

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра биологической химии

**НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА. ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ.
ДИСЛИПИДЕМИИ.**

Учебно-методические рекомендации

Владикавказ 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

I. ПРЕДИСЛОВИЕ.....	
II. ЛИПОПРОТЕИНЫ	СЫВОРОТКИ
КРОВИ.....	
1. Состав липопротеинов и их классы	
2. Аполипопротеины А и В	
3. Гиперлипопротеинемии	
4. Алипопротеинемии	
5. Гиперхиломикронемии.....	
6. Гиперхолестеринемии.....	
7. Диагностика нарушений липидного обмена	
III. ЛИПОПРОТЕИН (А). НОВОЕ В БИОХИМИЧЕСКОЙ	
ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОГЕНЕЗА.....	
1. Строение АпоА.....	
2. Физиология ЛП(а)	
3. Диагностическое значение повышенных уровней ЛП(а)	
IV. БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	
V. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ.....	
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ.....	
VI. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ.....	
VII. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ.....	
VIII. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

Апо А – аполипопротеин А

Апо В- аполипопротеин В

апоЛП - аполипопротеин(ы)

ГЛП- гиперлипопротеинемии

ЖК- жирные кислоты

ЛП – липопротеин (ы)

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛППП - липопротеины промежуточной плотности

ЛХАТ- лецитинхолестеринацилтрансфераза

МЖК- моноеновые ЖК

НЖК- насыщенные ЖК

ННЖК - ненасыщенные ЖК

ОХС- общий холестерин

ТГ - триглицериды

ФЛ- фосфолипиды

ХМ – хиломикроны

ХС - холестерин

ЭСПНЖК - эссенциальные полиеновые ЖК

ЛИПОПРОТЕИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Липиды один из важнейших классов сложных молекул, присутствующих в клетках и тканях животных в составе жировой ткани, играющую важную физиологическую роль. Термин липиды объединяет вещества, обладающие общим физическим свойством гидрофобностью. Липиды разделяют на классы, в которые объединяют молекулы, имеющие сходное химическое строение и общие биологические свойства.

Разнообразие и уровень липидов в клетках, тканях и органах определяются процессами липидного обмена, включающими их транспорт, поглощение, использование клетками, синтез *de novo*, разрушение и выведение. Процессы липидного метаболизма происходят при участии множества белков с различными функциями, которые, как и кодирующие их гены, также являются компонентами системы липидного метаболизма.

Липидный обмен является одним из сложнейших обменов организма человека. Значение липидов в организме велико: они составляют основу центральной нервной системы, образуют липидную матрицу клеточных мембран и органелл клеток, играют большую роль в энергетическом обмене. Некоторые липиды представляют собой сложные ферментные комплексы, принимающие участие в иммунологических реакциях, процессах пищеварения, свертывания крови.

Липидный обмен можно разделить на следующие этапы: расщепление поступивших в организм с пищей жиров и их всасывание в желудочно-кишечном тракте; превращение всосавшихся продуктов распада жиров в тканях, ведущие к синтезу жиров, специфичных для данного организма; процессы окисления жирных кислот, сопровождающиеся освобождением биологически полезной энергии; выделение продуктов обмена из организма.

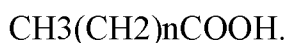
Липиды и липопротеины

Липиды

Липиды в плазме крови состоят, в основном, из жирных кислот (ЖК), холестерина, триглицеридов и фосфолипидов. Основную часть липидов

составляют триглицериды, являющиеся важным энергетическим субстратом, и холестерин – основной компонент клеточных мембран и внутриклеточных органелл.

Жирные кислоты (ЖК) имеют общую формулу:

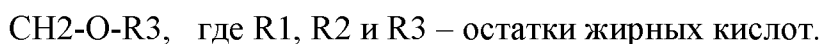
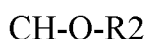
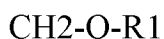


На ранних ступенях филогенеза перенос всех ЖК проходил (и проходит) в составе липопотеинов (ЛП) высокой плотности (ЛПВП) в форме полярных липидов (фосфолипидов - ФЛ и диглицеридов - эфиров со спиртом глицерином); из ЛПВП клетки поглощали липиды только пассивно. На более поздних ступенях филогенеза произошло формирование ЛП низкой плотности (ЛПНП). Они стали переносить к клеткам ЖК в форме неполярных липидов: насыщенные ЖК (НЖК), моноеновые ЖК (МЖК) и ненасыщенные ЖК (ННЖК) в форме эфиров с трехатомным спиртом глицерином, а эссенциальные полиеновые ЖК (ЭСПНЖК) в форме эфиров с одноатомным циклическим спиртом холестерином (ХС). Из состава ЛПНП клетки поглощали НЖК, МЖК, ННЖК и ЭСПНЖК уже активно, путем рецепторного апоВ-100-эндоцитоза. Существенно позднее, при становлении биологической функции локомоции и системы инсулина произошло становление ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Они стали в большом количестве переносить к клеткам только НЖК и МЖК как субстраты для наработки клетками энергии, синтеза АТФ, а инсулинзависимые клетки стали их поглощать путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза. Совершенствование системы ЛП на ступенях филогенеза продиктовано биологической необходимостью, развитием и совершенствованием организма, становлением новых биологических функций и биологических реакций.

В организме человека содержатся как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты, выполняющие различную роль: насыщенные ЖК в клетках являются энергетическим материалом, ненасыщенные ЖК выполняют пластическую функцию. Жирные кислоты в организме млекопитающих – основной поставщик энергии. В плазме крови они находятся, в основном, в этерифицированной форме: в составе моно-, ди- и триглицеридов; фосфолипидов и эфиров холестерина. Липазы, расщепляющие ТГ в пищеварительном тракте, с высокой скоростью гидролизуют эфиры глицерина, образованные ненасыщенными ЖК, и медленно расщепляют ТГ, образованные насыщенными ЖК. При высоком

содержании ненасыщенных ЖК в составе ТГ его эфиры быстрее гидролизуются и удаляются из кровотока. В этой связи в пищу рекомендуется употреблять растительные масла, богатые полиеновыми ненасыщенными ЖК, обладающие антиатерогенным действием, вместо жиров животного происхождения, содержащих в основном насыщенные ЖК. Нормальные величины содержания жирных кислот в сыворотке крови составляют 0,4–0,8 ммоль/л.

Триглицериды имеют общую формулу:



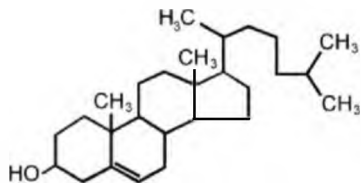
Триглицериды представляют собой трехатомный спирт глицерин, этерифицированный длинноцепочечными ЖК, среди которых в организме человека преобладают ненасыщенные ЖК: олеиновая, стеариновая, пальмитиновая.

Классификация ТГ определена тем, какая ЖК этерифицирована во второй (средней) позиции трехатомного спирта глицерина (sn-2); С 16:0 пальмитиновая насыщенная ЖК (НЖК), С 18:1 олеиновая моноеновая ЖК (моно-ЖК), С 18:2 линолевая или С18:3 линоленовая ЭС ненасыщенная (не) НЖК .

Образуют гепатоциты и С18:0 стеариновые ТГ — промежуточные между пальмитиновыми и олеиновыми. В силу физико-химических различий ТГ апоВ-100 разделяно структурирует их в состав пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП и секретирует все четыре субкласса ЛПОНП в кровоток.

Триглицериды составляют около 90% всех липидов, а интенсивность их обмена является наибольшей среди других липидов: в день подвергается превращению 75–150 г ТГ. Поэтому после приема жирной пищи уровень ТГ существенно повышается и остается высоким несколько часов. В норме все ТГ удаляются из кровотока в течение 12 ч. Длинноцепочечные ЖК, входящие в состав ТГ, являются оптимальным источником макроэргов, образуемых при β-окислении ЖК в митохондриях, поэтому большинство органов для энергетических потребностей использует именно ТГ, исключение составляет мозг, энергетическое обеспечение которого происходит за счет метаболизма глюкозы.

Холестерин



Холестерин представляет собой одноатомный вторичный спирт и липидом не является, однако, когда ЖК взаимодействуют с ним и образуют транспортную форму ЖК и депонированную форму ХС в цитозоле (холестероларахидонат), то эфиры ХС становятся липидами. В организме человека находится примерно 80% свободного ХС; в сыворотке крови – 30% свободного и 70% эфиров ХС. Из пищи усваивается около 1,5 г экзогенного ХС, что составляет 35–40% от его суммарного количества, попавшего в организм с пищей в течение суток, еще 1 г ХС синтезируется в организме.

Часть ХС окисляется в желчные кислоты, часть удаляется с калом. После потребления пищи уровень ХС в сыворотке крови практически не изменяется.

Фосфолипиды (ФЛ) – несимметричные диэфиры фосфорной кислоты общей формулы: $RO(O)P(OH)OX$, где R – алкильные (ацильные, алкенильные) производные многоатомных спиртов – глицерина (диолов, сфингозинов), X – остаток аминокспирта, аминокислоты, миоинозита или глицерина. Фосфолипиды – соединения, сходные с ТГ, в которых один из остатков ЖК замещен фосфатом с азотистым основанием. Молекулы фосфолипидов содержат неполярные гидрофобные «хвосты» и полярную гидрофильную «головку», благодаря чему неполярные цепи ЖК способны взаимодействовать с липидами, а полярные фосфатные «головки» – с водным окружением. В липопротеинах ФЛ поддерживают в растворенном состоянии неполярные липиды, такие как ТГ и эфиры ХС. Нормальные величины ФЛ в сыворотке крови составляют 2–3 ммоль/л у мужчин и несколько выше у женщин.

Липиды нерастворимы в воде, они транспортируются в крови в комплексе с белками. Основным переносчиком свободных ЖК является альбумин, в то время как другие липиды циркулируют в виде комплексов, известных под названием липопротеины.

Липопроотеины

Липопроотеины – растворимые в воде комплексы с высокой молярной массой, состоящие из липидов и одного или нескольких белков, называемых аполипипроотеинами (апоЛП). Все ЛП образуются в печени и/или в кишечнике, их основная функция – транспорт липидов. Комплекс ЛП содержит неполярное ядро, состоящее из триглицеридов и эфиров холестерина, окруженное полярным слоем фосфолипидов, неэтерифицированного холестерина и аполипипроотеинов. В зависимости от роли апоЛП их условно можно разделить на два класса.

К первому из них следует отнести апоЛП, которые формируют мицеллярную структуру ЛП комплексов и служат ядром ЛП частиц. В эту группу входят апоВ (апоВ-100 и апоВ-48) и апоА (А-1 и А-11), ответственные за осуществление транспорта липидов. АпоВ – структурный белок ЛП, богатый триглицеридами, не покидает мицеллярный комплекс в процессе последовательных метаболических превращений ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) в ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и далее в ЛП низкой плотности (ЛПНП), накопление которых в сосудистой стенке является патогенетическим звеном атеросклеротического процесса. Апопротеины А1 и А-П являются основными белками ЛП высокой плотности (ЛПВП).

К другому классу можно отнести апоЛП, которые регулируют метаболизм липидов. Эти апопротеины содержатся в ЛП в значительно меньших количествах и в процессе превращений ЛП в кровеносном русле перемещаются между ЛП разных классов в виде белок-липидных комплексов. Основные представители этой группы – апоЕ (с изоформами Е2, Е3, Е4) и апоС (С-1, С-П, С-ПП). АпоЛП играют основную роль в метаболизме ЛП, являясь лигандами частиц, взаимодействующих с клеточными рецепторами для специфических ЛП.

Липопроотеины были классифицированы на основании плотности, выявляемой в электрофорезе или при ультрацентрифугировании, и по ее величине разделены на 5 фракций: хиломикроны (ХМ), ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП [4–6].

В филогенезе ЛПНП сформировались раньше, чем ЛПОНП; между ними много миллионов лет. Для понимания превращения ЛПОНП в ЛПНП рационально рассматривать их не по различию плотности, а на основании их функции, обоснованно полагая, что ЛПОНП реализуют энергообеспечение клеток, а ЛПНП обеспечивают клетки структурными материалами. Плотность ЛПОНП при

переносе к клеткам субстратов энергии (пальмитиновая НЖК + стеариновая + олеиновая моно-ЖК) более низкая, чем ЛПНП в переносе ими не-НЖК и ЭС-поли-ЖК. Количество пальмитиновых и олеиновых ТГ в ЛПОНП в кровотоке в десятки раз больше, чем линолевых и линоленовых ЛПНП. Когда при гидролизе ТГ линолевые и линоленовые ЛПОНП приобретают гидратированную плотность ЛПНП — это физиологично. Если же пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП вместо поглощения их клетками в форме лигандных ЛПОНП остаются в крови и при продолжении липолиза обретают плотность ЛПНП — это афизиологично. Приобретя плотность ЛПНП, они функционально остаются пальмитиновыми и олеиновыми переносчиками субстратов для наработки энергии [29]. В межклеточной среде безлигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП являются биологическим «мусором»; его призваны поглощать «оседлые» макрофаги интимы как локального пула РСТ для сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистого пула межклеточной среды.

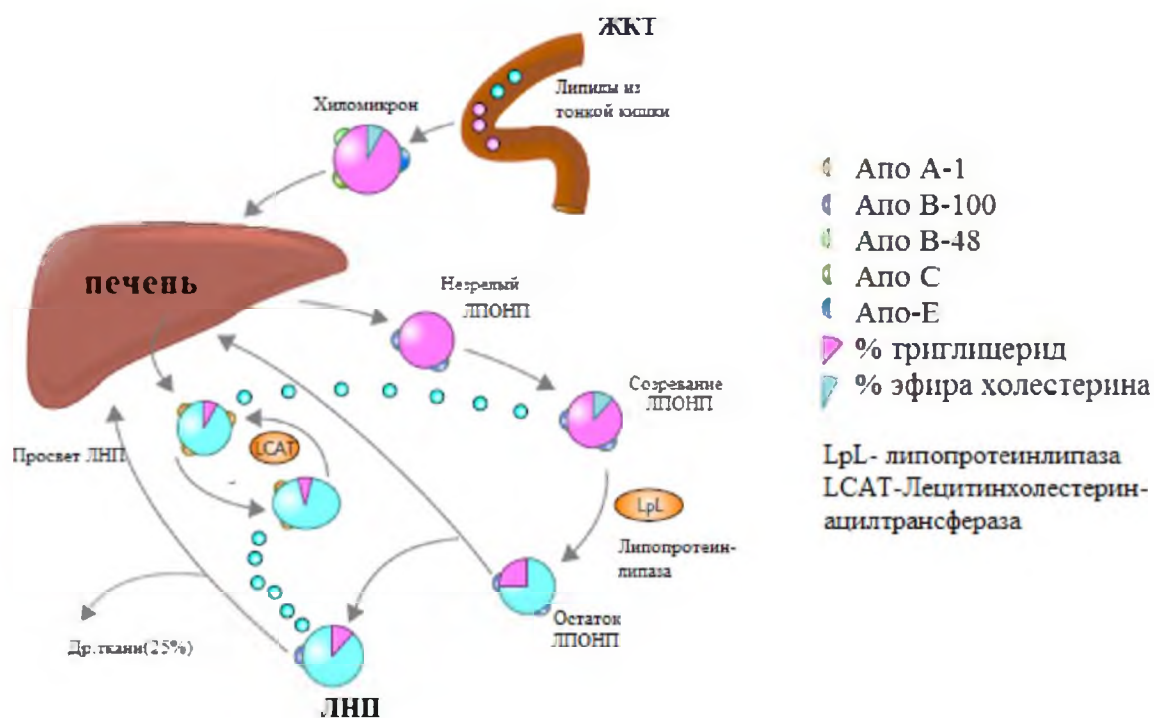


Рис.1.1. Метаболизм липопротеинов

Хиломикроны – наиболее крупные ЛП, богатые триглицеридами. После поступления в кровоток они распадаются до ремнантных (остаточных) частиц, которые захватываются печенью. В физиологическом состоянии ХМ присутствуют в сыворотке крови только после приема жирной пищи, но не натощак. Триглицериды синтезируются в печени и поступают в кровоток в виде ЛПОНП, которые распадаются до ЛПВП и далее частично преобразуются ЛПНП. При определенных условиях метаболизма ремнанты ЛПОНП и ЛПНП накапливаются в крови и обуславливают риск ИБС; ЛПНП содержат 60–70% общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и являются основным атерогенным классом ЛП; ЛПВП содержат 20–30% ОХС сыворотки крови. Показано, что существует обратная зависимость уровня ХС ЛПВП с риском ИБС [2].

