа, при котором антигенным стимулом служат

перекисно-модифицированные ЛП. При этом различные цитокины - медиаторы иммунного ответа координируют клеточные взаимодействия в очаге атеросклеротического повреждения (А.Н. Климов, 1986).

Кроме перечисленных выше, в организме образуются также такие модифицированные формы ЛП, как десиалированные ЛПНП, продукты ограниченного протеолиза ЛП, комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами и агрегированные ЛП.

Антиатерогенный эффект ЛПВП определяется следующими их свойствами: – способностью удалять избыток холестерина из плазматической мембраны клеток, включая эндотелий сосудов, и переносить его в печень, где холестерин удаляется с желчью; – более высоким сродством ЛПВП к апоЛПЕ- и апоЛПВ-рецепторам по сравнению с ЛПНП. Это определяется высоким содержанием апоЛПЕ в ЛПВП. В результате ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных холестерином.

Оценка потенциальной атерогенности ЛП крови проводится путём расчёта холестеринового коэффициента атерогенности:

$$\frac{\text{холестерин общий} - \text{холестерин ЛПВП}}{\text{холестерин ЛПВП}}$$

В норме холестериновый коэффициент атерогенности не превышает 3,0. При увеличении этого значения риск развития атеросклероза нарастает.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ФОСФОЛИПИДОВ

Описаны некоторые наследственные заболевания и патологические состояния, связанные с избыточным отложением в тканях фосфолипидов.

Так, при болезни Гоше цереброзиды откладываются в макрофагальных клетках селезенки, печени, лимфатических узлах и в костном мозгу. При болезни Нимана-Пика в клетках различных органов происходит отложение фосфатида сфингомиелина. При амавротической (от греч. *amauros* - темный, слепой) семейной идиотии липиды отлагаются в нервных клетках, что сопровождается атрофией зрительных нервов и слабоумием.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Синдром Хьюза — антифосфолипидный синдром (АФС) — это группа аутоиммунных нарушений, характеризующаяся значительным количеством антител к содержащимся в плазме крови фосфолипидов (ФЛ), а также к связанным с этими ФЛ-ми гликопротеинам (β_2 -гликопротеину-I, аннексину V и/или протромбину).

Это симптомокомплекс, который включает тромбозы (венозные и артериальные), тромбоцитопению, акушерскую патологию, а также неврологические расстройства, кожные проявления, почечные нарушения, поражения сердца и др. В крови определяют антитела к фосфолипидам - важнейшим компонентам биологической мембраны.

Прикрепляясь к стенкам сосудов, тромбоцитам, непосредственно вступая в реакции свертывания крови, такие антитела к ФЛ приводят к развитию тромбозов. Возможно непосредственное «токсическое» воздействие этой группы антител на ткани организма. Комплекс проявляющихся при этом симптомов получил название **антифосфолипидного синдрома (АФС)**. В 1994 году на международном симпозиуме по антителам к ФЛ было предложено называть АФС **синдромом Hughes** (Хьюза) – по имени английского ревматолога, впервые описавшего его и внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы.

Антитела, реагирующие с антигенами ФЛ, обнаруживаются у широкого круга больных при острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных и лимфопролиферативных заболеваниях, акушерской патологии, патологии ЦНС, а также у здоровых лиц, преимущественно пожилого возраста.

В основе большинства клинических проявлений АФС лежит своеобразное поражение сосудов тромботического и/или окклюзионного характера.

Спектр АФЛ-АТ:

1. Реагины — АТ, обуславливающие ложноположительную реакцию Вассермана;

2. АТ, реагирующие с иммобилизированным на твердой фазе кардиолипином, другими отрицательно заряженными и нейтральными фосфолипидами;
3. Волчаночный антикоагулянт;
4. Другие типы:
 - антимитохондриальные АТ (известный серологический маркер билиарного цирроза печени, а также аутоиммунного гепатита),
 - АТ к ФАТ (фактор активизации тромбоцитов),
 - АТ к β_2 -гликопротеину 1 и т.д.

