

Липидный обмен



Общая характеристика липидов

Соединения с общими свойствами:

Ограниченная растворимость в воде и хорошая - в органических растворителях.

Содержат в своем составе гидрофобную часть и гидрофильную часть.

Могут быть нерастворимыми или амфифильными.

В организме циркулируют только в комплексе с белками в составе липопротеидов.



Основные липиды, имеющиеся в биосредах и тканях организма.

- 1. Жирные кислоты
- 2. Триглицериды
- 3. Фосфолипиды
- 4. Холестерин
- А так же липопротеиды:
 - 1. Х-ЛПВП (Апо-А белок)
 - 2. Х-ЛПНП, Х-ЛПОНП, Х-ЛППП (Апо-В белок)
 - 3. ЛП(а).



Жирные кислоты

- Углеводородные цепи, оканчивающиеся карбоксильной группой.
- Основной структурный элемент всех липидов.
- $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{-----COOH}$
(насыщенная жирная кислота)
- $\text{CH}_3\text{—CH=CH—CH}_2\text{—CH=CH-----COOH}$
(полиненасыщенная жирная кислота)

Всего в организме 20 Жк.



ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В ПЛАЗМЕ

| | Название | Длина цепи | Источник |
|----------------------------------|-------------------|------------|---|
| Насыщенные | миристиновая | C 14:0 | Кокосовое масло животный жир животный жир |
| | пальмитиновая | C 16:0 | |
| | стеариновая | C 18:0 | |
| Мононенасыщенные | Пальмитолеиновая | C 16:1 w7 | Жир растительное масло |
| | олеиновая | C 18:1 w9 | |
| Полиненасыщенные (полиеновые) | Линолевая | C 18:2 w6 | Растительное масло растительное масло рыбий жир |
| | арахидоновая | C 20:4 w8 | |
| | эйкозопентаеновая | C 20:5 w3 | |
| | линоленовая | C 18:3 | |

В сокращенной формуле указано количество атомов углерода и число двойных связей. Ближайшая к метильному концу двойная связь обозначена символом w.



Витамин F (Fat-жир).

Эйкозаноиды

Линолевая к-та. Линоленовая к-та. Арахидоновая к-та.

Простагландины

Лейкотриены

1. Тромбоксан

Медиаторы иммун-

2. Простаглицлин

ных, воспалит. р-ций

Влияние на агрегацию тромбоцитов

И свертывание крови.



Эстерифицированные ЖК.

- В составе ТГ, ФЛ, эфиров холестерина.
- Имеют функциональные свойства
- Этих липидов и липопротеидов их
- Содержащих.



НЭЖК.

- Связаны с альбумином.
- При избыточном количестве депонируются в жировой ткани в виде ТГ.
- . Одна молекула альбумина связывает 6—8 молекул жирных кислот.
- В норме концентрация СЖК в плазме человека колеблется в пределах 0,4—0,8 ммоль/л или 100—200 мг/л.

Жирные кислоты в организме — основной поставщик энергии, скорость обмена СЖК плазмы чрезвычайно высока: в 1 минуту утилизируется 20—40% СЖК.



Неэстерифицированные жирные кислоты

- НЭЖК образуются из триглицеридов в жировой ткани в результате липолиза и являются основным источником энергии во время голодания
- Липолиз ингибируется инсулином
- При ожирении и резистентности к инсулину продукция НЭЖК превышает потребность, что приводит к повышению их содержания



Избыток НЭЖК

- В мышцах - инсулинорезистентность
- В печени – усиление глюконеогенеза и продукции глюкозы
- ↑Атерогенеза → атерогенная дислипидемия
- Накопление жира в печени → ↑↑↑ печеночный синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), фибриногена и воспалительных белков



Метаболизм ЖК.

- Образование из ТГ в жировой ткани:
- Контринсулярные гормоны (катехоламины, глюкокортикоиды.)
Активаторы ТГ-липазы жировой ткани.
- Инсулин- ингибитор ТГ-липазы (депонирование СЖК в тканях.)
- Легко подвергаются перекисному



Клеточный метаболизм ЖК.

- . В клетке ЖК окисляются в пероксисомах и митохондриях первично в процессе β -окисления с образованием ацетил КоА.
- В покое бета-окисление ЖК происходит в основном в печени и в сердечной мышце, при нагрузках — в скелетных мышцах.

В мышцах ацетил КоА через цикл Кребса и окислительное фосфорилирование окисляется до CO_2 и H_2O , а энергия преобразуется в АТФ.
- В печени ацетил КоА метаболизируется до кетоновых тел, через кровоток поступают для утилизации к другим тканям (сердце, мозг).



НЖК.

- Являются энергетическим материалом: окислительное фосфорилирование их в митохондриях сопровождается образованием большого количества АТФ.
- В адипоцитах бурой жировой ткани и пероксиомах многих клеток окисление ЖК происходит с выделением свободной тепловой энергии, которая используется для поддержания температуры тела.
Липазы медленно расщепляют ТГ, образованные насыщенными ЖК.
..
Увеличение содержания насыщенных ЖК в составе фосфолипидов мембраны понижает ее жидкость, увеличивает ее микровязкость: последнее существенно нарушает функционирование всех встроенных в мембрану интегральных белков.
- Это приводит к развитию атеросклероза.