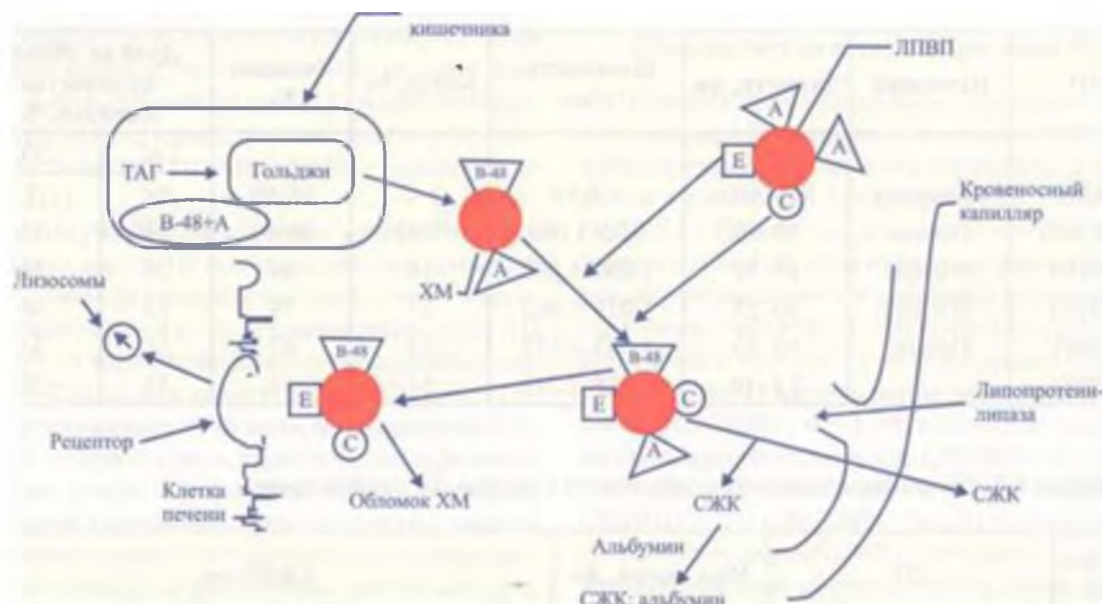
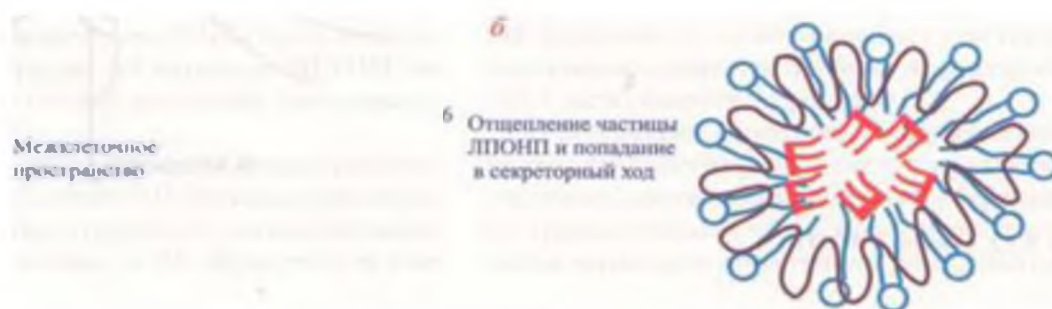


Рис. 1.2. Образование, транспорт и распад ХМ

Липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) — это крупные и «рыхлые» ЛП, содержащие около 55% ТГ, 19% ХС и только 8% белка (апопротеинов В-100, Е, С-1 и С-II). Этот класс ЛП является главной транспортной формой эндогенных ТГ, синтезируемых в печени. Поступая в кровь, ЛОНП также подвергаются воздействию липопротеинлипазы, локализуемой в том числе на поверхности сосудистого эндотелия. В результате происходит расщепление ТГ на глицерин и НЭЖК, которые также используются жировой тканью, миокардом и скелетной мускулатурой в качестве энергетического субстрата. Остатки ЛОНП превращаются в ЛП промежуточной плотности (ЛПП), которые затем частично



удаляются печенью из кровотока, а частично трансформируются в ЛП низкой плотности (ЛНП) и тоже удаляются из кровотока.

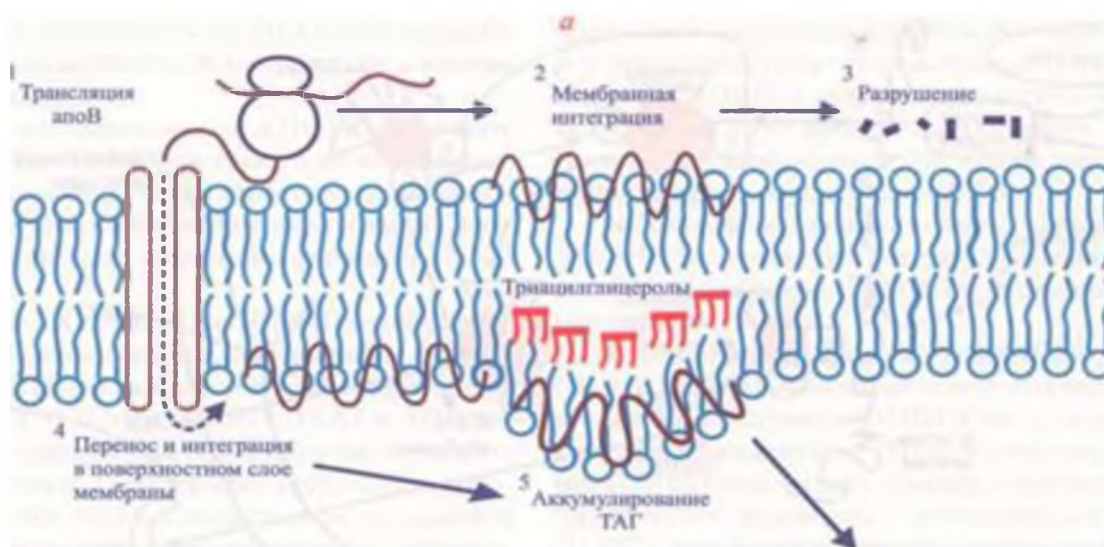


Рис. 1.3. Схематическое изображение сборки ЛПОНП в клетках печени(а) и секреции в кровотоки(б).

Предполагается 6 основных этапов сборки ЛПОНП в ЭР: 1-трансляция апоВ на мембраносвязанных рибосомах; 2-достройка белка на цитоплазматической стороне мембран ЭР. В последующем образовавшийся белок или разрушается (3), или проходит через мембрану ЭР и ассоциируется с наружной ее стороной (4). Сборка частицы ЛПОНП происходит в своеобразном кармане, который образуется в

наружном слое ЭР. Карман представляет собой место, куда проникают ТАГ для образования ЛПОНП (5). На последнем этапе сформировавшиеся частицы ЛПОНП отщепляются от мембраны и секретируются из клетки (6).

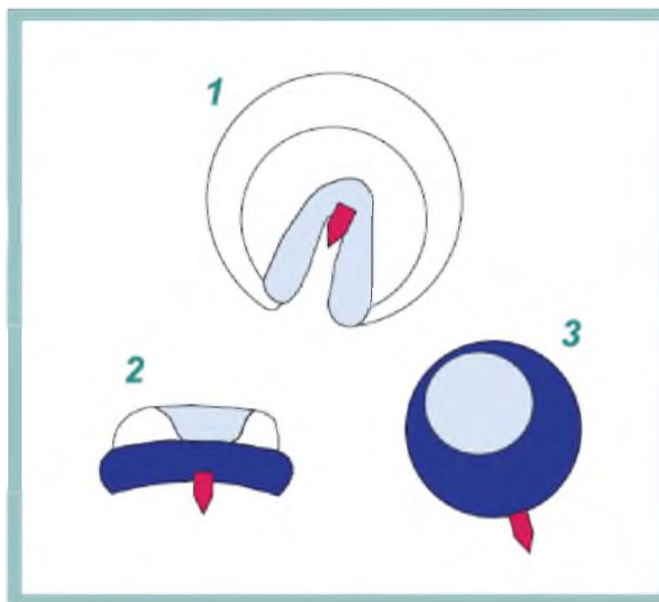


Рис. 1.4. Схема последовательного превращения ЛПОНП.

(<https://cyberleninka.ru>)

1 – бислой апоВ-100 + ТГ; 2 – бислой апоВ-100 + ТГ + эфиры ЭСПНЖК со спиртом ХС; 3 – глобула апоВ-100 + эфиры ХС.

Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются из ХМ и ЛПОНП. ЛППП удаляются из кровотока клетками печени, где большая их часть деградирует. От 5 до 50% ЛППП превращается в ЛПНП.

Липопротеины низкой плотности (ЛНП) представляют собой более мелкие частицы, которые являются основной транспортной формой ХС. Они содержат около 6% ТГ, максимальное количество ХС (50%) и 22% белка. Примерно 2/3 быстрообменивающегося пула ХС синтезируется в организме, преимущественно в печени (эндогенный ХС), поступающий в организм с пищей (экзогенный ХС). Следует помнить, что ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза эндогенного ХС, является гидроксил метил-глутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Дальнейший метаболизм ЛНП может происходить двумя путями. Первый из них в норме значительно преобладает и заключается в захвате ЛНП специфическими рецепторами гепатоцитов, имеющими сродство к апопротеинам В и Е, расположенным на поверхности ЛНП. Захваченные печеночной клеткой

частицы поглощаются гепатоцитами и подвергаются гидролизу с образованием свободного ХС, белка и жирных кислот, которые затем утилизируются клетками.

1. Характерно, что уровень внутриклеточного свободного ХС является важнейшим фактором, регулирующим активность ГМГ-КоА-редуктазы и скорость синтеза специфических ЛНП-рецепторов гепатоцитов, с помощью которых осуществляется захват новых частиц ЛНП, циркулирующих в крови. Так, при снижении содержания внутриклеточного ХС возрастает активность ГМГ-КоА-редуктазы и, соответственно, скорость синтеза эндогенного ХС. Одновременно увеличивается синтез ЛНП-рецепторов гепатоцита и активизируется захват и поглощение ЛНП из кровотока и их внутриклеточный катаболизм. В результате содержание ХС внутри клетки восстанавливается. Наоборот, при высокой внутриклеточной концентрации свободного ХС замедляется синтез эндогенного ХС и ЛНП-рецепторов и уровень внутриклеточного ХС постепенно нормализуется. Описанный принцип обратной связи между внутриклеточной концентрацией ХС и скоростью метаболических процессов успешно используется в настоящее время для лечения некоторых нарушений липидного обмена.

2. Второй путь катаболизма ЛНП — это свободно-радикальное перекисное окисление ЛНП. Свободные радикалы, образующиеся в организме человека в процессе обмена веществ, являются, как известно, высокоактивными и нестабильными молекулами, которые легко окисляют ХС ЛНП. В результате образуются так называемые модифицированные (окисленные) ЛНП, которые плохо распознаются В- и Е-рецепторами гепатоцитов и поэтому не участвуют в описанном выше нормальном физиологическом пути катаболизма ЛНП. Окисленные ЛП захватываются макрофагами, которые при этом трансформируются в пенистые клетки, входящие в состав атеросклеротических бляшек. Кроме того, модифицированные ЛНП вызывают повреждение сосудистого эндотелия, запуская целый каскад патологических реакций со стороны сосудистой стенки. В норме процессы перекисного окисления липидов слабо выражены. Они существенно усиливаются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности, при атеросклерозе, являясь одним из важных этиологических факторов, способствующих возникновению и прогрессированию заболевания.

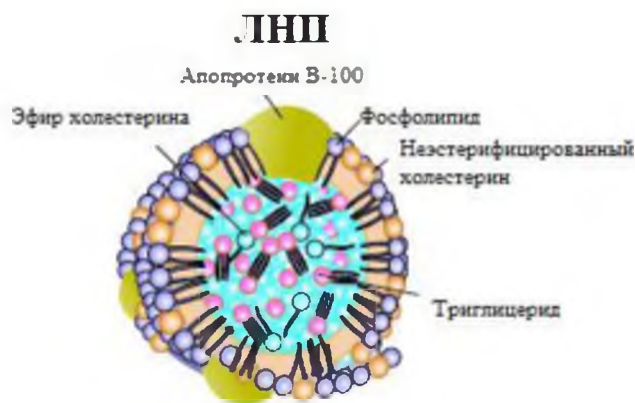


Рис 1.5. Строение ЛНП

Таким образом, ЛНП относятся к наиболее атерогенной фракции ЛП. Увеличение общего содержания ЛНП, особенно модифицированных окисленных ЛП, ассоциируется с высоким риском возникновения атеросклероза и его осложнений.

Липопротеины высокой плотности (ЛВП) — самые мелкие и плотные частицы ЛП. Они содержат всего 5% ТГ, 22% ХС и самое большое количество белка (40%) — апопротеинов А-I, А-II и С и относятся к ЛП, обладающим антиатерогенными свойствами. Последние определяются участием ЛВП в катаболизме всех остальных ЛП, поскольку с помощью ЛВП осуществляется обратный транспорт ХС из периферических органов, в том числе из артериальной стенки, с поверхности хиломикрон и ЛОНП, макрофагов и гладкомышечных клеток, в печень, где происходят его утилизация и превращение в желчь. Синтез «зрелых» частиц ЛВП как раз и осуществляется благодаря присоединению свободного ХС от других ЛП и периферических тканей к начальным формам ЛВП, имеющим форму дисков. Синтез полноценных сферических ЛВП происходит, таким образом, при обязательном участии ХМ, ЛОНП и ЛНП. Кроме того, ЛВП в процессе метаболизма ХМ, ЛОНП и ЛНП присоединяют к себе их апопротеины А и С, оказывающие влияние на активность многочисленных ферментных систем, участвующих в метаболизме липидов.

Сама трансформация начальных (нацентных) дискоидных форм ЛВП, синтезированных в печени, в «зрелые» сферические частицы происходит в результате поглощения с поверхности ХМ, ЛОНП и периферических тканей свободного ХС и его эстерификации. Образование эфиров ХС, поглощаемых ЛВП, осуществляется при обязательном участии фермента лецитин-холестерин-

ацилтрансферазы (ЛХАТ), присутствующей в начальных дискоидных формах ЛВП. В последующем часть эстерифицированного ХС переносится с ЛВП на остатки (ремнанты) ЛОНП, ХМ и ЛПП, которые захватываются и поглощаются гепатоцитами.

ЛПВП

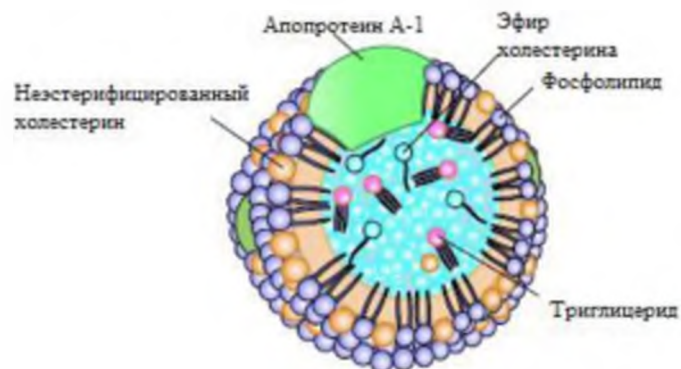


Рис 1.6. Строение ЛПВП

Таблица 1.1

Характеристика липопротеинов

Параметры	Фракции ЛП				
	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Плотность г/мл	<0,95	0,960-1,006	1,007-1,019	1,021-1,063	1,64-1,21
Средний диаметр, нм	500	43	27	22	8
Место образования	Тонкая кишка	печень	Катаболизм ЛПОНП	Катаболизм ЛПОНП через ЛППП	Печень, тонкая кишка, Катаболизм ХМ и ЛПОНП
Основная функция	Транспорт экзогенных ТГ, доставка в печень пищевого ХС	Транспорт эндогенных ТГ	Предшественник ЛПНП	Транспорт эфиров ХС	Источник апопротеинов, ХМ, ЛПОНП; обратный транспорт ХС
Состав ЛП, %					
ТГ	90	65	20	5	5
ХС	5	15	25	50	20
ФЛ	4	10	35	25	25
Белок	1	10	20	20	55
Апобелки	А,В-48,С,Е	В-100,С,Е	В-100,Е	В-100	А,С,Е

Аполипопротеины А и В

Аполипопротеин А (АпоА) является основным белковым компонентом липопротеинов, осуществляющих транспорт холестерина из клеток периферических тканей в печень, который называют обратный транспорт холестерина. Белок АпоА присутствует в организме в двух формах: АпоА-I и АпоА-II. Синтез АпоА происходит в стенке кишечника и в печени. Из кишечника аполипопротеины А транспортируются в составе хиломикронов и затем накапливаются в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП).

Физиологическая функция АпоА-I заключается в активации лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) - фермента, который участвует в удалении свободного холестерина из клеток периферических тканей. При контакте с клетками ЛПВП извлекают холестерин из клеточных мембран. Фермент ЛХАТ катализирует эстерификацию холестерина, находящегося на поверхности ЛПВП, полярность которого при этом меняется. Эстерифицированный холестерин перемещается внутрь частицы ЛПВП, вследствие чего в поверхностном слое ЛПВП концентрация холестерина уменьшается, освобождая место для новых молекул холестерина.

Физиологическая роль АпоА-II до конца не выяснена, но считается, что этот белок может активировать липазу гепатоцитов и ингибировать ЛХАТ. Подавляя активность ЛХАТ, АпоА-II препятствует эстерификации холестерина, снижая тем самым эффективность транспорта холестерина в составе ЛПВП, что можно трактовать как опосредованное участие АпоА-II в нарушении обмена липидов.