Клинические формы АФЛС:

1. Первичный АФЛС.
2. АФЛС – у больных с достоверным диагнозом СКВ (вторичный АФС).
3. АФЛС у больных с волчаночно-подобными проявлениями
4. «Катастрофический» - (острая диссеминированная коагулопатия/васкулопатия) с острым мультиорганным тромбозом.
5. Другие микроангиопатические синдромы (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром (наблюдаемые на фоне беременности гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения), ДВС-синдром, гипопротромбинемический синдром),
6. «Серонегативный» АФЛС.

Диагностические критерии АФЛС:

1. Клинические:

- привычное невынашивание беременности (рецидивирующие спонтанные аборт);
- венозный тромбоз (гл.о. множественный, рецидивирующий, необычной локализации);
- артериальный тромбоз;
- тромбоцитопения.

2. Лабораторные:

- IgG к кардиолипину (умеренный/высокий титр)
- IgM к кардиолипину (умеренный/высокий титр)
- положительный ВА-тест.

Основные клинические проявления АФЛС:

- Артериальная окклюзия (гангрена конечностей, инсульт, и др.).
- Венозная окклюзия (тромбоз и др.).
- Гематологические осложнения (тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.).
- Кожные проявления (сетчатое ливедо, язвы голени и др.)
- Неврологические нарушения (хорея, судороги, ишемия мозга и др.)
- Почечные нарушения (почечная недостаточность, АГ),
- Поражения сердца (поражения клапанов, ИМ, внутрисердечный тромбоз),
- Костные нарушения (асептический некроз, транзиторный остеопороз),
- «Катастрофический» АФЛС (почечная недостаточность с АГ, легочная недостаточность).

Гиперкетонемия (hyperketonaemia; гипер- + кетон + греч. haíma кровь) — повышенное содержание кетоновых тел в крови.

Гиперкетонемия со сдвигом рН крови в кислую сторону (ацидоз) возможна при угнетении цикла Кребса (цикла трикарбоновых кислот), в котором происходит окисление кетоновых тел. Это может быть при голодании, сахарном диабете, стрессе различной этиологии, тяжелой мышечной работе. Однако следует помнить, что в экстремальных ситуациях из кетоновых тел путем глюконеогенеза может синтезироваться глюкоза, служащая источником энергии для работы центральной нервной системы

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Какова этиология и патогенез СД 1 типа и СД 2 типа?
2. Перечислите клинические симптомы и лабораторные критерии СД. Поясните их патогенез.
3. Почему в условиях усиления липолиза при диабете человек может быть тучным?

4. Каковы патогенетические основы хронических осложнений СД?
5. Дайте определение понятиям «гестационный диабет» и «диабетическая фетопатия».
6. Какова роль инсулина в регуляции белкового, жирового и водно-минерального обменов?
7. Охарактеризуйте экспериментальные модели СД.
8. Какова роль жиров в организме?
9. В чем заключается роль гипоталамуса в патогенезе алиментарно-конституционального и гипоталамического ожирения?
10. Какова роль ожирения, как этиологического фактора сахарного диабета 2 типа?
11. Каковы «новые» факторы риска атеросклероза (тромбогенные и воспалительные)?
12. В чем заключается роль иммунных механизмов в формировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки?
13. Что такое модифицированные ЛП? Каковы особенности их структуры, причины появления в организме и роль в атерогенезе?
14. Охарактеризуйте механизмы взаимодействия скэвенджер-захвата модифицированных ЛП клетками сосудистой стенки.

Задания для СУРС:

1. Антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза).
2. Нарушения углеводного обмена при наследственных ферментопатиях.
3. Патофизиологические основы ожирения.
4. Неотложные состояния при сахарном диабете.
5. Синдром инсулинорезистентности.

Литература.

Основная

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная

1. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.08.2017.
2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.08.2017.
3. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.08.2017.
4. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса медико-диагностического факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 268 с.
5. Угольник, Т. С. Типовые формы нарушений обмена веществ : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов мед. вузов / Т. С. Угольник и [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – 96 с.

Составитель:
ассистент

И.А. Атаманенко