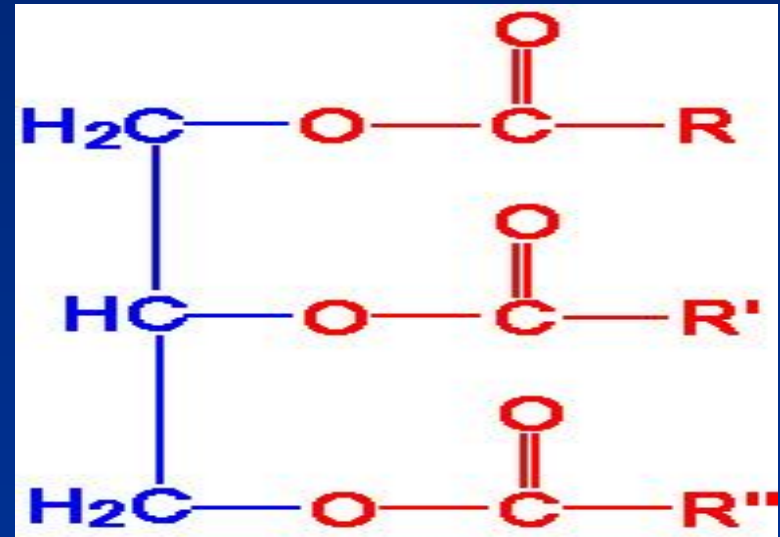
ПНЖК.

- Основная функция - пластическая; Поступившие с пищей эссенциальные ЖК ЛПВП доставляют к клеткам, в т.ч. и к высокодифференцированным, где они используются для синтеза индивидуальных ЖК мембраны и определяют специфичность функции клеток.
Липазы с более высокой скоростью гидролизуют эфирные связи глицерина, образованные ненасыщенными ЖК.
- При преобладании среди ЖК в составе ТГ ненасыщенной олеиновой кислоты ТГ быстрее гидролизуются и удаляются из кровотока.
Встраивание в мембрану эссенциальных, особенно омега-3 поли-ЖК существенно увеличивает жидкость мембран, уменьшает их микровязкость.
- Метаболические реакции с участием ПНЖК сдерживают развитие атеросклероза.



Триглицериды

- Эфиры трехатомного спирта глицерина
- и длинноцепочечных жирных кислот.



Триглицериды

- Входят в состав практически всех ЛП, преобладают в хиломикронах и ЛПОНП.
- После приема жирной пищи концентрация ТГ в крови быстро повышается, но в норме через 10-12 часов возвращается к исходному уровню.
- У больных ожирением сахарным диабетом и метаболическим синдромом, концентрация ТГ не приходит к норме более 12 часов - постпрандиальная дислипидемия (ДЛП).
- Больные с постпрандиальной ДЛП предрасположены к развитию атеросклероза.



Физиологическая роль ТГ.

- Являются источником : энергии, жирорастворимых витаминов
 - А, Д, Е.
 - Защищают внутренние органы от повреждения, участвуя в образовании жировой клетчатки.
 - Выполняют роль теплоизоляции.
- . Нормальное содержание эндогенных ТГ натощак составляет 0,5—1,8 ммоль/л.



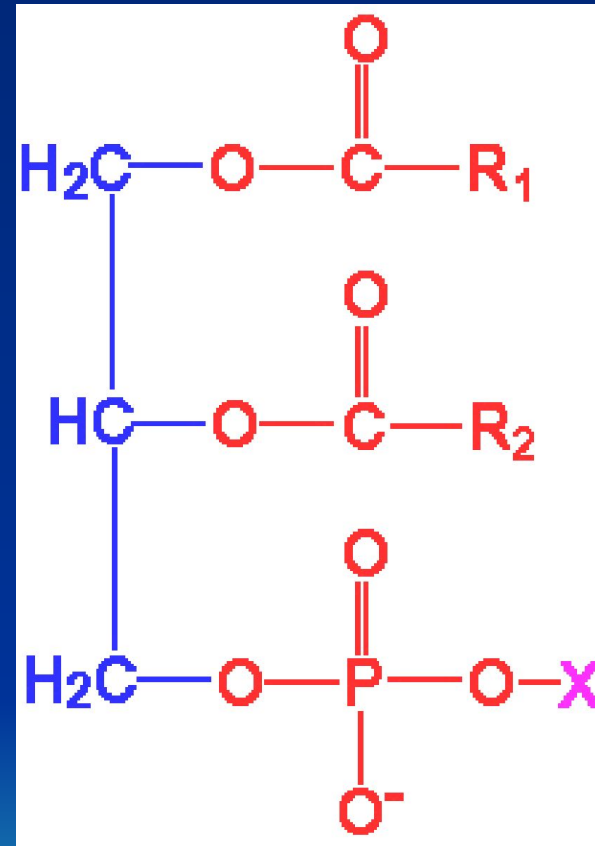
Риск, связанный с повышением ТГ.

- Часто, но не всегда приводит к ССЗ, что зависит от типа ЛП в которые они упакованы.
- Наличие у пациента Липидной триады ($> \text{ТГ}$, $< \text{Х-ЛПВП}$, $> \text{Х-ЛПНП}$)- важный фактор раннего атеросклероза.
- Является маркером:
 - ---- атерогенных липопротеинов,
 - ---- метаболического синдрома,
 - ---- $\text{ТГ} > 11,2 \text{ ммоль/л}$. Фактор риска панкреатита.



Фосфолипиды

- Эфиры глицерина и жирных кислот, они содержат фосфатное основание вместо одной ЖК.



Фосфолипиды.

- Молекула ФЛ имеет алифатический характер.
- ФЛ являются неотъемлемым компонентом всех клеточных мембран.
- В липопротеидах вместе с белками образуют наружную, гидрофильную оболочку, обеспечивая их растворимость.
- ФЛ фосфатидилхолин(лецитин) стабилизирует желчь, растворяя холестерин.