В настоящее время не выявлено прямой корреляции содержания АпоА-II с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако поскольку АпоА-I, активируя ЛХАТ, способствует удалению холестерина из периферических тканей, а АпоА-II, ингибируя ЛХАТ, препятствует выводу холестерина, предполагается, что определенное клиническое значение может иметь соотношение АпоА-I/АпоА-II.

Аполипопротеин В (АпоВ) входит в состав липопротеинов, транспортирующих липиды к периферическим тканям. Рецепторы к нему имеются

практически во всех клетках тканей, за исключением клеток нервной системы и эритроцитов. Белок АпоВ существует в двух формах: АпоВ-48, имеющий молекулярную массу 241 кДа, и АпоВ-100 с молекулярной массой 513 кДа. АпоВ-48 синтезируется в желудочно-кишечном тракте. Он является наиболее важным структурным белком липопротеинов очень низкой плотности. Повышение уровня АпоВ-48 в сыворотке крови может иметь место при гиперлипопроотеинемиях I, III и V типов. АпоВ-100 синтезируется в печени и присутствует во всех атерогенных фракциях липопротеинов. Фрагменты АпоВ-100 и связанные с ними реактивные альдегиды входят в группу соединений, получивших общее название «окисленные липиды и липопротеины». К этой же неоднородной группе атерогенных веществ относят окисленные свободные жирные кислоты, продукты перекисного окисления липидов, окисленный холестерин, лизофосфатидилхолин и др.



Рис.1.7. Функции липопротеинов в транспорте липидов. (<https://b-ok.org/>)

Функции основных аполипопротеинов:

- Апо В-100 – основной апопротеин хиломикронов;
- Апо С- II – активатор ЛП-липазы;
- Апо Е- белок, взаимодействующий с рецепторами клеток;
- Апо А- активатор ЛХАТ (лецитинхолестеролацилтрансфераза).

На рис.1.7. показан общий обзор функций липопротеинов. Экзогенный путь пищевых жиров проходит через стадию образования хиломикронов(3), эндогенных – через образования образование ЛОНП(5). Хиломикроны содержат апопротеин В-48 и крови получают апо С II и апо Е от ЛВП.

Все липопротеины эндогенного пути вместо апо В-48 содержат белок В-100, синтезируемый в печени. Липопротеинлипаза действует на обоих путях (реакции 4 и 6), образуя остаточные хиломикроны (ХМ ост.), липопротеины промежуточной плотности и ЛНП, которые захватываются рецепторами гепатоцитов(реакция 7 и 10) и других тканей. Предшественники ЛВП образуются в печени (реакция 11). ЛВПЗ, обогащаясь холестерином в крови, обратимо превращаются в ЛВП 2 (реакция 8 и 9) под действием ферментов ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацилтрансфераза) и печеночной триглицеридлипазы. Белок, переносящий холестерин, переносит эфиры холестерина с ЛВП на ЛОНП, ЛПП и ЛНП, которые доставляют его в печень. Таким образом, ЛВП играют главную роль в переносе холестерина из периферических тканей в печень, где он становится доступным для синтеза желчных кислот и последующего выведения из организма.

Таблица 1.2.

Характеристика основных аполипопротеинов сыворотки крови

Апо- липопротеин	Липопротеин	Место синтеза	Основные функции
А-1	ЛПВП	Кишечник, печень	Структурный белок, активатор ЛХАТ, лиганд для рецептора
А-II	ЛПВП	Кишечник, печень	Структурный белок, активатор липазы
В-48	Хиломикроны	кишечник	Структурный белок хиломикронов, Абсорбция липидов

В-100	ЛПНП, ЛПОНП	Печень	Участвует в синтезе и секреции ЛПОНП, структурный
Апо(а)	Лп[а]	Печень	Ингибитор фибринолиза

Нарушения обмена липопротеинов широко распространены и являются причинами или проявлениями 30 различных болезней. Все дислипидопроteinемии делятся на 5 классов. Имеется подробная характеристика первичных (генетически обусловленных) дислипидопроteinемий и вторичных, являющихся результатом других заболеваний. Изменения состава крови для каждого класса дислипидопроteinемий, как первичных, так и вторичных, имеют общие характерные признаки.

Гиперлипидопроteinемии

Гиперлипидопроteinемии представляют собой заболевания, при которых в организме нарушены образование, транспорт или расщепление липопротеинов, вследствие чего в плазме крови повышаются уровни триглицеридов и/или холестерина. Гиперлипидопроteinемии в развитых странах являются одними из наиболее часто встречающихся патологий обмена веществ.

Гиперлипидопроteinемии по механизму возникновения делятся на первичные и вторичные.

К *первичным гиперлипидопроteinемиям* относятся:

- Гиперлипидопроteinемии, связанные с генетическими особенностями обмена липидов, или семейные, которые обусловлены врожденными нарушениями метаболизма липидов. Диагноз семейной гиперлипидопроteinемии ставится в тех случаях, когда аналогичные нарушения липидного обмена обнаруживаются как минимум у двух близких родственников.
- Гиперлипидопроteinемии, вызванные факторами среды, поскольку обмен липидов может нарушаться под влиянием неблагоприятных факторов, таких как неправильное питание.

Кроме того, существует большое число промежуточных форм.

При *вторичных гиперлипопротеинемиях* к повышению уровня липидов приводят нарушения обменных процессов, связанные с основным заболеванием. Вторичные гиперлипопротеинемии при разных заболеваниях: сахарном диабете, заболеваниях печени, почек или гормональных расстройствах, некоторых аутоиммунных заболеваниях, миеломной болезни, лимфосаркоме, в клинической практике встречаются значительно чаще, чем первичные.

- При сахарном диабете нарушены все типы обмена веществ, в том числе и обмен липидов, результатом чего является значительное повышение уровня хиломикронов и триглицеридов. Кроме того, существенный вклад в развитие гиперлипопротеинемии при сахарном диабете вносит диабетическая нефропатия.

- При нефротическом синдроме происходит выраженная потеря альбумина с мочой и развивается анальбуминемия. Для поддержания онкотического давления компенсаторно увеличивается синтез печенью белков, в том числе липопротеинов.

- Острые и хронические панкреатиты часто сочетаются с гиперлипопротеинемией.

- Нарушен обмен липидов при заболеваниях печени, которая принимает непосредственное участие в этом процессе. Холестаз при механических желтухах приводит к снижению уровня ЛПВП и появлению особого липопротеина низкой плотности ЛПНП-Х. Нарушение секреции липидов приводит к повышению их уровня в сыворотке крови. При алкогольном циррозе повышается синтез липопротеинов. Первичный билиарный цирроз печени сопровождается значительным повышением содержания холестерина в сыворотке крови.

- Повышением уровня липидов в сыворотке крови сопровождается гипотиреоз и гипофизарная недостаточность, при которых имеет место снижение уровня обмена веществ и, в том числе, замедление окисления холестерина в печени.

На основании изменения концентрации в плазме крови холестерина и триглицеридов, а также соотношения между отдельными фракциями липопротеинов Fredrickson и соавт. в 1965 году предложили классификацию

гиперлипопротеинемий. Эта классификация в 1979 году после внесения некоторых изменений была принята ВОЗ и утверждена для применения в клинической практике.

Классификация гиперлипопротеинемий

Классификация Д. Фредриксона

Гиперлипопротеинемия характеризуется аномально высоким содержанием в крови липидов и/или ЛП. Поскольку их нормальные уровни меняются с возрастом, для выявления ГЛП необходимо определиться с понятием нормальных величин. У новорожденных концентрация ХС и ХС ЛПНП в крови не превышает 2,6 и 1,0 ммоль/л, соответственно. В первый год жизни ребенка уровень ХС повышается и остается неизменным до полового созревания, составляя, как правило, 4,1 ммоль /л. Затем концентрация ХС увеличивается с возрастом от 4,25 до 6,50 ммоль/л и выше: причем до 55 лет его концентрация выше у мужчин, после 55 лет – у женщин. Нормальные уровни ХС существенно варьируют в разных популяциях.

Для установления типа гиперлипопротеинемии необходимы четкие биохимические критерии. В настоящее время существует два подхода к классификации ГЛП: первый состоит в установлении нормального уровня липидов и ЛП по результатам эпидемиологических исследований, второй подход основан на определении различных уровней ЛП в зависимости от риска развития ИБС.

В первом подходе к классификации ГЛП для каждой популяции определяют свои критерии нормы показателей липидного обмена, отбрасывая от 5 до 10% минимальных и максимальных значений содержания липидов в выборке при Гауссовом распределении. При этом гиперлипидемией считают такую концентрацию ХС и ТГ, которая превышает уровень 90 или 95% определенных значений концентрации липидов в соответствии с полом и возрастом в данном исследовании. При таком определении критериев «нормы» верхняя граница нормальных значений для ХС составляет 6,5 ммоль/л, и эта концентрация очень высока, так как риск развития ИБС увеличивается уже при уровне ХС 5,2 ммоль/л [2]. Таким образом, фактически «нормальные» значения ХС выше концентрации, способствующей развитию атеросклероза. Эти критерии значений нормы и

патологии липидов и положены в основу классификации ГЛП, предложенной Д. Фредриксоном [7].

Используя методы электрофореза и препаративное ультрацентрифугирование, Д. Фредриксон с соавторами описали пять типов гиперлипопротеинемий, для каждого из которых характерен определенный фенотип ГЛП (подвижность в электрофорезе и количественные соотношения разных липопротеинов). Попытки провести классификацию ГЛП предпринимались неоднократно и ранее, но не нашли применения в практике из-за их несовершенства [8,9].

Однако классификация, предложенная Д. Фредриксоном, оказалась недостаточной для охвата всего разнообразия типов: основной ее недостаток – несоответствие фенотипов липопротеинов генетическим дефектам, определяющим эти фенотипы (один и тот же фенотип может обнаруживаться при различных заболеваниях). Кроме того, выраженность ГЛП зависит от пола, возраста, питания и многих факторов окружающей среды. Тип ГЛП может стать другим под влиянием диеты, изменения массы тела и лечения. И, наконец, гиперлипопротеинемия любого типа может быть первичной (генетически обусловленной, наследственной) и вторичной (приобретенной), чего не позволяла выявлять данная классификация.

Позднее специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), взяв за основу классификацию Д. Фредриксона, переработали ее, добавив дополнительный фенотип. Классификация ВОЗ основана на фенотипических характеристиках сыворотки крови при нарушениях липидного обмена и содержит пять типов, а наиболее распространенный из них, II, подразделяется еще на два подтипа: II a и II b. Преимущество этой классификации состоит в том, что она описывает весь спектр ЛП при наиболее распространенных ГЛП. Главный недостаток (так же, как и классификации Д. Фредриксона) – с ее помощью нельзя установить, первичная или вторичная ГЛП стала причиной нарушений метаболизма. Она также не учитывает концентрацию холестерина ЛПВП, хотя эта величина существенно влияет на вероятность развития ИБС у пациентов с ГЛП.

Несмотря на указанные недостатки, данная система типирования имела огромное значение для выявления метаболических нарушений, вызывающих ГЛП, и позволяла рационально подходить к диагностике нарушений липидного обмена и

лечению пациентов. Система ВОЗ до сих пор еще широко используется клиницистами.

I тип - гиперхиломикронемия

Гиперхиломикронемия обусловлена уменьшением расщепления хиломикронов и может быть как врожденной, так и приобретенной. Врожденная форма, при которой имеется врожденный дефект липопротеин- липазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Вторичная форма наблюдается при алкоголизме, диабетическом ацидозе, дисглобулинемии, гипотиреозе и панкреатите.

Заболевание встречается редко. Врожденная форма клинически проявляется только при гомозиготном типе. Первые проявления заболевания обнаруживаются в детском и юношеском возрасте. К основным симптомам относятся гепато- и спленомегалия, кишечные колики, ксантоматоз. Частым осложнением являются повторные панкреатиты, которые служат основной причиной гибели пациентов. Ограничение в пище жиров приводит к нормализации общего состояния и лабораторных параметров. Развитие атеросклероза у лиц с описанным нарушением липидного обмена не ускоряется.

Для этой патологии характерно нормальное или незначительно повышенное содержание холестерина в сыворотке крови при резко повышенном уровне триглицеридов, вследствие чего соотношение холестерин триглицериды составляет менее 0,1. Изменения со стороны липопротеинов выражаются в снижении содержания α - и β -липопротеинов вследствие нарушения катаболизма липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов при нормальном или слегка повышенном уровне пре- β - липопротеинов (ЛПОНП).

II Тип

Характеризуется повышением уровня β -липопротеинов, что у некоторых пациентов сочетается с увеличением содержания пре- β -липопротеинов, в связи с чем различают два варианта гипер- β -липопротеинемии: IIa и IIb. Оба типа могут встречаться у представителей одной семьи. Считается, что врожденная форма наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Тип IIa гипер- β -липопротеинемия

Наследственная форма гипер- β -липопротеинемии (или семейная гиперхолестеринемия) связана с замедлением расщепления ЛПНП вследствие нарушения поглощения их клетками. Проявлению заболевания способствует питание, содержащее большое количество жиров и холестерина. У пациентов с этим типом нарушены образование и секреция желчных кислот. У гомозиготных лиц первые признаки развиваются уже в детском возрасте, у гетерозиготных - после 20 лет. Гиперхолестеринемия может развиваться при регулярном избыточном потреблении с пищей липидов и особенно холестерина. Вторичная форма может быть следствием гипотиреоза, заболеваний печени, нефротического синдрома, порфирии, гиперкальциемии.

Характерным клиническим проявлением являются сухожильные ксантомы (отложение холестерина в сухожилиях), которые чаще всего появляются в области ахиллового сухожилия и сухожилий разгибателей ладоней и стоп, а также периорбитальные ксантомы. У гомозиготных лиц ксантоматозные изменения имеют место в эндокарде и клапанах сердца. Главными клиническими проявлениями служат ранние признаки атеросклеротических изменений сосудов, преимущественно коронарных, в связи с чем смерть от инфаркта миокарда может наступить даже в детском возрасте. Больные этим типом, как правило, худощавого телосложения без склонности к сахарному диабету.

Заболевание характеризуется повышением содержания β -липопротеинов (ЛПНП) при нормальных уровнях пре- β -липопротеинов (ЛПОНП) и а-липопротеинов. Концентрация холестерина в сыворотке крови повышена при гетерозиготной форме до 9-11, при гомозиготной - до 18-20 ммоль/л. Содержание триглицеридов в крови нормальное. Соотношение холестерин/триглицериды больше 1,5.

Тип II гипер- β -липопротеинемия с гиперпре- β -липопротеинемией

Этот тип гиперлипопротеинемии также может быть как наследственным, так и развиваться на фоне таких заболеваний, как болезни печени, диабетический ацидоз, болезнь Тэнжи.

Клинически тип II проявляется нарушениями, характерными для атеросклероза, причем изменения в сосудах имеют наиболее тяжелый характер.

Пациенты обычно имеют избыточную массу тела, нарушение толерантности к глюкозе и признаки жировой дистрофии печени.

В сыворотке крови резко повышено содержание β -липопротеинов (ЛПНП) и пре- β -липопротеинов (ЛПОНП), а также уровни холестерина и триглицеридов.

III тип - дис- β -липопротеинемия

Заболевание, как правило, наследственное, встречается редко. Семейная гиперлипопротеинемия III типа предположительно наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена замедленным распадом ЛПОНП.

Первые признаки заболевания наблюдаются уже в раннем детском возрасте. Характерными клиническими проявлениями служат желтовато-коричневые отложения липидов в коже ладонных линий и сухожильные ксантомы. Типичны изменения в стенках артерий как коронарных, так и периферических. Часто встречается ожирение, развивающееся в молодом возрасте, сахарный диабет, жировая дистрофия печени. Диетическое питание быстро приводит к снижению уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Уровни холестерина и триглицеридов повышены, причем чаще всего в одинаковой степени. Соотношение холестерин/триглицериды около 1.

IV Тип - гиперпре- β -липопротеинемия (эндогенная гипертриглицеридемия)

Заболевание может быть как наследственным, так и вторичным, которое развивается у лиц, страдающих сахарным диабетом, панкреатитами, синдромом Кушинга, подагрой, гипофункцией гипофиза, гликогенозами, дисглобулинемиями, а также злоупотребляющих алкоголем. Может развиваться при длительном приеме оральных контрацептивов.

При наследственном типе заболевание проявляется в молодом возрасте. Тип наследования не выяснен.

В основе этого типа гиперлипопротеинемии лежит нарушение гидролиза триглицеридов в составе ЛПОНП. У пациентов наблюдаются атеросклеротические изменения сосудов, преимущественно коронарных, реже - мозговых. Пациенты с IV типом, как правило, имеют избыточный вес, причем жировые отложения наиболее выражены на лице и в области шеи. Часто этот тип нарушения обмена

липидов сочетается с сахарным диабетом. Способствуют проявлению заболевания избыточная масса тела и чрезмерное потребление углеводов. Соблюдение диеты с пониженным содержанием углеводов приводит к нормализации уровня липидов в крови.

Изменения в крови характеризуются увеличением уровня пре-β-липопротеинов (ЛПОНП) и триглицеридов. Содержание β -липопротеинов в пределах нормальных значений. Уровень триглицеридов повышен, а холестерина - может быть нормальным или незначительно повышенным. Соотношение холестерин/триглицериды, как правило, менее 1.

V тип – гиперпре-β -липопротеинемия и хиломикронемия.

Причины этого нарушения не установлены. Вторичная форма может обнаруживаться при диабете, нефротическом синдроме, панкреатите, алкоголизме. При этом типе повышен уровень пре-β-липопротеинов и хиломикронов.

Клинически заболевание проявляется в возрасте после 20 лет. У пациентов избыточная масса тела, панкреатиты, ангиопатии. Атеросклеротические изменения наиболее выражены в коронарных сосудах. Часто сочетается с сахарным диабетом.

В крови сильно повышен уровень триглицеридов и умеренно-холестерина. Соотношение холестерин/триглицериды - 0,2-0,6.

Таблица 1.3.

Первичные гиперлипопротеинемии

0	Другие названия болезни	Генетическая форма	[Холес терин] в плазме	[ТАГ] в плаз ме	Риск развития атероскле роза	Клинические проявления
I	Экзогенная гипертриглицериде мия Семейная гипертриглицериде мия(гиперхиломикро немия)	Аутоиммунн ая рецессивная (редкая)	От нормы до ↑	↑↑↑	Нет	Панкреатит, ксантоматоз, гепатосплено мегалия

	Индукцированная жирами гиперлипопротеине мия					
II	Семейная гиперхолестеринеми я	Аутоиммунн ая доминантная	↑↑↑	A)N B) ↑	Очень высокий, особенно коронарн ых артерий	Ранний атеросклероз, ксантоматоз
III	Семейная дисбеталипопротеин емия Флотирующая беталипопротеинем ия	Доминантная ; тип наследовани я не определен (довольно распростране нная)	↑↑↑	↑↑↑	Очень высокий(коронарн ых и перифери ческих артерий)	Ранний атеросклероз ксантоматоз
IV	Эндогенная гипертриглицеридем ия Семейная гиперпребеталипопр отеинемия Индукцированная углеводами триглицеридемия	Генетически гетерогенная (распростран енная)	от нормы до ↑	↑↑↑	Увеличен ие	Возможен ранний атеросклероз, снижение толерантности к глюкозе, гиперурикеми я
V	Семейная гипертриглицеридем ия Комбинированная экзогенная и	Генетически гетерогенная (довольно распростране нная)	От нормы до ↑	↑↑↑↑	Не выражен	Панкреатит, ксантоматоз, сенсорная нейропатия, гиперурикеми

	эндогенная гипертриглицериде мия					я, снижение толерантности к глюкозе
--	--	--	--	--	--	---

Примечание: N-норма; ↑↑↑↑-сильно увеличено; ↑↑↑- увеличение средней степени; ↑- небольшое увеличение; → не изменяется.

Таблица 1.4

Вторичные гиперлипопротеинемии

Изменение состава	[Холестерин]	[ТАГ]	Причина	Механизм гиперлипемии
Тип I	Норма или ↑*	↑↑↑	Системная эритематозная волчанка	Связывание с гликозалипогликанами эндотелия капилляров, ↓ активности ЛП- липазы
Тип IIa	↑↑↑	N	Заболевания печени, гипотиреодизм	↓ Катаболизма ЛНП
Тип IIb	↑↑↑	↑↑	Нефротический синдром Синдром Кушинга	↑ Секреции ЛОНП → ↑ образования ЛНП
Тип III	↑↑↑	↑↑	Моноклональная гаммапатия	Образование комплексов Ig с ЛОНП или с
Тип IV ЛОНП ↑↑	От норма до ↑	↑↑	Моноклональная гаммапатия Сахарный диабет	реминантными частицами, что нарушает их метаболизм

			Алкоголь	
			Оральные контрацептивы	Секреция ЛОНП ↑

Современная классификация ГЛП

Учитывая накопленные данные о взаимосвязи повышенного содержания ХС и риска развития ИБС, экспертными группами Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program, NCEP) и Европейского общества по изучению атеросклероза предложена иная классификация ГЛП [11, 12]. В зависимости от риска ИБС эксперты рекомендуют:

1. Выделять несколько уровней ХС: желаемый – $<5,2$ ммоль/л, погранично-высокий – $5,2\text{--}6,2$ ммоль/л и высокий – $>6,2\text{--}6,5$ ммоль/л (табл. 3).
2. Изменить (понизить) нормальные значения для ХС ЛПНП и оставить прежними «нормы» для ТГ и ХС ЛПВП. На основании этих критериев принято выделять гиперхолестеринемию умеренную – уровень ХС $6,2\text{--}7,5$ ммоль/л – и тяжелую – уровень ХС $>7,8$ ммоль/л.

Позднее, на основании данных, полученных в ходе обширных исследований по первичной и вторичной профилактике ИБС, Европейским обществом по изучению атеросклероза опубликованы разработанные диаграммы для определения риска ИБС и «целевые» значения показателей липидного обмена. Исследователи используют термин «целевые значения», поскольку полагают, что при указанных значениях риск развития ИБС существенно снижается и, следовательно, достижение предлагаемых жестких критериев показателей липидного обмена является целью гиполипидемической терапии.

Выбор более низких значений нормы липидов оправдан с точки зрения первичной и вторичной профилактики ИБС. Применение единых критериев для диагностики ГЛП позволяет сопоставить ее распространенность в популяциях с различным средним уровнем ХС, так как 95% лиц, у которых ГЛП выявлена по эпидемиологическим критериям, имеют наследственно обусловленную форму. Соответственно, по мере снижения нормальных значений липидов будет

возрастать доля лиц, ГЛП у которых обусловлена только факторами окружающей среды.

Таблица 1.5.

Классификация ГЛП

Тип ГЛП	ХМ	Ремнанты ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ХС	ТГ
I	↑		N	N		N	↑↑
IIa	-		N	↑↑		↑↑	
IIb	-		↑	↑		↑	↑
III	-	↑			↑	↑	↑
IV	-		↑	N		N(↑)	↑
V	↑		↑	N		N(↑)	↑↑

N-норма; ↑- выше нормы; ↑↑- значительно выше нормы

Уровни липидов и липопротеинов в современной интерпретации

Пересмотр уровней липидов, направленный на снижение «нормальных» величин, которые определяют степень риска ИБС, происходит регулярно: в 1998 г. опубликован второй [13–15], а в 2001 г. – третий Доклады экспертов NCEP [16–18]. Третий Доклад экспертов NCEP в США посвящен выявлению и оценке высокого уровня ХС у взрослых (Adult Treatment Panel III, АТР III). Что же нового предлагается в АТР III по сравнению с предыдущими Докладами?

1. Изменены (ужесточены) нормальные уровни для ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ (табл. 4).

2. Главным фактором риска ИБС признан уровень ХС ЛПНП (а не уровни ХС и ХС ЛПВП, как считалось ранее). Классификация ХС ЛПНП предлагает 5 уровней с очень узкой градацией его концентрации.

3. Впервые триглицеридемия признана независимым фактором риска ИБС: по предложенной классификации выделено 4 уровня концентрации ТГ. Нормальные величины для ТГ стали ниже – 1,70 вместо 2,26 ммоль/л. Различие между уровнями

1,70 и 2,26 ммоль/л столь незначительны, что требуют существенного улучшения процедуры проведения анализа и снижения коэффициента вариации результатов измерений. Гипертриглицеридемия существенно значима в формировании патологии периферических и церебральных сосудов. Концентрация ТГ более 11,30 ммоль/л ассоциируется с панкреатитом и требует немедленного медицинского вмешательства.

4. Введен новый показатель липидного обмена – non-HDL Cholesterol (non-HDL Chol). Non-HDL Chol – это ХС, входящий во все фракции ЛП, за исключением фракции ЛПВП. Его рекомендуют рассматривать в качестве вторичного маркера риска ИБС и учитывать в том случае, когда уровень ХС ЛПНП «оптимальный» или «близкий к оптимальному», а уровень ТГ – «высокий» (>2,26 ммоль/л). Non-HDL Chol указывает на содержание ХС в атерогенных фракциях: ЛПНП и ЛПОНП и вычисляется как концентрация ХС+0,78. Данные об уровне ХС в этих фракциях позволяют надежнее выявлять степень риска ИБС [19–21].

Таблица 1.6.

Классификация уровней липидов и ЛП

Уровень липидов и ЛП	Концентрация липидов и ЛП, ммоль/л			
	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Желаемый	<5,17			
Нормальный	<1,70			
Оптимальный	<2,58			
Близкий к оптимальному	2,59-3,33			
Погранично-высокий	3,36-4,11	5,17-6,18		1,70-2,25
Высокий	4,13-4,88	>6,20	>1,55	2,26-5,64
Очень высокий	>4,91			>5,65
Низкий			<1,03	

5. «Нормальным» уровнем ХС ЛПВП рекомендовано считать концентрацию 1,03 ммоль/л (вместо 0,90 ммоль/л). Концентрация ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л свидетельствует о повышенном риске ИБС у пациентов, даже если общий ХС при этом не повышен. На основании результатов популяционных исследований

показано, что в настоящее время около 40% мужчин и 15% женщин имеют высокий риск ИБС именно по этому показателю. Низкое содержание ХС ЛПВП – наиболее общая липидная патология среди мужчин с холестеринемией и может быть связана с другими факторами риска, такими как высокая концентрация ТГ, диабет, малоподвижный образ жизни, курение, диета, определенные лекарства. При уровне ХС ЛПВП более 1,55 ммоль/л существует обратная зависимость с риском ИБС.

6. Всем взрослым людям старше 20 лет рекомендуется каждые 5 лет выполнять полное исследование липидного спектра: ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и non-HDL Chol.

Значения показателей липидного обмена, рекомендованные АТР III, близки к таковым, предложенным в 1998 г. Европейским обществом по изучению атеросклероза. В обоих документах уровни ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л и ОХС менее 5,0 ммоль/л, называют не «нормальными», а – «оптимальными» и «желаемыми», соответственно. Кроме этого, низкий уровень ХС так же нежелателен, как и высокий: он может свидетельствовать о различной патологии: анемии, гипертиреозе, некрозе клеток печени, онкологических заболеваниях и др. В этой связи в бланке-заказе на проведение анализа должны быть указаны верхние и нижние границы нормы ХС.

С изменением уровня «нормальных» величин для липидов, принятых АТР III, значительно возрастает число пациентов, которые могут быть отнесены к категории лиц с повышенным фактором риска ИБС. В докладе АТР III так же, как и в докладах Европейского общества по изучению атеросклероза, подчеркивается необходимость индивидуальной работы с каждым пациентом. У каждого человека содержание липидов меняется изо дня в день и от недели к неделе, поэтому при выборе лечения даже в хорошо оснащенной лаборатории необходимо проводить определение липидного профиля не менее двух раз в разное время (с интервалом в 2 недели) и учитывать результаты двух и более измерений. Уровень липидов в сыворотке крови изменяется также при беременности, физической активности, инфекционных заболеваниях, хирургических вмешательствах, инфаркте миокарда, гормональной терапии.

Клиницисты Европы и США единодушно признают значение контроля показателей липидного обмена для первичной и вторичной профилактики ИБС. Такой подход требует расширения липидных исследований, внедрения новых методов диагностики нарушений липидного обмена, улучшения точности и воспроизводимости результатов анализа, строгого выполнения программы контроля качества исследований в КДЛ. В этой связи необходимо изменить формат заказа в КДЛ на исследование липидов: бланк заказа должен содержать перечень липидов и ЛП с указанием их классификации по уровням, соответствующим рекомендации АТР III.

Алипопротеинемии

Алипопротеинемии - это заболевания, обусловленные нарушениями обмена липидов, которые сопровождаются снижением уровня липопротеинов в сыворотке крови. Алипопротеинемии бывают первичные, или врожденные, и вторичные.

Ан- α -липопротеинемия (гипо- α -липопротеинемия), или болезнь Тэн- жи - характеризуется дефицитом α -липопротеинов и развивается вследствие врожденного нарушения синтеза аполипопротеинов AI и AII. Передается по аутосомно-рецессивному типу. У гомозиготных лиц в сыворотке крови практически отсутствует нормальный α -липопротеин, вместо которого в кровяном русле циркулирует измененный α -липопротеин, называемый «Тэнжи-липопротеин», который можно идентифицировать с помощью иммунохимических методов. У гетерозиготов в сыворотке крови содержатся как нормальные, так и измененные α -липопротеины.

Клинически проявляется гепатоспленомегалией, увеличением лимфатических узлов и миндалин, которые приобретают оранжевый цвет, невротическими нарушениями, ретинитами и помутнением роговицы. Заболевание не связано с учащением случаев атеросклероза.

В сыворотке крови больных кроме дефицита α -липопротеина значительно снижены уровни фосфолипидов и холестерина, а уровень триглицеридов повышен даже в сыворотке крови, взятой натощак.

А- β -липопротеинемия (гипо- β -липопротеинемия) или болезнь Базен-Корнцвейга (акантоцитоз) - наследственное нарушение образования Р-

липопротеинов, пре- β -липопротеинов и хиломикронов, связанное со снижением способности печени к синтезу аполипопротеина В. Заболевание встречается редко. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Вторичная форма обусловлена заболеваниями печени или желудочно-кишечного тракта. Кроме того, пониженный уровень β -липопротеинов имеет место при гиперфункции щитовидной железы, когда происходит ускоренное расщепление липопротеинов.

Клинически проявляется выраженным синдромом мальабсорбции со стеатореей и прогрессирующей дистрофией. В результате серьезного дефицита в организме липопротеинов имеют место изменения в клеточных мембранах, которые приводят к тяжелым нарушениям многих систем организма. В результате укорочения жизни эритроцитов наблюдается анемия. Поражение миелиновых оболочек вызывает расстройства со стороны периферических нервов и центральной нервной системы: угасание сухожильных рефлексов, которое проявляется в раннем детском возрасте, атаксия, нистагм, нарушение пространственной ориентации, явления миопатии и кардиопатии, пигментная ретинопатия.

В сыворотке крови понижены уровни триглицеридов, холестерина, фосфолипидов.

Гиперхиломикронемия

Физиологическая гиперхиломикронемия наблюдается в течение 10-12 ч после принятия жирной пищи. Если в голодном состоянии концентрация ТАГ хиломикронов повышена, то имеет место гиперхиломикронемия. Исчезновение хиломикронов из кровотока зависит от многих факторов:

Наличия нормальной ЛП-липазы (фермент локализован в эндотелии капилляров);

Присутствия в крови ЛВП, поставляющих апо С II и апо Е;

Нормально функционирующего механизма переноса этих аполипопротеинов на хиломикроны, что необходимо для активации ЛП-липаза и гидролиза ТАГ в составе липопротеинов;

Наличия достаточного количества аполипопротеинов.

Нарушение любого из этих факторов приводит к развитию гиперхиломикронемии. Действительно, имеются наследственные формы

гиперхиломикронемии, обусловленные дефектом ЛП-липазы, белков Апо С- II и апо Е.

Гиперхиломикронемия проявляется повышением концентрации ТАГ(более 200 мг/дл) натошак. Если плазму крови таких больных держать при температуре 4 °С в течение суток, то на поверхность всплывают жирные хлопья кремового цвета, образованные хиломикронами. При выраженной гиперхиломикронемии развиваются ксантомы, представляющие собой отложения ТАГ, происходит ранняя потеря памяти, характерны боли в животе. Если концентрация ТАГ превышает 4000 мг/дл, то развивается липемия сетчатки (lipaemia retinalis), при которой липиды откладываются на сетчатке и в дальнейшем ухудшается зрение. Независимо от этиологии облегчение состояния наступает при резком ограничении пищевых жиров и такая диета продлевает жизнь больного.

Гиперхолестеринемия

Наиболее распространенным типом гиперлипидемии является гиперхолестеринемия, приводящая к развитию атеросклероза.

Атеросклероз — это прогрессирующее накопление избытка липопротеинов и других компонентов крови, сопровождающееся реактивным образованием фиброзной ткани преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типа, а также комплексом других изменений в них.

Диагностика нарушений липидного обмена

Многочисленные нарушения метаболизма ЛП характеризуются повышением липидов и ЛП в крови (гиперлипопротеинемия), снижением (гиполипопротеинемия) или изменением соотношения классов ЛП (дислипопротеинемия).

Основная цель исследования липидного обмена — выявление нарушений метаболизма липидов как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи исследование липидного спектра необходимо проводить у пациентов, имеющих: ИБС с нарушениями мозгового кровообращения и кровотока в крупных артериях; семейную предрасположенность к раннему развитию ИБС (у лиц моложе 60 лет); другие факторы риска: сахарный диабет, артериальную гипертензию и др.; локальные липидные отложения (ксантомы, ксантелазы, липидные стрии, липидная дуга роговицы) в возрасте до 50 лет; а также в случае липидимической сыворотки

крови. Диагностику нарушений липидного обмена целесообразно проводить в три этапа [2, 6].