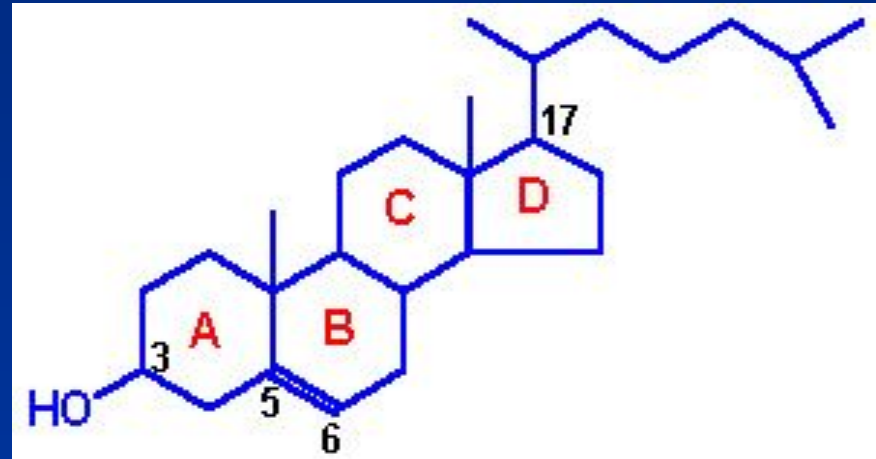
Функция легких зависит от внеклеточных фосфолипидов альвеол, на 80% они формируют слой сурфактанта, предупреждая спадение альвеол

- при выдохе.
- Уровень фосфолипидов у здоровых людей в крови составляет 2—3,2 ммоль/л, эти значения несколько выше у женщин.



Холестерин

- Производное полициклического углеводорода стерана, содержащее четыре конденсированных углеводородных цикла, боковую углеводородную цепь и гидроксильную группу –ОН.



Холестерин

- Предшественник желчных кислот
- Является предшественником всех стероидных гормонов: половых (эстрогенов, андрогенов), коры надпочечников (глюкокортикоидов, минералкортикоидов), витамина Д.
- Является структурным компонентом всех клеточных мембран.
- Низкий уровень общего ХС не говорит об отсутствии атеросклероза и может свидетельствовать о патологии (анемии, гипертиреозе, некрозе клеток печени, онкологических заболеваниях и др.)
- Недостаток холестерина в пище организм компенсируется усилением его синтеза в печени.
- Прием пищи практически не влияет на его уровень.



Холестерин

- Холестерин все клетки организма способны синтезировать из ацетата, с участием гидроксиметилглутарил-КоА-(ГМГ-КоА)-редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС.
- Активация ГМГ-КоА-редуктазы облигатно приводит к гиперхолестеринемии.
- инсулин и трийодтиронин (ТЗ) увеличивают активность ГМГ-КоА-редуктазы.
- глюкагон и кортизол оказывают ингибирующее действие на этот фермент.
- Группа лекарственных препаратов — статинов (ловастатин, мевастатин, симнастатин и др.) снижают уровень холестерина в организме, блокируя ГМГКоА-редуктазу.

. Из пищи усваивается около 1,5 г экзогенного холестерина(35—40% попавшего в организм в течение суток).

- Часть ХС окисляется в желчные кислоты, часть удаляется с калом.
- Основные метаболиты ХС — желчные кислоты, синтезируются исключительно в печени и выделяются из организма с желчью.
- ХС транспортируется в сыворотке крови в составе липопротеидов.

В норме уровень общего холестерина плазмы составляет 3,4-5,2 ммоль/л.



Апо А белок

- Апопротеины А-I и А-II являются основными белками ЛПВП.
- апоВ и апоА формируют разные по составу и функции классы ЛП.
- апоВ и апоА не присутствуют вместе в длительноциркулирующих ЛП частицах. Генетические нарушения синтеза этих апопротеинов являются причиной нарушения афферентного и эфферентного транспорта липидов.

Апо В белок

АпоВ является белком богатых триглицеридами ЛП частиц.

Не покидает мицеллярный комплекс в процессе превращений ЛПОНП в ЛППП и далее в ЛПНП.

Накопление которых в сосудистой стенке является патогенетическим звеном атеросклеротического процесса.



Апобелки

- Периферические, расположенные на поверхности липопротеидной частицы в значительно меньших количествах .
- В циркуляторном русле в процессе метаболизма липопротеидов способны перемещаться с поверхности одного липопротеида на другой.
- Основными представителями периферических апобелков являются апобелки группы “С” “Е”.
- Выполняют функцию активаторов (С-I, С-II)или ингибиторов ферментов(С-III), участвующих в метаболизме липопротеидов, или рецепторную функцию (Е).



Липопротеидные комплексы

- 1 Хиломикроны**
Образуются при всасывании в стенке кишечника, содержат около 90% ТГ. В норме сохраняются в крови после еды 8-12 часов
- 2. ЛПОНП (пре- β)**
Основная транспортная форма эндогенных ТГ. Содержание ХС 50-60%.
- 3. ЛПНП (β -ЛП)**
Транспортируют 2/3 всего ХС. Содержат до 50% ХС. Доставляют ХС в ткани. Обладают атерогенными свойствами.
- 4. ЛПВП (α -ЛП)**
Транспортируют ХС из периферических тканей в печень. Содержат до 20% ХС, до 50% белка и около 30% фосфолипидов. Обладают антиатерогенными свойствами.



Липопротеиды высокой ПЛОТНОСТИ

- Осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе желчных кислот.
- Связываются с рецепторами печени и клетками сосудистой стенки посредством апоБелков апоА1 и апоА2.

Уровень ХС ЛПВП в плазме имеет обратную зависимость с развитием атеросклероза; чем ниже содержание ХС ЛПВП, тем выше вероятность развития атеросклероза.