Первый этап – определение содержания общего холестерина и триглицеридов; в случае обнаружения гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии следует провести второй этап исследования.

Второй этап – определение липидного спектра: ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП; электрофорез ЛП; расчет индекса атерогенности (ИА) и уровня ХС ЛПНП, если он не был измерен. Уровень ХС ЛПНП рассчитывают по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

Формулой можно пользоваться, если концентрация ТГ менее 4,5 ммоль/л, а кровь для исследования взята натощак. Индекс атерогенности для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных ЛП рассчитывается по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Индекс атерогенности является идеальным у новорожденных (не более 1), достигает 2,2–2,5 у здоровых мужчин и женщин в возрасте 25–30 лет и увеличивается на 4–6 единиц у лиц с ИБС.

Третий этап – дифференцирование первичной и вторичной ГЛП, которое проводят методом исключения всех заболеваний, для которых характерны вторичные ГЛП: сахарный диабет, нефротический синдром и иные поражения паренхимы почек, патология печени с явлением холестаза, снижение в крови альбумина, наличие острой или хронической фазы воспалительного процесса и др. Типирование ГЛП в настоящее время проводят при уровне ХС и ТГ, превышающем 6,2 и 2,3 ммоль/л, соответственно. Комплексное лабораторное исследование позволяет поставить диагноз первичной ГЛП и далее заниматься выяснением конкретных механизмов нарушения метаболизма липопротеинов с целью их коррекции.

Механизмы формирования первичной ГЛП можно выяснить только в специализированных лабораториях (липидных центрах), оснащенных высокотехнологичным оборудованием и имеющих высококвалифицированный персонал.

ЛИПОПРОТЕИН (А).

НОВОЕ В БИОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ АТЕРОГЕНЕЗА

ЛП(а) [Lp(a)], или «липопротеин а малое», как уже говорилось, «опасный родственник плохого» Х-ЛПНП. Собственно ЛП(а) – это Х-ЛПНП с «довеском» - большим гликопротеином, который называется Апо(а) - аполипопротеин (а) и который с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с аполипопротеином Апо В, входящим в состав Х-ЛПНП. Как и Х-ЛПНП, частица ЛП(а) состоит из холестерина, триглицеридов, Апо В, фосфолипидов и аполипопротеина Апо(а).

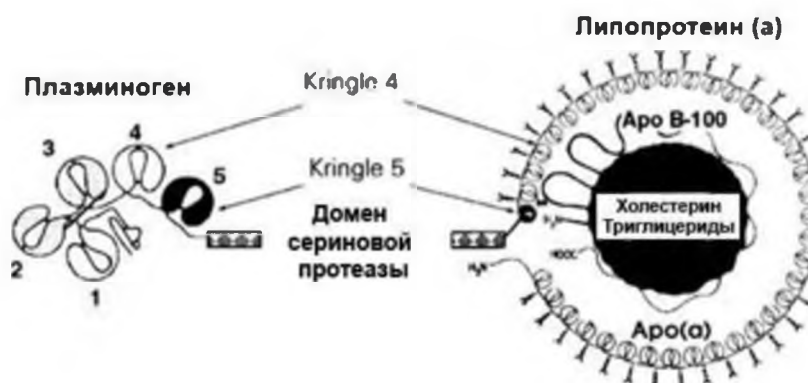


Рис. 2.1. Схема строения ЛП(а)

Слева: строение плазминогена, справа – строение ЛП(а) Аполипопротеин(а) связан с АпоВ одной дисульфидной связью. (<http://www.diakonlab.ru>)

Синтез ЛП(а) происходит в печени путем объединения Х-ЛПНП и Апо (а) за счет дисульфидной связи.

Катаболизм ЛП(а), в отличие от других липопротеинов, происходит в почках, а не в печени..

Строение Апо(а).

Апо(а) - гликопротеин, который имеет гомологию с плазминогеном человека и состоит из доменов, называемых "kringle", (крендель, англ.), которые, собственно, и сходны с аналогичными доменами плазминогена. Апо(а) состоит из неактивного протеазного домена, одного домена . kringle V и разного количества доменов kringle IV. У разных индивидов в гене, кодирующем Апо(а), может быть разное (от 12 до 51) количество фрагментов ДНК, кодирующих домен Апо(а). В

результате, по размеру белка и по размеру частиц ЛП(а) в популяции наблюдается значительный полиморфизм. Количество доменов "kringle" в Апо(а), таким образом, предопределяется генетически и может варьировать от 12 до 51. И поэтому молекулярная масса белка Апо(а) у разных лиц может составлять от ~280 до 800 кДа, сейчас известны 34 изоформы ЛП(а).

В Апо(а) домены kringle организованы в особый белковый «мотив», состоящий из трех петлевидных структур, стабилизированы тремя дисульфидными связями. Такой «мотив» содержится также в большом количестве белков, кодируемых генами семейства протромбинов, включающих протромбин, плазминоген, фактор роста гепатоцитов, урокиназу, фактор XII, тканевой активатор плазминогена. (см. обзоры 1-4). Напомним, что плазминоген – это предшественник (профермент) плазмина – основного фермента, расщепляющего фибриновые сгустки. Как неожиданно оказалось, размер аполипопротеина(а) определяет концентрацию ЛП(а) в плазме.

Чем меньше размер Апо(а), тем выше уровень ЛП(а).

Действительно, как установлено во многих исследованиях, чем меньше размер Апо(а), т.е. чем меньше в нем доменов "kringle IV", тем выше уровень ЛП(а) в плазме и наоборот, чем длиннее молекула Апо(а) – тем меньше концентрация ЛП(а). В целом, уровень синтеза Апо (А) определяется тем, как быстро секретируются его изоформы. Меньшие изоформы Апо (а) секретируются быстрее и поэтому уровень ЛП(а) в плазме обратно пропорционален размеру Апо(а) (5,6).

Таким образом, уровень ЛП(а) в крови определяется генетически – длиной гена, кодирующего апо(а). Как указывалось, в человеческой популяции существует много аллелей (различных вариантов) гена Апо(а), которые кодируют разное количество доменов kringle IV. В общем, концентрация ЛП(а) у разных лиц может находиться в диапазоне от <0.1 до >200 мг/дл и варьировать в 1000 раз.

Нормальными считаются уровни ЛП(а) < 14 мг/дл. Но разные аллели гена Апо(а) отличаются не только по количеству участков, кодирующих домены kringle IV, но и по нуклеотидным последовательностям этих доменов. Иначе говоря, разным может быть не только количество доменов, но и их «качество». На данный момент обнаружено около 100 аллелей гена Апо(а).

В состав ЛП(а), как говорилось, входят Х-ЛПНП и его центральный аполипопротеин В. В целом, общепринято, что уровень ЛП(а) в плазме более чем на 90% определяется генетически и зависит в основном от скорости биосинтеза Апо (а), обратно пропорционально зависящей от размера Апо(а). Начиная с раннего детства концентрация ЛП(а) возрастает, достигает плато к зрелости и остается потом практически неизменной. Дальнейшее повышение уровня ЛП(а) наблюдается только у женщин в постменопаузе.

В отличие от большинства липидных факторов риска, риск, связанный с повышенными уровнями ЛП(а), не зависит ни от возраста, ни от пола, ни от диеты и ни от условий жизни. Однако, как оказалось, что факторы, способные повышать уровень ЛП (а) все же существуют. Как говорилось, катаболизм ЛП(а) происходит в почках.

Физиология ЛП(а)

Несмотря на десятилетия упорных исследований нормальная физиологическая роль ЛП(а) до сих пор точно не выяснена. Полагается, что ЛП(а) или как-то участвует в метаболизме холестерина и триглицеридов (ибо похож на Х-ЛПНП), или принимает какое-то участие в процессах коагуляции, ибо Апо(а) похож на плазминоген.. Или «и то и другое» вместе. Что касается патофизиологической роли, то в этом вопросе ясности больше. ЛП(а) может вызывать сердечно-сосудистые заболевания за счет проатерогенного характера, присущего Х-ЛПНП, и стимулировать тромбообразование за счет протромботических свойств аполипопротеина Апо(а). Убедительно показано и то и другое. ЛП(а) действительно присутствует в атеросклеротических бляшках и принимает участие в тромботических событиях, которые там и происходят. Присутствие это связано с повышенными концентрациями ЛП(а) а они, в свою очередь, определяются особенностями гена, кодирующего аполипопротеин(а) .

Проатерогенная активность ЛП(а)

То, что повышенные уровни ЛП(а) связаны с ССЗ убедительно показано, по крайней мере, в 18 проспективных исследованиях. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень ЛП(а) – независимый фактор риска атерогенеза и тромбогенеза. Согласно мнению Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), повышенные уровни ЛП(а) повышают

риск острых коронарных событий на 70%.(1-6,13-15). И вот как можно кратко суммировать результат многолетних исследований «патогенетических» свойств ЛП(а):

- 1) ЛП(а) имеет большое сродство к фибронектину и образует комплексы с протеогликанами и глюкозамингликоаминогликанами экстрацеллюлярного матрикса;
- 2) это приводит к избирательному накоплению ЛП(а) в стенках сосудов и к индукции воспалительного процесса;
- 3) более того, ЛП(а) - это адгезивный субстрат для моноцитов и активирует воспалительные клетки за счет взаимодействия с интегрином бета 2 - Mac-1. Напомним, что интегрины – это трансмембранные гликопротеины, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы, которые связывают клетки с их средой;
- 4) взаимодействие между интегрином Mac-1 и ЛП(а) усиливается в присутствии повышенных уровней гомоцистеина;
- 5) в результате взаимодействия между ЛП(а) и Mac-1 происходит активация фактора транскрипции, который, в свою очередь, активирует экспрессию генов, вовлеченных в индукцию воспалительного процесса и экспрессию протромбического тканевого фактора (тканевой тромбопластин, фактор III) (16).

Более того, ЛП(а), так же, как и X-ЛПНП, весьма чувствителен к окислительным процессам.

А фагоцитоз окисленных форм ЛП(а) и X-ЛПНП ведет к накоплению пенистых клеток и атеросклеротических бляшек. Показано, что повышенные соотношения окисленные фосфолипиды/Апо В и окисленные фосфолипиды/ЛП(а) связаны с заболеваниями коронарных артерий (17,18). Обнаружено, также, и митогенное действие ЛП(а) на гладкомышечные клетки человека, стимулирующее их рост. И чем выше уровень ЛП(а), тем выше такое стимулирующее действие. При этом окисленный ЛП(а) стимулирует пролиферацию клеток сильнее, чем нативный.. Существенно, что антиоксиданты пробукол (probucol) и флувастатин (fluvastatin) ингибировали окисление ЛП(а). Авторы полагают, что окисленные формы ЛП(а) более атерогенны, чем нативные.

➤ Атерогенный эффект ЛП(а) усиливается его способностью переносить окисленные фосфолипиды. Атерогенность ЛП(а) связана с его способностью:

- 1) активировать интегрин Mac-1 и, тем самым,
- 2) стимулировать привлечение воспалительных клеток к атеросклеротическим бляшкам и,
- 3) стимулировать образование окисленных фосфолипидов, являющихся медиаторами индукции воспаления, которые вызывают проникновение моноцитов в стенки сосудов.

➤ ЛП(а) – независимый протромботический фактор. Частицы ЛП(а) за счет наличия в Апо(а) доменов kringle IV:

- 1) ингибирует связывание плазминогена, тем самым,
- 2) снижают образование пламина, что, в свою очередь,
- 3) снижает фибринолиз, а это ведет,
- 4) к повышенному тромбогенезу.

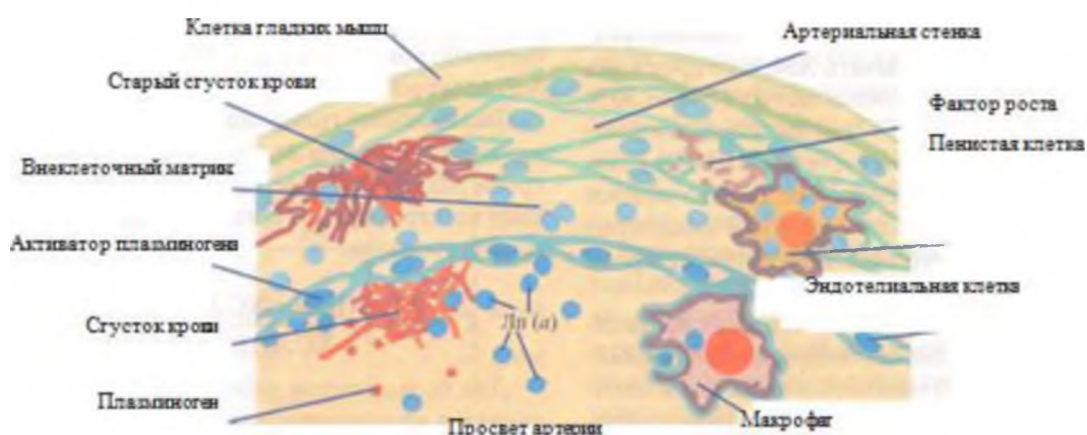


Рис. 2.2. Возможные точки приложения действия ЛП (я) на стенку сосуда

➤ ЛП(а) и прогрессирование атеросклеротических бляшек.

Согласно ретроспективным исследованиям, повышенные уровни ЛП(а), а именно 30 +/- 26 мг/дл против 14 +/- 9 мг/дл, связаны с прогрессированием бляшек в коронарных артериях, ранее не имевших стенозов (23). Выяснено, что в бляшках накапливаются преимущественно мелкие частицы ЛП(а), содержащие короткие варианты Апо(а). Обнаружилось это, когда определяли, какие именно

изоформы Апо(а) и Апо В присутствуют в атеросклеротических бляшках пациентов, подвергшихся эндартерэктомии каротиды (удаление эндотелия из каротидной артерии) по поводу тяжелых стенозов. При этом уровни ЛП(а) были выше у женщин (37 мг/дл, контроль 19,3 мг/дл) чем мужчин, в то время, как концентрации Апо В у женщин были ниже. Важно, что *отложения ЛП(а) в бляшках были больше, чем отложения Апо В*. Более того, *в бляшках обнаруживались более мелкие изоформы ЛП(а), чем в плазме*. Однако у женщин с нестабильными бляшками уровни ЛП(а) были повышенными как в бляшках так и в сыворотке (44, 0 мг/дл против 22,3 мг/дл), :В целом, как у мужчин, так и у женщин в бляшках избирательно накапливаются более мелкие изоформы ЛП(а), соотношение: мелкие частицы ЛП(а)/крупные частицы ЛП(а) в бляшках каротиды составляло 1,2, а в сыворотке – 0,5. Подчеркнем, что эта закономерность справедлива как для женщин, так и для мужчин (24).

Диагностическое значение повышенных уровней ЛП(а).

Эпидемиологические исследования, касающиеся клинической полезности рутинного определения в плазме уровня ЛП(а) весьма многочисленны. Большое количество исследований показало положительную связь между уровнями ЛП(а) и ССЗ . С помощью метода иммунотурбидиметрии с латексными усилением, результаты не зависят от размеров аполипопротеина(а).

Благодаря успехам в стандартизации методов определения ЛП (а) и более корректной статистической обработке данных положение о том, что повышенные уровни ЛП(а) уровнями - фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, а так же, заболеваний периферических сосудов считается четко установленным и общепринятым.

- **Повышенный уровень ЛП (а) – наиболее частое генетически опосредованное нарушение метаболизма липидов у лиц с ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями:** повышенные концентрации ЛП(а) увеличивают коронарный риск в особенности у мужчин с высокими уровнями Х-ЛПНП и низкими уровнями Х-ЛПВП. Размер частиц ЛП(а) и является независимым генетическим предиктором ССЗ у пациентов с гиперхолестеринемией;

- **ЛП(а), ангиопластика и аортокоронарное шунтирование:** повышенный уровень ЛП(а) – это фактор риска клинического рецидива после чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики;
- **ЛП(а) и цереброваскулярные заболевания:** повышенный уровень ЛП(а) – фактор риска ишемического инсульта, в особенности инсульта, вызванного атеросклерозом большой артерии;
- **ЛП(а) при гемодиализе:** высокие после гемодиализа уровни ЛП(а) и преимущественное содержание малых изоформ ЛП(а) преимущественно связаны с последующими сердечно-сосудистыми событиями, при этом малые размеры изоформ Апо(а) имели более сильные предикторные характеристики, чем повышенные уровни ЛП(а);
- **ЛП(а) при ренальных патологиях:** нефротический синдром действительно приводит к повышению ЛП(а); измерение уровней ЛП(а) при ренальных патологиях, а также до и после гемодиализа позволяет оценить риск последующих сосудистых событий;
- **ЛП(а) и сахарный диабет первого типа:** при СД 1 уровни ЛП(а) выше 30 мг/дл связаны удвоенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включавших заболевания коронарных и периферических артерий, а также и цереброваскулярные заболевания. При этом на эту корреляцию не влияли повышенные уровни Х-ЛПНП, ни пониженные концентрации Х-ЛПВП;
- **ЛП(а), СД 2 и микроваскулярные заболевания:** уровень ЛП(а) выше, чем 19,5 мг/дл и доминирование его мелких частиц – предиктор заболеваний периферических артерий при СД 2;
- **ЛП(а) – предиктор смертности при СД 2, осложненном заболеваниями периферических артерий:** у пациентов с инсулин – зависим СД 2 и заболеваниями периферических артерий при уровнях ЛП(а) выше 36 мг/дл сильно повышен риск смертности. У пациентов с инсулин – независимым диабетом СД 2 и уровнем ЛП(а) равным 36

мг/дл риск смертности такой же, как у пациентов с заболеваниями периферических артерий, но без диабета.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз - патологическое изменение внутренней (интимы) и частично средней (меди) оболочек артерий. Слово образовано от греч. «атере» — кашлица, основной компонент которой — эфиры холестерина (ЭХС), включенные в уплотненную склерозированную бляшку.

Клиническими проявлениями атеросклероза являются различные широко распространенные сосудистые заболевания разных органов: сердца, аорты, головного мозга, почек, нижних конечностей. Атеросклеротическая бляшка затрудняет кровоток и вызывает ишемию и гипоксию органа, а при полной закупорке сосуда бляшкой или индуцированным ею тромбом возникают инфаркт миокарда, инсульт, гангрена конечностей.

Патологические процессы в сосудистой стенке развиваются у человека по мере старения: возникает гетерогенность эндотелия и других клеток внутренней оболочки, в результате накопления «пенистых» клеток под эндотелием на внутренней поверхности сосудов появляются липидные пятна и полосы, а затем на их месте — атеросклеротические бляшки. В состав бляшек входят, кроме ЭХС, ТАГ, гликозаминогликаны, коллаген, эластин, кальций, макрофаги, мГМК, погибшие клетки. В атеросклеротических бляшках с большой частотой обнаруживается ДНК герпесвирусов (цитомегаловируса и простого герпеса), а также хламидии. Роль этих микроорганизмов остается пока невыясненной. При разрыве фиброзной капсулы под действием механических и токсических факторов обнажается холестериновая кашлица и такая «злокачественная» бляшка становится центром агрегации тромбоцитов, отложения сгустков фибрина и тромбообразования.

Атеросклероз — полифакториальное заболевание сосудов. Поэтому по мере накопления экспериментальных данных возникли разные гипотезы об его этиологии и патогенезе: холестериновая или инфильтрационная, тромбогенная, клональная («миома сосуда»), аутоиммунная и перекисная. Все гипотезы связаны с транспортом ЛП и холестерина (ХС) в сосудистую стенку. Повышенный уровень ХС является бесспорным патогенетическим фактором развития атеросклероза, а его этиологическая роль четко проявляется у молодых пациентов с наследственным характером патологии: мутационным изменением первичной

структуры апо В-100 (белка ЛНП) или ЛНП - рецептора. В обоих случаях нарушается комплементарность между ЛНП и ЛНП-рецептором гепатоцитов и других органов, а также рецепторный эндоцитоз ЛНП клетками и повышается содержание в крови ЛНП и ХС.

Для пожилых и в меньшей мере для молодых существенную роль играют и другие факторы риска: химическая и физико-химическая модификация ЛНП (гликозилирование, особенно при сахарном диабете, перекисное окисление ХС и полиненасыщенных жирных кислот в ЛНП, десиалирование, частичный протеолиз, агрегация), факторы повреждения эндотелия (инфекции, воспаление, гипертония, токсические факторы, например никотин, высокие концентрации ЛНП и ЛОНП), повышенная свертываемость крови, гемодинамические факторы (бляшки возникают в местах изгибов, ветвления, стенозов сосудов) и изменение содержания гормонов (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Факторы, повышающие риск заболеваний, связанных с атеросклерозом.

<i>Модифицируемые факторы</i>		<i>Немодифицируемые факторы</i>
<i>образ жизни</i>	<i>биохимические и физиологические факторы</i>	<i>личностные параметры</i>
Высококалорийное питание с повышенным содержанием животного жира и ХС Курение Избыточное потребление алкоголя Сниженная физическая активность	Гиперхолестеринемия за счет ЛНП Артериальная гипертония Низкий уровень в крови ЛВП Гипертриглицеридемия Ожирение Сахарный диабет Тромбогенные факторы	Возраст Пол Наличие у близких родственников клинических проявлений атеросклероза (для мужчин - до 55 лет, для женщин — до 65 лет) Наличие в анамнезе семьи больного гиперлипидемий

1. Возраст для мужчин - старше 45;
2. Для женщин – старше 55 лет или ранняя менопауза без эстрогентерапии;
3. Наличие в семейной истории ишемической болезни сердца;
4. Курение;
5. Артериальная гипертония;
6. Сахарный диабет.

Интегральная модель атеросклероза артериальной стенки, учитывающая перечисленные этиологические и патогенетические факторы, представлена на рис

3.1. У здорового человека ЛНП крови транспортируют в эндотелий и другие клетки сосуда ХС, необходимый им для формирования мембран. При гиперхолестеринемии, обусловленной повышенным уровнем ЛНП, или при модификации ЛНП главный поток ХС во внутреннюю стенку сосудов осуществляют моноциты. Последние фагоцитируют ЛНП, модифицированные ЛНП (мЛНП), аутоиммунные комплексы мЛНП с антителами и переносят ХС в субэндотелиальный участок интимы. ЛНП разрушаются в эндолизосоме, освобождая ХС, который накапливается в цитозоле макрофагов в виде капель ЭХС, придавая клеткам пенистый вид («пенистые» клетки). Этерификацию ХС катализирует ацил-СоА-холестеринацилтрансфераза (АХАТ), активируемая свободным ХС. «Пенистые» клетки, погибая, освобождают ХС в межклеточное пространство для формирования бляшек.

Другой источник ХС бляшек — гладкомышечные клетки (ГМК). Активированные макрофаги продуцируют в интима цитокины (интерлейкин-1 и др.), которые стимулируют миграцию ГМК из меди сосуда в интиму, а также их пролиферацию и трансформацию в ГМК синтезирующего типа («миома сосуда»). Последние продуцируют коллаген и другие структуры соединительной ткани фиброзной бляшки. Модифицированные ГМК (мГМК) также фагоцитируют ЛНП и мЛНП, превращаясь в «пенистые» клетки.

В участках повреждения эндотелия ЛНП, особенно окисленные ЛНП, взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов, индуцируют их агрегацию с образованием тромба и синтез ими тромбоцитарного фактора роста, который, как и цитокины макрофагов, трансформирует ГМК в интима. В агрегации тромбоцитов участвует также фактор активации тромбоцитов, синтезируемый в тромбоцитах, эндотелии, макрофагах, и тромбоксан A_2 , образующийся в тромбоцитах из арахидоновой кислоты. Кроме того, поврежденный эндотелий продуцирует меньше оксида азота (NO). В результате уменьшается паракринное действие NO на тромбоциты и ГМК артерий, что приводит к активации инозитолфосфатной системы регуляции, увеличению содержания кальция в этих клетках и соответственно к агрегации тромбоцитов и сужению сосудов, т.е. к атерогенному эффекту.

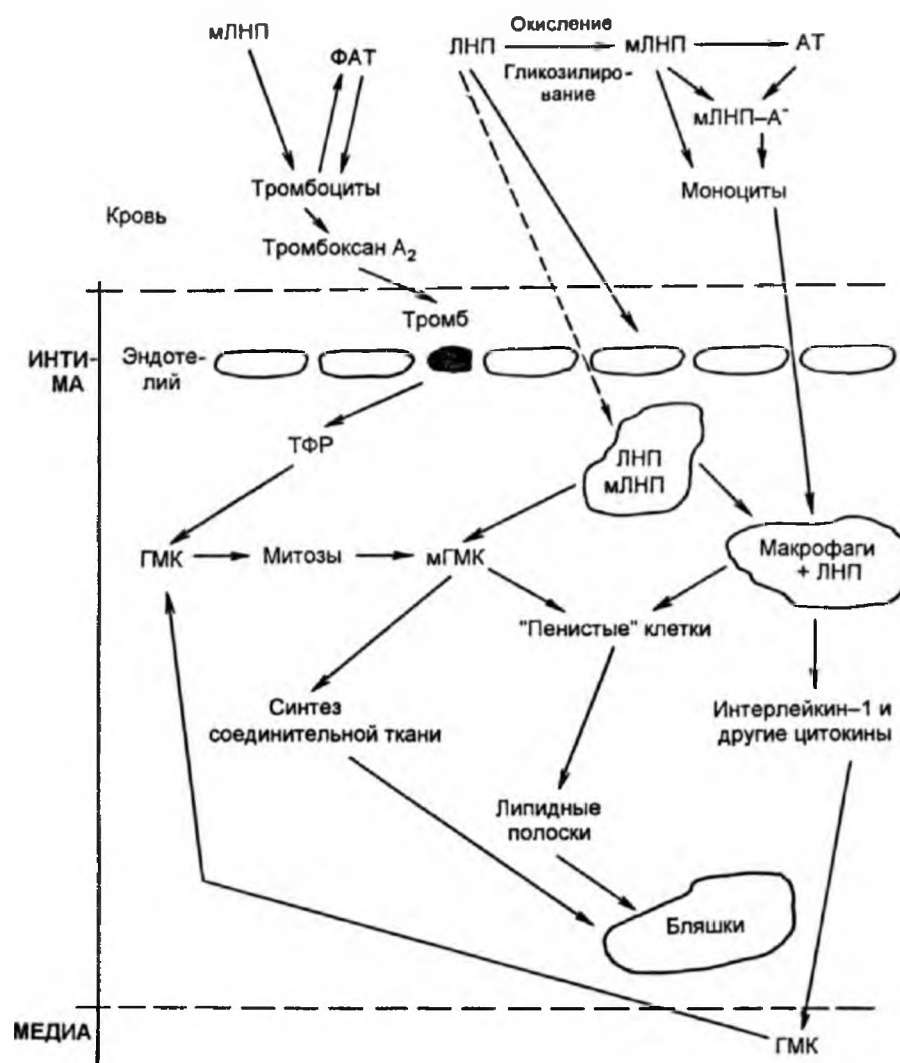


Рис 3.1. Интегральная модель развития атеросклероза артериальной стенки.

АТ – антитела к мЛНП; ФАТ-фактор активации тромбоцитов; ТФР-тромбоцитарный фактор роста.

Около 70% холестерина крови находится в составе ЛНП. Следовательно, гиперхолестеринемия – главный фактор риска развития атеросклероза, как правило, связана с увеличением в крови содержания ЛНП и их предшественников ЛОНП – двух атерогенных ЛП. Поэтому более строгим фактором риска следует считать не гиперхолестеринемия, а дилипопротеинемия – количественное преобладание ЛНП, ЛОНП и качественные изменения в структуре ЛНП (мЛНП).

Атерогенность избыточных количеств ЛНП и особенно мЛНП обусловлена их способностью взаимодействовать с рецепторами моноцитов, ГМК, тромбоцитов и вызывать образование «пенистых» клеток и атеросклеротических бляшек (рис.3.1). Антагонисты ЛНП—ЛВП, обладая специальным механизмом извлечения

ХС из клеток и других ЛПП при участии лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), осуществляют обратный транспорт «лишнего» ХС из органов и крови в печень, где он в основном превращается в желчные кислоты. Антиатерогенные ЛВП, имеющие примерно в 10 раз меньшую молекулярную массу, чем ЛНП, легко проходят между клетками эндотелия и через стенку сосудов, удаляя из клеток интимы избыточный ХС. Далее через паравазальные сосуды ЛВП транспортируют ХС в печень (рис.3.2.). ЛВП крови человека гетерогенны по составу апо А. Большой антиатерогенностью обладают ЛВП с апо А-1, чем ЛВП, содержащие и апо А-1, и апо А-II. Апо А-1 является наиболее сильным активатором ЛХАТ по сравнению с другими белками ЛВП. Поэтому ЛВП, имеющие в своем составе только апо А-1, особенно важны для диагностики и контроля лечения атеросклероза.

Антиатерогенность ЛВП связана также с высоким содержанием в них фосфолипидов (25—40, %) — антиоксидантов.

Известен еще один минорный тип суператерогенных ЛП - ЛП(а). Они отличаются от ЛНП наличием дополнительного белка — апо(а), одна молекула которого связана с одной молекулой апо В-100 дисульфидной связью на поверхности ЛП. Концентрация ЛП(а) в крови человека мало меняется в течение жизни индивидуума в отличие от других ЛП. Между отдельными людьми концентрация ЛП(а) может различаться до 1000 раз. Считают, что повышенный уровень ЛП(а) является строгим наследственно детерминированным маркером высокого риска развития атеросклероза. ЛП(а) через специальные домены в составе апо(а) связываются с фибрином, а также с коллагеном, эластином, фибронектином в стенке сосуда и таким путем ХС откладывается в сосудах в норме или при его повреждении. Избыточные количества ЛП(а) и апо(а) блокируют фибрин, конкурируя с плазминогеном (первичные структуры последнего и апо(а) высокомолекулярны), что усиливает тромбоз и тормозит фибринолиз. Таким является механизм высокой атерогенности ЛП(а). Известны изоформы апо(а), обусловленные разными аллелями одного гена в 6-й хромосоме. Для больных ишемической болезнью сердца более характерны высокий уровень ЛП(а) в крови и преобладание низкомолекулярных изоформ апо(а). Существуют этнические различия по концентрации ЛП(а) и спектру изоформ апо(а).

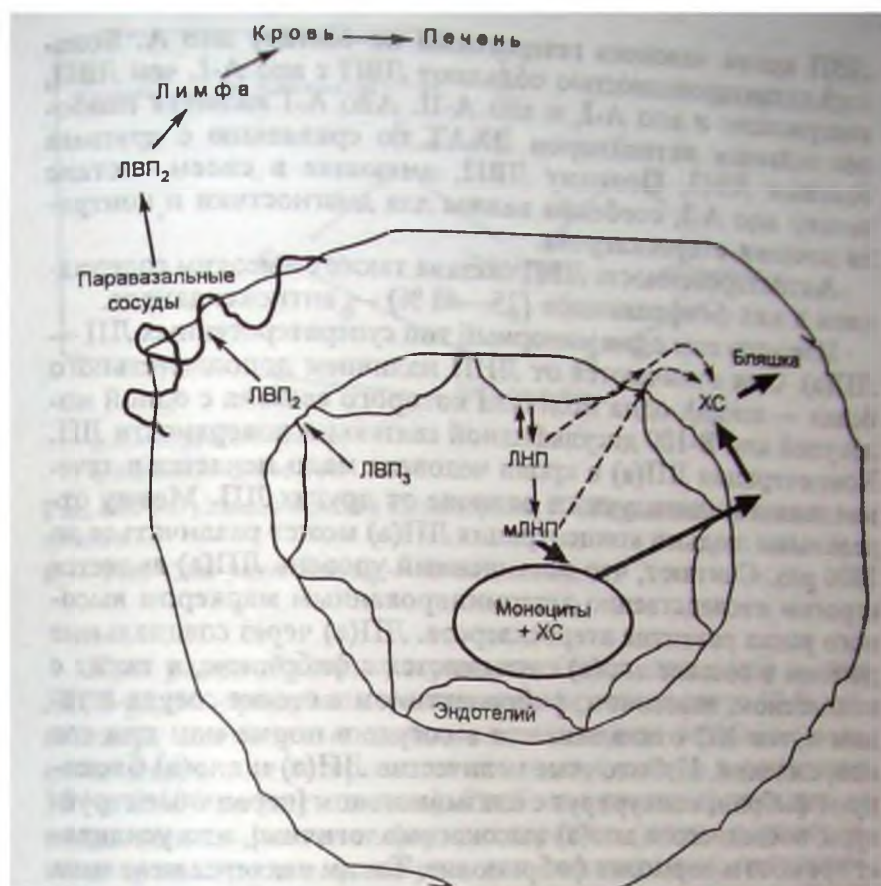


Рис 3.2. Транспорт атерогенных(ЛНП) и антиатерогенных (ЛВП) липопротеинов в стенке артерий.

Взаимодействие ЛП с клетками происходит при участии различных типов рецепторов. В клетки паренхиматозных органов и соединительной ткани ЛНП транспортируются в норме путем рецепторного многостадийного регулируемого эндоцитоза с помощью ЛНП-рецептора (апо В, Е-рецептора). Этот рецептор является трансмембранным доменным гликопротеином, содержащим галактозу и сиаловую кислоту. N-концевой домен связывает лиганд — ЛНП. На поверхности гепатоцитов находится около 50—70 % всех ЛНП-рецепторов организма. При высоком содержании в печени ХС репрессирует синтез ЛНП-рецепторов по принципу отрицательной обратной связи. Напротив, эстрогены, иодтиронины и гипохолестеринемические препараты — статины активируют их синтез (рис. 3.3).