Клиническое значение ЛПНП

- ЛПНП – основная атерогенная фракция липидов
- Повышение ЛПНП – независимый фактор риска возникновения ССЗ
- Тест выбора при мониторинге липидоснижающей терапии
- Снижение ЛПНП – основная цель:

Первичной профилактики ССЗ

Вторичной профилактики ССЗ



Метаболизм хиломикронов

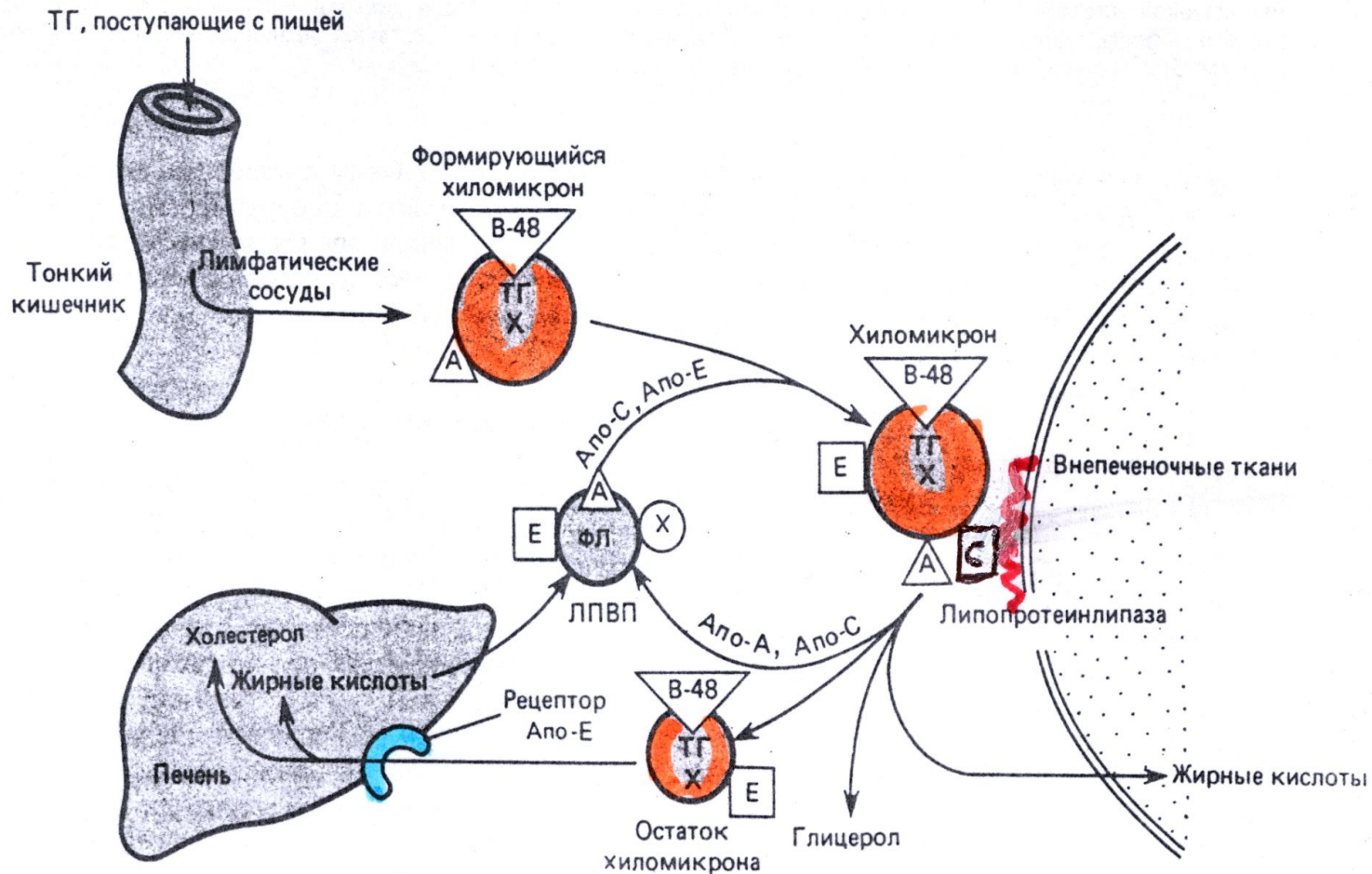


Рис. 26.4. Метаболическая судьба хиломикронов. Apo-A — апобелок А; Apo-B — апобелок В; Apo-C — апобелок С; Apo-E — апобелок Е; ЛПВП — липопротеин высокой плотности; ТГ — триацилглицерол; X — холестерол и его эфиры; ФЛ — фосфолипид. Указаны только преобладающие липиды.



Метаболизм ЛПОНП, образование ЛПНП.