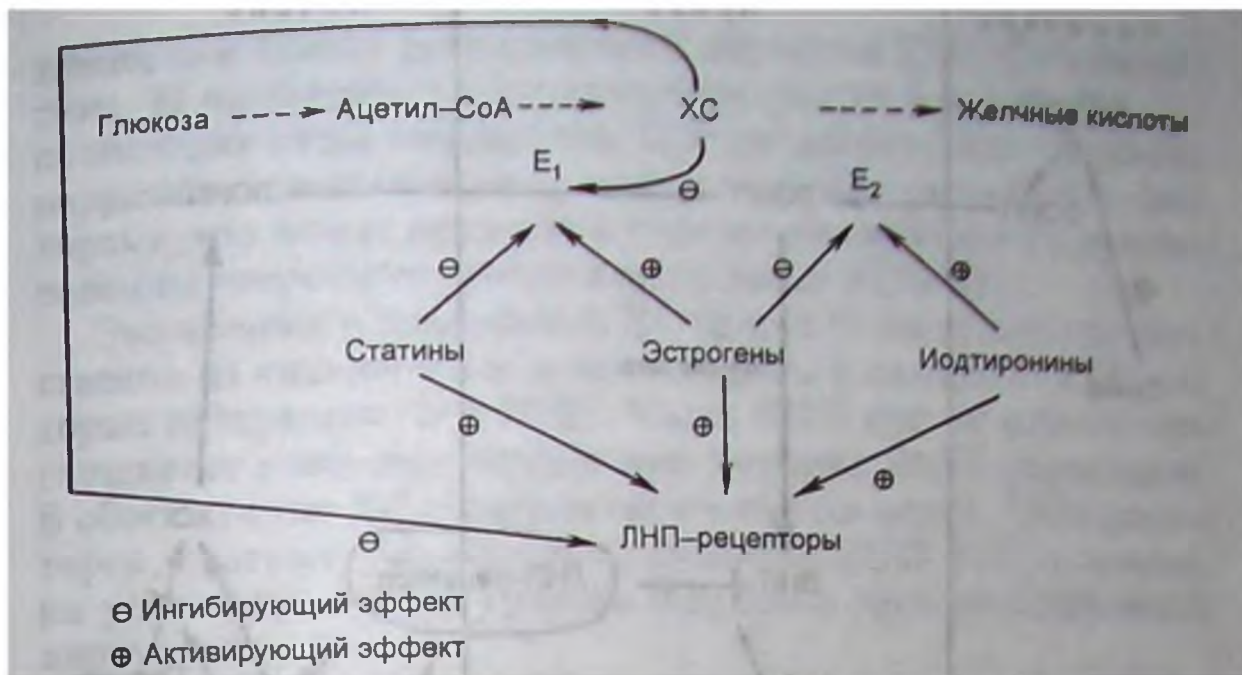


Рис 3.3. Регуляция синтеза холестерина, ЛНП-рецепторов и желчных кислот. E_1 -ГМГ-СоА-редуктаза; E_2 -7 α -гидроксилаза.

При разнообразных мутациях (чаще делециях) в гене ЛНП-рецептора, расположенном в коротком плече 19-й хромосомы, возникает наследственная семейная гиперхолестеринемия гомо- или гетерозиготного типа (частота в популяции 10^{-6} и $2 \cdot 10^{-3}$ соответственно). Особенно ранние и тяжелые, не поддающиеся диетотерапии и фармакотерапии формы коронарного атеросклероза характерны для гомозиготной патологии. Мутации нарушают комплементарность между апо В-100 ЛНП и ЛНП-рецептором или связаны с нарушением синтеза и других этапов функционирования рецептора в процессе эндоцитоза. В итоге у больного наблюдаются резкая гиперхолестеринемия (до 1000 мг/дл у гомозигот и до 500 мг/дл у гетерозигот), повышение уровня ЛНП, увеличение времени их циркуляции в крови, что способствует образованию атерогенных мЛНП.

Другая наследственная форма атеросклероза, клинически сходная с предыдущей, но более мягкая, — семейная гиперхолестеринемия, обусловленная структурным дефектом апо В-100 ЛНП. Она возникает при доминантных мононуклеотидных мутациях в нескольких кодонах гена апо В-100 (2-я хромосома), соответствующих С-концевой половине белка. Такой апо-белок не связывается с ЛНП-рецептором, что увеличивает содержание ЛНП и ХС в крови. К атерогенному эффекту могут приводить также мутации в гене конститутивной

эндотелиальной изоформы NO-синтазы (eNOS) с уменьшением продукции NO. Известны и другие формы наследственных (первичных) дислипидопроteinемий, связанных с атеросклерозом.

При гликозилировании ЛНП-рецептора у больного сахарным диабетом происходит и гликозилирование апо В-100 ЛНП. Нарушается их комплементарное взаимодействие и развиваются вторичная дислипидопроteinемия и атеросклероз.

В моноцитах (макрофагах) и в эндотелии сосудов основную роль в поглощении ЛНП играют не ЛНП-рецепторы, а особые нерегулируемые скэвинджер-рецепторы, которые особенно активно участвуют в захвате мЛНП с последующим их транспортом в стенку сосуда (рис.3.2).

Уровень ХС в крови зависит от огромного количества наследственных и ненаследственных факторов, связанных с его поступлением в организм с пищей, синтезом и регуляцией, с транспортом, расходом на синтез желчных кислот и других соединений и с выведением. Около 80 % ХС синтезируется в печени. При увеличении количества ХС в пище (более 300—500 мг/сут) у здорового человека уменьшается его синтез в печени, так как ХС и оксидериваты ХС ингибируют активность и синтез регуляторного фермента ГМГ-СоА-редуктазы. И, наоборот, у вегетарианцев синтез эндогенного ХС происходит очень интенсивно. При патологических процессах нарушается динамическое равновесие между указанными факторами, что может привести к гиперхолестеринемии и возникновению «порочного круга» в циркуляции ХС и ЛП.

Экзогенный и эндогенный ХС (рис. 3.4) поступает соответственно из кишечника и печени в кровь в составе ЛОНП, которые превращаются в ЛНП. Часть ЛНП при их избытке поглощается клетками печени при участии ЛНП-рецепторов. В обогащенных ХС гепатоцитах угнетается синтез ЛНП-рецепторов, поэтому уменьшается транспорт ЛНП и ХС в печень, но увеличиваются их уровень в крови и продолжительность циркуляции.

фермента синтеза желчных кислот из ХС. Эстрогены ингибируют образование последнего фермента, но активируют синтез ЛНП-рецепторов и ГМГ-СоА-редуктазы печени (регуляторный фермент синтеза ХС). Поэтому при гипотиреозе (гипофункция щитовидной железы) развивается гиперхолестеринемия и вторично — атеросклероз. У женщин до климактерического периода уровень общего ХС в крови несколько ниже, содержание ЛВП более высокое, что тормозит развитие атеросклеротических поражений сосудов по сравнению с мужчинами. Однако содержание ХС в гепатоцитах и желчи женщин выше. Поэтому у них чаще образуются в желчных путях холестериновые камни (желчнокаменная болезнь). После менопаузы при отсутствии заместительной терапии эстрогенами указанные различия между мужчинами и женщинами нивелируются.

Таблица 3.2

Содержание в крови общего холестерина, ХС и выраженность гиперхолестеринемии

Гиперхолестеринемия	Уровень ХС	ХС общий		ХС ЛНП,
		мг/дл	ммоль/л	мг/дл
Тяжелая	Очень высокий	более 300	более 7,8	-
Умеренная	Высокий	250-300	6,5-7,8	более 155
Мягкая	Пограничный	200-250	5,2-6,5	135-155
Отсутствует	Желательный	менее 200	менее 5,2	менее 135

Лабораторная диагностика атеросклероза основана на анализе в крови липидов, ЛП и оценке других факторов риска. При наличии у близких родственников клинических проявлений наследственного атеросклероза в молодом и среднем возрасте целесообразна ранняя оценка факторов риска у детей с целью коррекции образа жизни и возможного раннего лечения. Не лишним здесь будет отметить роль иридодиагностики в раннем обнаружении риска по атеросклерозу. Информативность иридологических симптомов достаточно велика.

При биохимическом анализе следует ориентироваться на следующие маркеры риска развития атеросклероза: высокий уровень в крови ХС, ЛНП, мЛНП, ЛП(а), апо В, а также рассчитать производные величины — коэффициенты атерогенности:

Маркеры резистентности к атеросклерозу — низкое содержание в крови

ЛП(а), апо В-100 (белок ЛНП и ЛОНП) и высокое — апо А-1 и апо А-4 (белки ЛВП).

Таблица 3.3

Диапазон содержания в крови здоровых людей триацилглицеринов, липопротеинов, холестерина липопротеинов и аполипипропротеинов.

Концентрация		
	мг/дл	моль/л
Триацилглицерины	50-200	0,55-2,30
Холестерин		
Общий	150-250	3,9-6,5
ЛНП	135-155	3,5-4,0
ЛВП:		
Мужчины	35-70	0,9-1,8
Женщины	40-80	1,0-2,1
Липопротеины, г/л		
ЛНП	3,0-4,5	
ЛВП:		
Мужчины	1,2-4,2	
женщины	2,5-6,5	
ЛП(а)	Афроамериканцы 0,4-0,75 Кавказцы 0,02-0,57 (отдельно допустимые величины – 0,2-0,3)	
Апо В	0,6-1,8	
Апо А-1	1,1-2,2	

Разрабатываются методы неинвазивной лабораторной диагностики, в которых для анализа ХС используются неповрежденная кожа пациентов, их слюна и слезы.

Для прогноза здоровья, диагностики, профилактики и лечения применяются алгоритмы обследования пациентов с учетом факторов риска и выработки рекомендаций по коррективке образа жизни, лечению и периодичности повторного лабораторного контроля.

Профилактика атеросклероза основана на здоровом образе жизни, корректирующем ненаследственные и наследственные факторы риска развития патологии.

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Нарушения метаболизма липидов не только служат причиной развития ряда заболеваний, но также могут быть следствием различных патологических процессов. Наиболее изучены изменения липидного обмена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, атеросклерозом. Но и то, что липиды участвуют в механизме онкогенеза, не вызывает сомнений.

Известно, что как в норме, так и при патологии, в том числе онкогематологической, липиды не только обеспечивают функционирование эффекторных белков, но и сами являются эффекторами, которые участвуют в сигнальных процессах, вплоть до регуляции экспрессии генов.

При онкологических заболеваниях возникают системные нарушения липидного обмена. При исследовании липидного состава крови у 146 женщин, больных раком молочной железы (РМЖ), яичников и другими онкогинекологическими заболеваниями, установлено достоверное повышение уровня ЛПНП в сыворотке при РМЖ и снижение — при других гинекологических опухолях. Уровни ЛПВП снижены у всех обследованных.

Современной медициной огромное внимание уделяется выявлению и коррекции ГХС, которая, по общему мнению, представляет угрозу жизни. При этом низкие уровни ХС считаются положительным признаком. Однако, учитывая, что данное соединение играет ключевую роль в пролиферации клеток, следует полагать, что низкий уровень ХС в крови связан с высокой потребностью в нем неопластических клеток. Установлено, что содержание и скорость биосинтеза ХС повышаются в пролиферирующих клетках нормальных тканей, а также многих опухолей. Так, при раке простаты и глиоме показано значительное увеличение содержания ХС в опухолевых клетках и нормальных тканях, окружающих опухоль. Эти изменения связывают с несколькими механизмами: увеличением его абсорбции из циркуляции, стимуляцией эндогенного синтеза, а также с блокированием выброса излишнего ХС из клеток при злокачественной трансформации. Метаболизм жиров в опухоли всегда ускорен, что связано с высокой интенсивностью деления клеток, необходимым условием для которой является синтез липидных компонентов

цитоплазматической мембраны. При благоприятном исходе заболевания эти изменения исчезают.

Таким образом, исследование липидного обмена у больных ОЛ может предоставить новые данные относительно биологии этих неоплазий, а также выявить дополнительные критерии активности самого неопластического процесса, прогноза результатов лечения и ранней диагностики осложнений.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. ЧТО ОТНОСИТСЯ К ЛИПИДАМ:

1. Холестерин
2. Триглицериды
3. Гликоген
4. Жирные кислоты

2. К СЛОЖНЫМ ЛИПИДАМ ОТНОСЯТСЯ:

1. Триглицериды
2. Холестерин
3. Фосфолипиды
4. Сфингофосфолипиды

3. Всасывание липидов в тонком кишечнике может нарушаться:

1. при желчнокаменной болезни
2. недостаточном выделении с панкреатическим соком липазы и фосфолипазы
3. недостаточной выработке липокаина в поджелудочной железе
4. поражении эпителия тонкого кишечника
5. нарушении фосфорилирования глицерина в энтероцитах
6. недостаточном образовании триглицеридлипазы в адипоцитах

4. Для ЛПВП характерны следующие свойства:

1. высокое относительное содержание белков
2. высокое относительное содержание триглицеридов
3. основной белковый компонент — апоЛП В
4. антиатерогенная активность
5. основной белковый компонент — апоЛП А
6. образуются в печени
7. образуются в циркулирующей крови

5. Гиперлиппротеинемии вызывают:

1. патология рецепторов ЛПНП
2. недостаточная активность триглицеридлипазы адипоцитов
3. мутации гена, кодирующего апоЛП Е

4. снижение активности липопротеинлипазы плазмы крови
5. повышенное образование липокаина клетками поджелудочной железы
6. избыточное выделение в кровь глюкагона
7. печеночная недостаточность с выраженной холемией
8. мутация гена, кодирующего апоЛП А, В, при которой апобелки не синтезируются

6. ОСНОВНЫМИ МЕСТАМИ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Селезенка
2. Печень
3. Легкие
4. Слизистая кишечника
5. Кожа

7. ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ УСЛОВИЯ:

1. Брать кровь натощак
2. Пробы хранить только в виде гепаринизированной плазмы
3. Посуду обезжировать и обезвоживать
4. Перейти на диету без холестерина за 2-3 суток до забора крови

8. СКРИНИНГОВЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Общий холестерин
2. Фосфолипиды
3. Апо- протеин А
4. Триглицериды
5. Жирные кислоты

9. ПРИЧИНАМИ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ МОГУТ ЯВЛЯТЬСЯ:

1. Нефротический синдром
2. Гломерулонефрит
3. Тяжелая физическая нагрузка
4. Дефицит инсулина
5. Феохромацитома

**10. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ
ДОСТАТОЧНО ИССЛЕДОВАТЬ В СЫВОРОТКЕ:**

1. Уровень α -холестерола
2. Уровень общего холестерина
3. Основные классы липопротеидов
4. Уровень ЛПНП
5. Уровень триглицеридов

11. К ГЛИКОЛИПИДАМ ОТНОСЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ:

1. Цереброзиды
2. Эфиры холестерина
3. Лецитины
4. Сфингомиелины
5. Фосфолипиды

12. ОСНОВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ФОСФОЛИПИДОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Структурная
2. Участие в синтезе белка
3. Транспорт билирубина
4. Стабилизация липопротеидов

13. ТРАНСПОРТНЫМИ ФОРМАМИ ДЛЯ ЛИПИДОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Ферменты
2. Апопротеины
3. Липопротеиды
4. Гормоны
5. Гликозаминогликаны

**14. В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В НОРМЕ ОПРЕДЕЛЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ
КЛАССЫ ЛИПОПРОТЕИДОВ:**

1. ЛПНП
2. Холестерин
3. ХМ
4. ЛПОНП

15. Установите соответствия:

Структурные составляющие фосфолипидов	Пути образования в организме
1) полиненасыщенные жирные кислоты	а) поступает с пищей, возможно частичное превращение друг в друга
2) инозитол	б) синтезируются из ацетил-КоА
3) серин	в) обязательное поступление с пищей
4) насыщенные жирные кислоты	г) образуется из ала, ПВК д) образуется из этаноламина

16. Установите соответствия

Для каждого типа липопротеинов подберите соответствующий состав.

- | | |
|----------------|---|
| 1. ЛВП. | А. 90% триацилглицеринов и 2% белков. |
| 2. Хиломикроны | В. 50 % эфиров холестерина и холестерина. |
| 3. ЛНП | С. 50% белков и 20% эфиров холестерина и холестерина. |
| 4. ЛОНП. | Д. 10% белков и 50 - 55% триацилглицеринов |

17. Гиполиппротеинемия может быть вызвана следующими причинами:

1. мутациями гена, кодирующего апоЛП А
2. снижением активности липопротеинлипазы плазмы крови
3. мутациями гена, кодирующего апоЛП В
4. поражением печени с развитием печеночной недостаточности
5. дефицитом образования тиреоидных гормонов
6. диетой, обедненной жирами

18. Выберите липидный спектр характерный для IIb типа гиперлипидемии (по Фридриксену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
- б) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
- в) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ;
- г) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
- д) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
- е) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ.