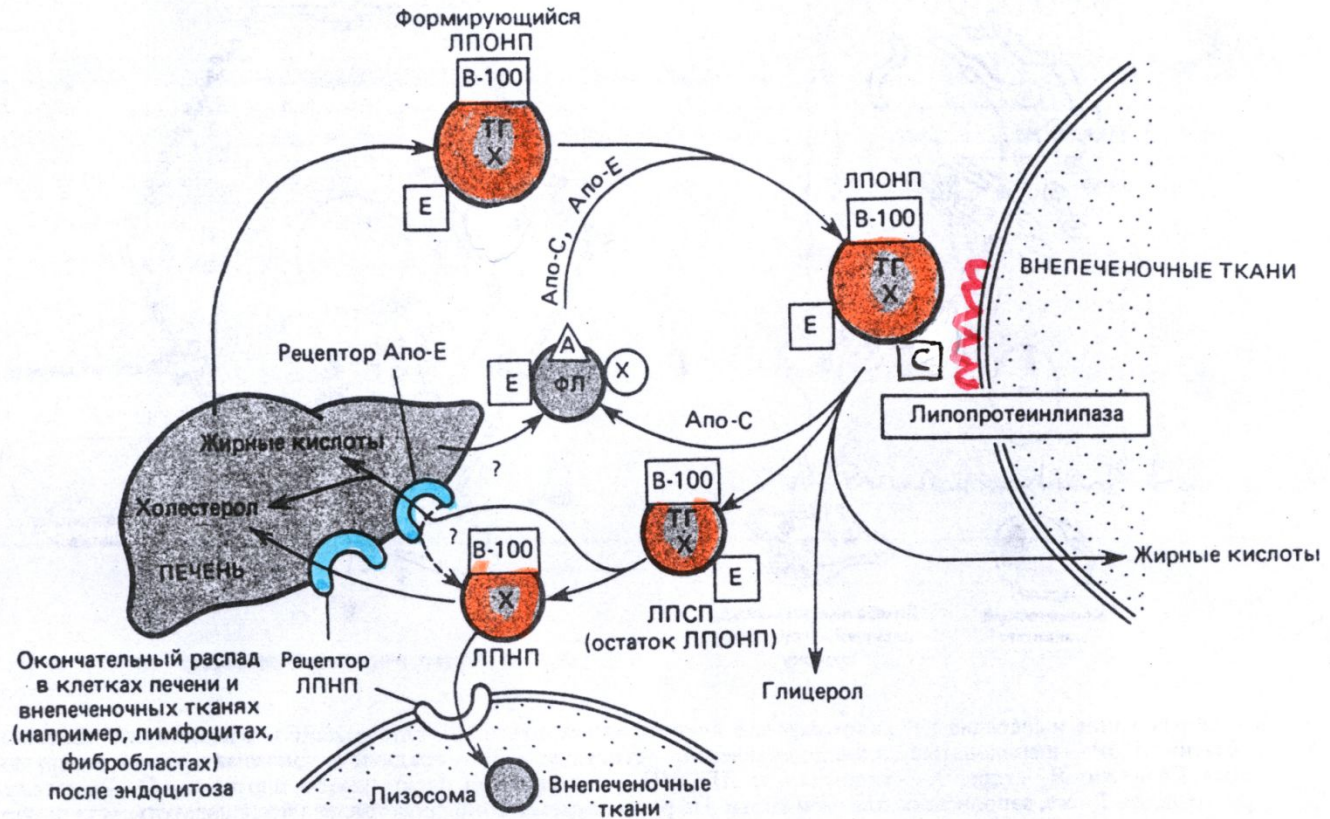


Рис. 26.5. Метаболическая судьба липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и образование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Апо-А — апобелок А; Апо-В — апобелок В; Апо-С — апобелок С; Апо-Е — апобелок Е; ЛПВП — липопротеин высокой плотности; ТГ — триацилглицерол; ЛПСР — липопротеин средней плотности; Х — холестерол и его эфиры; ФЛ — фосфолипид. Указаны только преобладающие липиды. Существуют разногласия по поводу того, каким путем ЛПСР поступают в клетки печени: при участии рецепторов апобелка Е или рецепторов ЛПНП.



Таблица 1 Классификация уровней общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов

| | |
|---|--|
| <i>Общий ХС, ммоль/л (мг/дл)</i> | |
| <5,2 (<200) | Оптимальный |
| 5,2–6,1 (200–239) | Погранично повышенный |
| >6,2 (≥240) | Высокий |
| <i>ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)</i> | |
| <2,6 (<100) | Оптимальный |
| 2,6–3,3 (100–129) | Близкий к оптимальному/выше оптимального |
| 3,4–4,0 (130–159) | Погранично повышенный |
| 4,1–4,8 (160–189) | Высокий |
| >4,9 (≥190) | Очень высокий |
| <i>ХС ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)</i> | |
| <1,0 (<40) | Низкий |
| >1,6 (≥60) | Высокий |
| <i>Сывороточные ТГ, ммоль/л (мг/дл)</i> | |
| <1,7 (<150) | Нормальный |
| 1,7–2,2 (150–199) | Погранично повышенный |
| 2,3–5,7 (200–499) | Высокий |
| ≥5,7 (≥500) | Очень высокий |



Загадочный Lp(a).

- Относится к минорным липопротеидам, содержание в нормальной сыворотке не превышает 30 мг/дл.
- Это апо-В-содержащий липопротеид, который содержит особый белок – апо(a).
- ЛП(a) считается независимым, генетически детерминированным фактором риска атеросклероза и ИБС.
- Механизм атерогенного эффекта ЛП(a) в его способности прочно связываться с фибрином, препятствуя фибринолизу и удалению холестерина в фибриновых образованиях.



Нарушение метаболизма ЛИПИДОВ.

- Понятие “дислипипротейдемия” или сокращённо ”дислипидемия” охватывает все виды изменений содержания липопротеидов и липидов в крови в большую или меньшую сторону, а также их соотношений.
- . Наибольшее клиническое значение имеют гиперлипидемии



Первичные гиперлипидемии.

- Являются самостоятельным заболеванием или синдромом
- обусловлены врождёнными или приобретёнными индивидуальными особенностями синтеза ферментов, их активаторов, ингибиторов или рецепторных белков, участвующих в метаболизме липидов.
- Наиболее выраженные формы первичных гиперлипидемий передаются по наследству, носят гомозиготный или гетерозиготный характер, обусловлены дефектами генетического аппарата, приводящими к полному отсутствию синтеза или к образованию неполноценных белковых факторов липидного обмена (ферментов, активаторов, ингибиторов, рецепторных белков, апобелков).



Таблица 2 Классификация гиперлипопротейнемий по D. Fredrickson

| Тип глп | Повышенный уровень лп | ХС | ТГ | Атерогенность | Встречаемость, % |
|---------|-----------------------|-----------|-------|---------------|------------------|
| I | ХМ | Норма и ⊕ | ⊕⊕⊕⊕ | Не доказана | <1 |
| IIa | ЛПНП | ⊕⊕ | Норма | +++ | 10 |
| IIb | ЛПНП и ЛПОНП | ⊕⊕ | ⊕⊕ | +++ | 40 |
| III | ЛПНП | ⊕⊕ | ⊕⊕⊕ | +++ | <1 |
| IV | ЛПОНП | Норма и ⊕ | ⊕⊕ | + | 45 |
| V | ЛПОНП и ХМ | Норма и ⊕ | ⊕⊕⊕⊕ | + | 5 |



Таблица 3 Клиническая классификация гиперлипопротемий

| Первичные гиперлипопротемии | Вторичные гиперлипопротемии |
|--|---|
| 1. Обычная (полигенная) ГЛП | Наиболее частые причины развития: сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, обструктивные заболевания печени, лечение β -адреноблокаторами, диуретиками, кортикостероидами и др. |
| 2. Семейная (чаще моногенная) ГЛП | |
| Семейная гиперхолестеринемия | |
| Семейная комбинированная гиперлипидемия | |
| Семейная эндогенная гипертриглицеридемия | |
| Дис- β -липопротемия | |
| Семейная хиломикронемия | |



Таблица 4 Клиническая классификация гиперлипидемий

| Гиперлипидемия | ХС ЛПНП, г/л | ТГ, г/л | Тип | Клинические проявления |
|---|--------------|---------|---------|--|
| 1. Эссенциальная | | | | |
| сверхбольшая (гомозиготная) форма | 5–12 | норма | IIa | Сосудистые осложнения развиваются до 20–30 лет |
| большая (гетерозиготная) форма | 4–7 | норма | IIa | Сосудистые осложнения – до 45 лет |
| малая (гетерозиготная) форма | 2–4 | норма | IIa | Атеросклероз |
| 2. Гипертриглицеридемия | | | | |
| 2.1 эндогенная | норма | 5–10 | I | Липемический синдром, панкреатит, атерогенность низкая |
| 2.2 экзогенная | норма | 2–5 | IV | Ксантомы, гепатоспленомегалия, послеобеденная сонливость, ретинальная липемия, подагра, осложнения: сосудистые, панкреатит |
| 2.3 гиперхиломикронемия с гипертриглицеридемией | норма ↑ | ↑↑ | V | Липемический синдром, часто диабет, ожирение, атерогенность низкая |
| 3. Комбинированная | | | | |
| 3.1 большая форма | ↑↑ | ↑↑ | II–IIIb | Бугорковый ксантоматоз, астения, часто диабет, подагра, атеросклероз |
| 3.2 малая форма | ↑ | ↑ | | |



Таблица 5 | Главные причины вторичных дислипидемий и изменения липидов крови

| Повышение ХС ЛПНП | Повышение ТГ | Снижение ХС ЛПВП |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Сахарный диабет | Алкоголизм | Курение сигарет |
| Гипотиреоз | Сахарный диабет | Сахарный диабет |
| Нефротический синдром | Гипотиреоз | Гипертриглицеридемия |
| Холестаз | Ожирение | Менопауза |
| Медикаменты | Почечная недостаточность | Ожирение |
| Анаболические стероиды | Медикаменты | Пубертатный возраст (муж.) |
| Гестагены | β -адреноблокаторы | Уремия |
| β -адреноблокаторы | Тиклопидин | Медикаменты |
| Тиазиды | Секвестранты желчных кислот | Анаболические стероиды |
| | | β -адреноблокаторы |
| | | Гестагены |



Таблица 6 Клиническая классификация дислипидемий Украинского научного общества кардиологов (2003)

| Дислипидемия | Повышение концентрации | |
|--|---|---------------------------|
| | ЛП | Липидов в сыворотке крови |
| 1. Гиперхолестеринемия. Тип IIa приобретенная (полигенная) семейная (моногенная) гиперхолестеринемия | ЛПНП | ХС |
| 2. Комбинированная (смешанная) дислипидемия. Тип IIb приобретенная семейная комбинированная гиперлипидемия | ЛПНП и ЛПОНП | ХС и ТГ |
| 3. Ремнантная дислипидемия (дис-β-липопротеинемия). Тип III | Ремнантные частицы ЛПОНП | ХС и ТГ |
| 4. Гипертриглицеридемия. Тип IV приобретенная семейная эндогенная | ЛПОНП | ТГ |
| 5. Тяжелая гипертриглицеридемия семейная хиломикронемия а) Тип I б) Тип V | ХМ ХМ и ЛПОНП | ТГ ТГ |
| 6. Изолированное снижение уровня ХС ЛПВП | Снижение ХС ЛПВП для мужчин менее 1 ммоль/л (40 мг/дл), для женщин – менее 1,3 ммоль/л (50 мг/дл), при отсутствии существенных изменений уровня ХС ЛПНП и ТГ*. * – высокий уровень ХС ЛПВП более 60 мг/дл (1,6 ммоль/л) – четкий фактор риска атеросклероза и ИБС. | |