19. Выберите липидный спектр, характерный для IV типа гиперлипидемии

(по Фридриксену):

- 1. ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
- 2. ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
- 3. ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
- 4. ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
- 5. ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
- 6. ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

20. Причинами модификации ЛП являются: (5)

- 1. гликозилирование
- 2. образование антител к апоЛП
- 3. активация свободнорадикального перекисного окисления липидов
- 4. образование комплекса с гликозаминогликанами межклеточного вещества
- 5. расщепление липидов под действием триглицеридлипазы
- 6. частичный протеолиз апоЛП
- 7. этерификация холестерина
- 8. ресинтез ЛП из кетонных тел и белков

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача №1

Мужчина 22 лет поступил в клинику в связи с жалобами на боли в области сердца. Пациент сообщил, что 2 года назад ему был поставлен диагноз стенокардии напряжения. При обследовании выявлены атеросклеротические бляшки в субэпикардиальных коронарных артериях и крупных церебральных сосудах. Содержание ХС в крови, ЛПНП и ЛПВП в плазме крови превышают верхнюю границу нормы в несколько раз. Пациенту произведена биопсия печени, которая выявила снижение количества рецепторов для ЛПНП и ЛПВП.

Вопросы:

1. какой тип гиперлиппротеинемии имеется у пациента?
2. имеет ли значение в возникновении и развитии обнаруженной патологии наследственность? Если да, то каков тип наследования этого заболевания?
3. имеется ли связь между снижением количества рецепторов для ЛПНП и гиперхолестеринемией?

Ситуационная задача № 2

Пациент К., 48-ми лет, в течение 5 лет болен хроническим диффузным гломерулонефритом. В последние недели появились ноющие боли в сердце, сердцебиение, выраженные отеки, особенно нижних конечностей при ходьбе. Анализ мочи: суточный диурез — 1100 мл, плотность — 1,042, белок — 3,3 %. Микроскопия осадка мочи: зернистые и восковидные цилиндры — в большом количестве, АД — 170/95 мм рт. ст. Анализ крови: остаточный азот — 70 мг%, общий белок — 4,8 г%, альбумины — 1,5 г%, глобулины — 2,8 г%, гиперлипидемия, гипернатриемия.

Вопросы:

1. О развитии каких форм патологии свидетельствуют имеющиеся у пациента симптомы?
2. Какие формы нарушения липидного обмена могут при этом возникать и каковы механизмы их развития?

3. Каковы возможные последствия гиперлипидемии при условии ее длительного существования?

Ситуационная задача № 3

Юноша Н. 15 лет жалуется на периодические боли в области сердца, усиливающиеся при напряжении. При ангиографическом исследовании у Н. обнаружен стеноз просвета коронарных артерий. При осмотре: по ходу сухожилий мышц кисти имеются небольшие плотные желтоватые возвышения (сухожильные ксантомы). Содержание ЛПНП в плазме крови повышено. При дополнительном специальном исследовании лимфоцитов обнаружено снижение на их плазмолемме плотностирецепторов для ЛПНП.

Вопросы:

1. Какие формы патологии имеются у Н.?
2. Имеет ли значение наследственные факторы в возникновении и развитии обнаруженной формы патологии? Если да, то какие?
3. Какова патогенетическая роль снижения количества и/или активности рецепторов для ЛПНП в развитии патологии у пациента Н.?

Ситуационная задача № 4

Мужчина М. 68 лет предъявляет жалобы на утомляемость и боли в икроножных мышцах при быстрой ходьбе. Эти ощущения прекращаются вскоре после остановки (симптом «перемежающейся хромоты»). Кроме того, М. жалуется на ощущения зябкости в ногах, чувство их онемения, «ползания мурашек» и покалывания (парестезии) в покое. Пациент много курит (с юношеского возраста), его профессия связана с периодами длительного охлаждения (работа на открытом воздухе в осенне зимнее время). При осмотре: стопы бледные, кожа на них сухая, холодная. Пульс на тыльной артерии стопы и на задней большеберцовой артерии на обеих конечностях не прощупывается. В анализе крови концентрация холестерина 6,2 ммоль/л. Предварительный диагноз врача «Облитерирующий эндартериит».

Вопросы

1. Можно ли предположить, что причина ишемии у пациента М. – атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, если уровень общего холестерина сыворотки нормальный (250 мг/дл)? Дайте обоснование Вашей версии.
2. Какие факторы риска ускоренного развития атеросклероза выявляются у пациента М.? Перечислите другие возможные факторы риска.

Ситуационная задача № 5

Больная Н., 38 лет, бухгалтер по профессии, жалуется на прогрессирующее ожирение, одышку, сердцебиение, вялость, сонливость, головные боли, расстройство менструального цикла. Аппетит хороший. Употребляет много мучных и сладких блюд. Физическим трудом не занимается. Объективно: гиперстеническое телосложение, рост 160 см, масса тела- 105 кг. Подкожная жировая клетчатка распределена по всему телу относительно равномерно, границы сердца несколько расширены. Тоны сердца ослаблены и приглушены. Пульс 90 уд в минуту. АД 150/100 мм рт ст. Печень выходит из- под реберного края на 3 см. В крови обнаружено повышенное содержание жиров, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Основной обмен находится на нижних границах нормы.

Вопросы:

1. Каков возможный патогенез ожирения у больной?
2. назовите основные звенья патогенеза АС

Ситуационная задача № 6

У нескольких пациентов при определении общего ХС и ХС ЛПВП крови получены следующие данные (в ммоль/л):

- | | |
|------------------|--------------|
| 1) ХС общий- 4,6 | ХС ЛПВП- 1,2 |
| 2) ХС общий- 6,7 | ХС ЛПВП- 1,2 |
| 3) ХС общий- 6,7 | ХС ЛПВП- 0,8 |

У кого из пациентов предрасположенность к атеросклерозу выше?

Ситуационная задача № 7

В ходе генетического обследования у ребенка было установлено нарушение структуры гена апоС-II. В крови уровень ТАГ превышал норму в несколько раз. При осмотре пациента были обнаружены ксантомы на коже.

Объясните причину гипертриацилглицеролемии у этого ребенка.

Ситуационная задача № 8

У больного ТАГ плазмы крови 5,7 мм/л (нормы 0,3 – 1,6 мм/л), ЛПНП 2,1 г/л (норма 3-6 г/л). Назовите возможный тип дислипотеинемии и ее причины. Как она проявляется?

Ситуационная задача № 9

Почему, если в крови повышены ТАГ хиломикронов, рекомендуется сократить количество пищевых жиров, а если ТАГ ЛПОНП – потребление углеводов?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – 1,2,4

11 -1

2 – 1

12 -1,2,4

3 – 1,2,4,5

13 – 3

4 – 1,4,5,7

14 – 1,3,4

5 – 1,3,4,7

15 –1-а, 2-в, 3-г, 4-б

6 - 2,4,5

16 –1-с, 2-а, 3-в,4-д

7 – 1

17 – 1,3,4

8 – 1,4

18 –в

9 – 3

19 – 3

10 - 3

20-1,2,3,4,6

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ответ к задаче №1

1. У данного пациента гипер- β - липопроотеинемия.
2. Предполагается, что в основе заболевания лежит аутосомно- доминантный дефект рецепторов ЛПНП, либо нарушение взаимодействия рецепторов на клеточных мембранах с ЛПОНП и ЛПНП, либо дефект липопроотеидлипазы.
3. Имеется. Из- за снижения количества рецепторов к ЛПНП нарушено связывание ими ХС, вследствие чего его содержание в крови увеличивается.

Ответ к задаче №2

1. Нефротический синдром, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, отек, гиперлипипроотеинемия, гипопроотеинемия.
2. Гиперлипипроотеинемии типа IIa (гипербеталипопротеинемия), IIb (гипербеталипопротеинемия), IV (гиперпребеталипопротеинемия) и V (гиперпребеталипопротеинемия и гиперхиломикронемия). Повышенная секреция ЛПОНП гепатоцитами, замедленное разрушение ЛПОНП из-за снижения активности липопроотеинлипазы, секреция печенью ЛПНП, замедленное разрушение ЛПОНП и ЛПНП, повышенный синтез триглицеридов вследствие гиперлипацидемии.
3. Длительная гиперлипипроотеинемия сопровождается увеличением образования модифицированных ЛП и развитием атеросклеротического повреждения сосудов.

Ответ к задаче №3

У пациента Н. типичные признаки гипербеталипопротеинемии (тип IIa). Не исключена также гиперпребеталипопротеинемия (тип IIb).

Гиперлипипроотеинемия – распространённое наследственное заболевание аутосомно доминантного типа (регистрируется примерно у 1 из каждых 500 человек). Очевидно, пациент Н. гетерозиготен (гомозиготы встречаются примерно 1 на 1 000 000).

У пациента Н. снижение количества и/или активности рецепторов для ЛПНП играет значимую патогенетическую роль в развитии патологии. Первичный дефект

может локализоваться в гене рецептора ЛПНП. К настоящему времени выявлено не менее 12 мутантных аллелей, которые принято объединять в три разновидности. При наиболее частом из них («рецептороотрицательном») продукт гена лишен функциональной активности. При втором по частоте («рецептородефектном») рецептор обладает всего 1–10% способностью взаимодействовать с ЛПНП в сравнении с нормальной. При третьем варианте дефекта наблюдается нарушение интернализации (погружения в цитоплазму) рецептора, связанного с ЛПНП.

Ответ к задаче № 4

Да, основания предполагать, что причиной ишемии нижних конечностей у М. является атеросклеротическое поражение их артерий, имеется. Известно, что гиперхолестеринемия является важным (хотя и не единственным) фактором развития атеросклероза. Кроме того, необходимо исследовать работу рецепторной транспортной системы липопротеинов.

К числу основных факторов риска, имеющих у М., относятся: его пожилой возраст, мужской пол, длительный спазм сосудов ног вследствие охлаждения, курение. Другими факторами могут быть: генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия/гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия, гипергликемия и сахарный диабет, низкие уровни ЛПВП, малая физическая активность, частые эмоциональные стрессы, тип личности.

Ответ к задаче № 5

1. У больной алиментарное ожирение- наблюдается при чрезмерном потреблении пищи, что может быть обусловлено малоподвижным образом жизни и чрезмерным растяжением стенок желудка при его переполнении. Это снижает чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, и тормозящие импульсы передаются в пищевой центр только при очень большом скоплении пищи в желудке. В результате переедание становится постоянным и возникает ожирение.

2. При недостаточности ЛПНП- рецепторов в тканях повышается уровень ЛПНП в крови, продлевается время их циркуляции, что способствует образованию

модифицированных форм ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью при неспецифическом эндоцитозе. Развивается атеросклероз. Т. О., бесконтрольное поступление ЛП в стенку сосудов, освобождение ХС из молекулы ЛПНП и нарушение выведения его из клетки сосудистой мембраны, а также задержка утилизации ХС в печени ведут к возникновению атеросклероза.

Ответ к задаче №6

Норма общего ХС < 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л. Увеличение общего ХС, снижение ХС ЛПВП повышает риск развития атеросклероза. Риск заболеть атеросклерозом у третьего пациента > второго. В пользу этого свидетельствует также и увеличение КАт; у пациентов он равен: 2,8; 4,6; 7,4 (норма 3–4).

Ответ к задаче №7

Нарушен липидный обмен в организме ребенка. Понижена активность ЛП-липазы жировой ткани. (ЛП-липаза активируется инсулином обеспечивает усвоение ТАГ клетками жировой ткани). У ребенка гиперлипопротеинемия 1 типа наследственная. Нарушен транспорт ТАГ в кровь (в норме происходит полный гидролиз ТАГ ЛП-липазой) т.к. апо С2 является активатором ЛП-липазы, гидролиз не происходит, в крови увеличивается уровень ТАГ, + повышение в крови ХМ и ЛПОНП.

Ксантома отложение жира в коже.

Ответ к задаче № 8

У больного повышен уровень ТАГ на фоне нормального содержания ЛПНП в сыворотке. В этом случае у больного может быть либо гипертриглицеридемия, либо увеличенное содержание ХМ и ЛПОНП.

Ответ к задаче № 9

Хиломикроны являются транспортной формой экзогенного (пищевого) жира, а значит, что ТАГ поступает в организм из пищи. Соответственно, если в крови повышены ТАГ хиломикронов, то следует сократить количество поступающего

жира. Чем меньше жира из пищи будет поступать в организм, тем меньше ТАГ ХМ.

ЛПОНП образуются в печени (значит ТАГ в них является эндогенным). Синтез жирных кислот в организме происходит при участии ацетил-КоА, который образуется из пирувата в процессе полного окисления глюкозы. Чем больше глюкозы распадается в организме, тем больше ацетил-КоА, который дальше участвует в синтезе ВЖК, тем самым повышается ТАГ ЛПОНП в организме. ТАГ хиломикронов — это липиды, ресинтезированные в энтероцитах из продуктов переваривания экзогенного жира. ТАГ в составе ЛПОНП увеличиваются за счет ускоренного их синтеза в клетках печени при избыточном поступлении туда глюкозы.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров В.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1999. № 2. С. 1–8.
2. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. Тверь: Губернская медицина, 1999. 55 с.
3. Лутай М.И. http://rql.net.ua/cardio_i/2003/4/Lutai.htm.
4. Маршалл Дж. // Клиническая биохимия / Пер. с англ. / Под ред. Новиковой Н.И. СПб.: Mosby, 2002. С. 254–261.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. // Липиды, липопротеиды и атеросклероз / Под ред. Усманова В.С. СПб.: Питер Пресс, 1995. С. 94–181.
6. Творогова М.Г. // Лабораторная медицина. 2001. № 4. С. 67–74.
7. Fredricson D.S., Levy R.I., Lees R.S. et al. // 1967. V. 276. P. 34–44; 94–103; 148–156; 215–224; 273–281.
8. Gofman J.W., Rubin L., McGinley J.P. et al. // Am. J. Med. 1954. V. 17. С. 514–520.
9. Havel R.J. // Atherosclerosis. 1970. V. 11. P. 3–6.
10. Beaumont J.L., Carlson L.A. // Bull. WHO. 1970. V. 43. P. 891–908.
11. Caudill S. P., Cooper G.R. // Clin. Chem. 1998. V. 44. № 4. P. 1650–1658.
12. McNamara J.R., Leary E.T. // Clin. Chem. 1997. V. 43. № 3. P. 1306–1314.
13. Wood D., De Backer G., Gaergeman O. et al. // Eur. Heart J. 1998. V.19. P. 1434–1503.
14. Caudill S. P., Cooper G.R. // Clin. Chem. 1998. V. 44. № 1. P. 1063–1066.
15. McNamara J.R., Shan P.K. // Clin. Chem. 1998 V. 44. № 6. P. 1224–1232.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Special Communication // JAMA. 2001. V. 285. №19. P. 2486–2497.
17. Warnick G. R., Myers G. L., Cooper G.R. et al. // Clin. Chem. 2002. V. 48. №1. P. 11–17.
18. Творогова М.Г. // Лабораторная медицина. 2002. № 5. С. 20–23.
19. Gotto A.M., DPhil MD. // Am. Heart J. 2002. V. 144. № 6. Part 2. P. 33–42.
20. Hirsch G.A., Vaid N., Blumenthal R.S. // Prev. Cardiol. 2002. V. 5. № 3. P. 156–159.
21. Brewer H.B. Jr. // Clin. Cardiol. 2003. V. 26. № 4. Suppl. 3. P. 19–24.

22. Guinchard-Foulon E., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R. // Ann. Biol. Clin. 2003. V. 61. № 5. P. 549–556.
23. Secchiero S., Sciacovelli L. // Clin. Chim. Acta. 2003. V. 15. № 333 (2). P. 221–230.
24. Natio H.K. // Am. J. Card. 1985. V. 56. P. 69–93.
25. Rosenbaum J.M. // Arch. Path. Lab. Med. 1985. V. 109. P. 485–495.
26. Wynder E.L., Field F., Haley N.J. // JAMA. 1986. V. 256. P. 2839–2842.
27. McKenney J.M. // Pharmacotherapy. 2003. V. 23. № 9. Pt. 2. P. 26–33.
28. Выявление, количественная оценка и терапия высокого уровня холестерина у взрослых: Доклад экспертной группы, председатель Герберт К. Нэйто / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 127 с.
29. Garter A.M., Browner W.S. // Ann. Intern. Med. 1995. V. 122. P. 515– 517.
30. Garter A.M., Browner W.S. // Ann. Intern. Med. 1996. V. 124. P. 1–26.
31. Гудер В.Г, Нарайанан С., Виссер Г. и др. // Пробы: от пациента до лаборатории / Пер. с англ. München: GIT Verlag, 2001. 105 с.
32. Hainline A. Jr., Hill P. // Clin. Chem. 1985. V. 31. P. 261–263.
33. Группа экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза // Диагностика и лечение гиперлипидемии у взрослых: рекомендации европейского общества по изучению атеросклероза, председатель Герберт К. Нэйто: / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 123 с.
34. McManus B.M. // Arch. Pat. Lab. Med. 1986. V. 100. P. 469–473.
35. Fallest-Strobl P.C., Olafsdottir E. // Clin. Chem. 1997. V. 43. P. 2164– 2168.
36. Доклад экспертной группы по лабораторной стандартизации Национальной образовательной программы по холестерину. Состояние вопроса. Определение уровня холестерина в крови в клинических лабораториях, председатель Герберт К. Нэйто / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 117 с.