| Заболевание, вызвавшее дислипидемию | Повышение концентрации | |
|---|---|---------|
| | ЛП | Липидов |
| <i>1. Эндокринные и метаболические заболевания</i> | | |
| Сахарный диабет – Тип IV, редко V | ЛПОНП и изредка ХМ | ТГ |
| Гипотиреоз – Тип IIa, реже IIb или III | ЛПНП, снижение ЛПВП | ХС |
| Синдром Иценю–Кушинга Тип IIa, IIb или IV | ЛПОНП и ЛПНП | ХС и ТГ |
| Подагра – Тип IV | ЛПОНП | ТГ |
| <i>2. Заболевания почек</i> | | |
| Нефротический синдром – Тип IIa, IIb | ЛПОНП и ЛПНП | ХС и ТГ |
| Хроническая почечная недостаточность – Тип IV | ЛПОНП | ТГ |
| <i>3. Другие заболевания</i> | | |
| Синдром холестаза – Тип IIa, реже IIb | ЛПНП, снижение ЛПВП | ХС |
| <i>4. Влияние токсических и лекарственных веществ</i> | | |
| Алкоголь – Тип IV, редко V | ЛПОНП и изредка ХМ, возможно возрастание ЛПВП | ТГ |
| Гестагены – Тип IV, редко V | ЛПОНП и изредка ХМ | ТГ |
| Тиазидовые диуретики – Тип IIa, IIb или IV | ЛПОНП и ЛПНП, снижение ЛПВП | ХС и ТГ |
| β-адреноблокаторы – Тип IV | ЛПОНП и изредка ХМ, снижение ЛПВП | ТГ |



Таблица 7 Факторы риска, которые дополнительно учитывают в качестве критериев для выбора целевого уровня ХС ЛПНП

- Курение сигарет
- Гипертензия (АД – 140/90 мм рт. ст. и более или применение антигипертензивной терапии)
- Низкий ХС ЛПВП (менее 1 ммоль/л (40 мг/дл))
- Семейный анамнез в отношении раннего развития ИБС (для мужчин менее 55 лет, для женщин менее 65 лет)
- Возраст (мужчины 45 лет и старше, женщины 55 лет и старше)

Высокий уровень ХС ЛПВП более 1,6 ммоль/л (60 мг/дл) учитывается как негативный фактор риска и вычитается из общего количества факторов при подсчете суммарного риска.



Таблица 8 Целевые уровни ХС ЛПНП для лечения больных с гиперхолестеринемией в зависимости от категории коронарного риска

| Целевой уровень | ИБС или эквивалент риска ИБС (высокий риск) | 2 фактора риска и более (умеренный риск) | 1 фактор риска или его отсутствие (низкий риск) |
|--------------------------|---|--|---|
| ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл) | < 2,6 (100) | < 3,4 (130) | < 4,1 (160) |



Методы исследований показателей липидного обмена.

- Целью лабораторных исследований является:
 - 1). Установление факта гиперлипидемии, степени её выраженности.
 - 2). Определение типа гиперлипидемии (фенотипирование её). Эти данные необходимы для назначения обоснованных диетических рекомендаций и адекватной гиполипидемической терапии.



Ферментативный метод анализа

1. Высокая специфичность метода.
2. Ферментативные реакции обычно протекают в водной среде, при рН, близкой к нейтральной.
3. Нет необходимости в применении агрессивных реагентов, что позволяет применять эти методики на современных биохимических анализаторах.
4. Улучшаются условия работы лаборантов из-за отсутствия вредных для здоровья реактивов.



Оксидазно – пероксидазный метод.

- 1-й этап Специфический
- Окисление определяемого субстрата специфической оксидазой .
- Субстрат окисляется с образованием H_2O_2 , содержание которой эквивалентно концентрации определяемого вещества.
- Так же используются дополнительные ферменты, обеспечивающие проведение основной, специфической реакции (холестерол-эстераза, Глипаза и др.)



Определение липопротеидов.

- В настоящее время используются реагенты фирм (Рош, Хьюман), позволяющие определять Х-ЛПВП непосредственно в пробах сыворотки без предварительного осаждения.
- Так же проводится прямое определение Х-ЛПНП, а не по содержанию холесте-
- рина.



Формула Фридвальда.

- $X\text{-ЛПНП} = OX - (X\text{-ЛПВП} + X\text{-ЛПОНП})$
- или подробнее:
- $X\text{-ЛПНП} = OX - (X\text{-ЛПВП} + T_{гм} \text{моль/л} / 2,22)$
- Для применения этой формулы нам надо определить: OX, X-ЛПВП, и TГ.
- Формула применима, если TГ не превышают 5,5 ммоль/л.



ЛПНП приблизительная оценка расчётным методом.

Расчёт ЛПНП базируется на измерении

- Общего холестерина
- Холестерина ЛПВП
- Триглицеридов

Каждый показатель подвержен биологическим и аналитическим вариациям

Ошибка в расчете ЛПНП может привести к неправильной оценке риска ССЗ у каждого 7-ого пациента



По данным National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001

ХС ЛПНП

Классификация

ммоль/л

2,6

Оптимальный. Целевое значение при ИБС и сахарном диабете.

2,6 - 3,2

Выше оптимального. Целевое значение при 2 и более факторах риска ИБС.

3,3 - 4,0

Погранично высокий. Целевое значение у пациентов, имеющих менее 2 факторов риска ИБС.

4,1- 4,9

Высокий

5,0

Очень высокий



На сколько приемлема формула Friedewald'a?

Формула Friedewald'a не отвечает требованиям N.E.C.P. для метода определения ЛПНП.

Результаты ЛПНП важны для выбора терапии в зависимости от степени риска, выявленного у пациента

0 или 1 факторов риска: ЛПНП < 3,62 ммоль/л

2 или 3 факторов риска: ЛПНП < 2,94 ммоль/л

4 или более факторов риска : ЛПНП < 2,60 ммоль/л

Значения, полученные по формуле Friedewald, систематически показывают занижение по сравнению с референтным методом.

Т.о. назначенная терапия систематически бывает не адекватной



Точность определения LDL-холестерина по формуле Friedewald

- National Clinical Ligand Assay Society, Chicago 2004, частота неправильных расчетов ЛПНП повышается при повышении концентрации триглицеридов в пробе, даже, если их концентрация не превышает 4,56 ммоль/л .
 - 7% ошибок, если триглицериды < 2,28 ммоль/л
 - 25% ошибок, если триглицериды 2,29 -3,42 ммоль/л
 - 39% ошибок, если триглицериды 3,43-4,56 ммоль/л
 - 59% ошибок, если триглицериды 4,57-5,70 ммоль/л



Диагностика и коррекция
нарушений липидного обмена с целью
профилактики и лечения атеросклероза

- **Расчет коэффициента атерогенности по Friedwald, Rifkind)**
- Для приблизительной оценки количества липопротеидов предложен расчетный метод.
- Ограничения метода: ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л III тип дислипидемии («флотирующая») и смешанная дислипидемия)
- Коэффициент атерогенности- отношение ХС ЛОНП+ЛНП / ХС ЛВП должен быть меньше 4.



Показатели липидов с позиции атерогенного риска.

| <i>Показатель</i> | <i>оптимальный</i> | <i>пограничный</i> | <i>высокий</i> |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Об. Холестерин | до 5,2ммоль/л | 5,2 - 6,2 | выше 6,2 |
| Х-ЛПВП | выше 1,4 | 1.0 - 1,4 | Менее 1.0 |
| Х-ЛПНП | менее 3,4 | 3,4 - 4,0 | выше 4,0 |
| КА | менее 2,6 | 2,6 - 3,5 | выше 3,5 |
| Триглицериды | менее 1,5 | 1,5 - 2,3 | выше 2,3 |



Липидограмма II уровня.

1. О. Холестерин
2. Х-ЛПВП
3. Х-ЛПНП
4. Х-ЛПОНП
5. ФЛ
6. ТГ
7. Апо(А-I)
8. Апо(В)
9. КА
10. Апо(А-I)/Апо(В)
11. О.Х/ФЛ



Определение АпоЛП.

- Иммунотурбидиметрический метод или метод нефелометрии.
- По измерению степени (интенсивности) помутнения образующихся иммунных комплексов при взаимодействии исследуемой сыворотки со специфическими антителами к апо-липопротеинам.
- Реакция происходит в среде фосфатного буфера при нейтральном рН, содержащим от 2 – 4% ПЭГ, который служит для преципитации иммунных комплексов – реакция иммунопреципитации в жидкой фазе.
- Помутнение измеряют на фотометре при 340 нм или на нефелометре по степени отклонения луча от иммунохимического комплекса, проходящего через коллоидную среду, что соответствует концентрации апо-ЛП.



Где еще определяются липиды?

- 1). **В моче** – появление ТГ в моче (липурия) при обширных размождениях костной и жировой ткани. Тест используется в травматологии для диагностики возможной жировой эмболии. Также при липоидном нефрозе, липиды поступают из почечной ткани.
- **В желчи** – для диагностики холестериновой желчно-каменной болезни. Холато/холестериновый коэффициент, т.е. отношение желчных кислот к холестерину-в норме больше 10;
- снижение его свидетельствует о наклонности к холелитиазу – выпадают кристаллы холестерина, являющиеся основой желчных камней.



Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена.

- I этап Скрининг диагностика
- Уровень общего
холестерина, триглицеридов
- (определение в
состоянии сытости, натощак)



Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена

- II этап При отклонении уровня ХС и ТГ от N в ту или др. сторону.
- Липидный спектр — липидограмма I уровня
- ОХ, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП,
- Расчет КА (норма < 3,5)



Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена

- III этап В зависимости от типа липидограммы
- Выяснение механизмов первичной или вторичной ГЛП
- 1 Липидограмма II уровня
- или дополнительно к ЛГ I уровня определение
 - ApoAI, ApoB, фосфолипиды, ApoA/ ApoB (норма $>1,1$)
 - ОХ/Фл (норма <2)
- 2 Выявление факторов наследственного характера
- 3 Уровень Lp(a).



Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена

- IV этап При нормальном и повышенном уровне ОХ
- 1 Выявление факторов хронического повреждения эндотелия сосудов.
- 2 Исключение сопутствующих заболеваний (СД, поражение паренхимы почек, печени с явлением холестаза, воспалительный процесс, ожирение, гиперпродукция глюкокортикоидов, гипо- и гипертиреоз).
- 3 Уровень rh-CRP, гомоцистеина, острофазовые показатели.



Преаналитическая подготовка.

- Кровь для исследований берут утром, натощак после 12-14 ч. голодания.
- Пробы крови нужно брать в одном положении пациентов (лучше сидя).
- Не допускать стаз крови (более 1 мин. пережимать сосуды)
 - Работать с одним типом пробы крови (капиллярная кровь, сыворотка, плазма)
 - Использовать, один тип антикоагулянта (лучше ЭДТА)
 - Хранить пробы при 0 – 4 градусах не более 5 суток, -20 не > 3 мес.
 - Меняют параметры приём алкоголя (повышение), диета, фаза менструального цикла, гепарин, гемолиз.
 - Определение проводится в динамике в виду индивидуальных
 - особенностей.



Спасибо за внимание!

