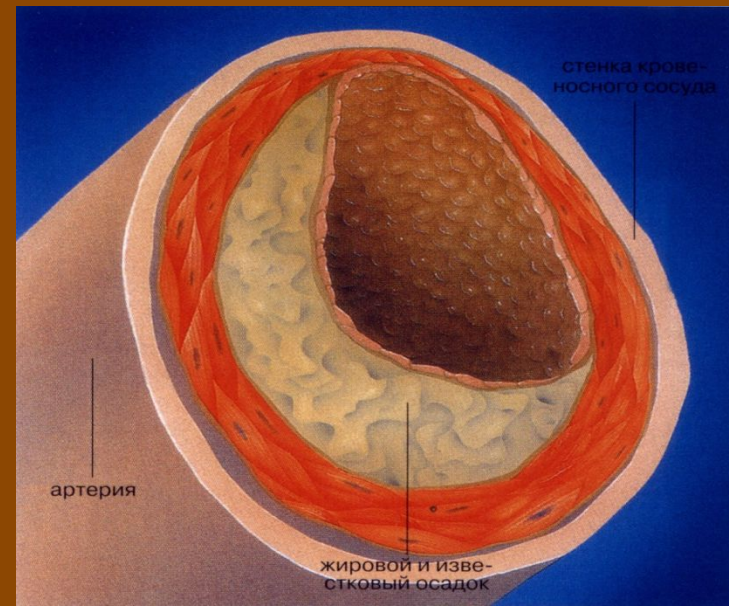


# Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена



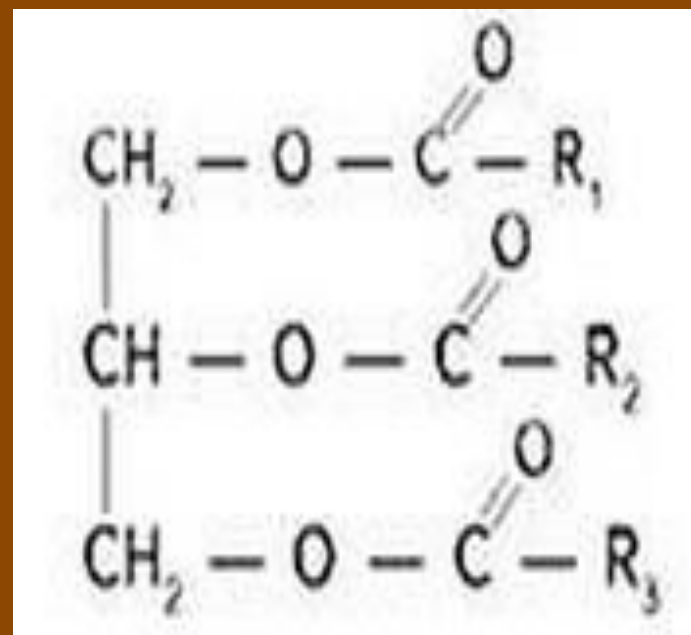
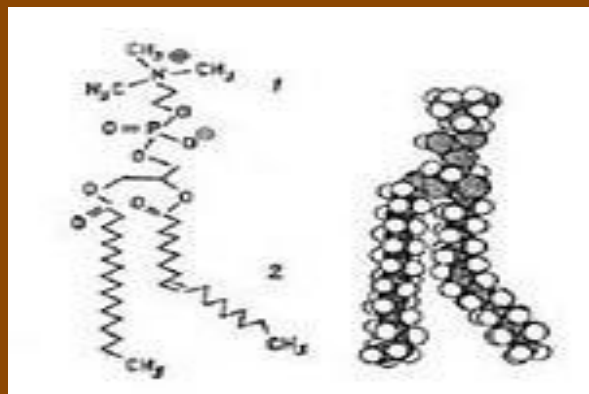
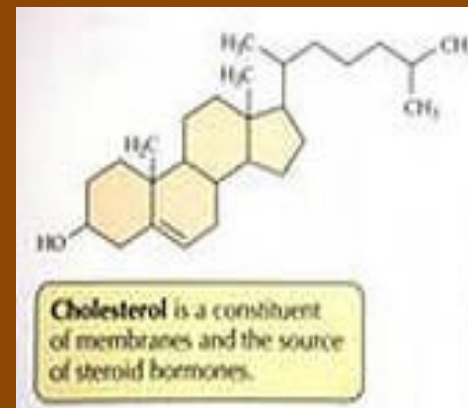
# Характеристика липидов

- Нерастворимы в воде (поэтому транспортируются в крови в ассоциации с белками)
- Функции в организме (энергитическая – до 30% энерг. потребностей организма, строительная (пластическая), защитная (терморегуляция).
- Нарушение обмена липидов – способствует развитию атеросклероза



# Основные липиды плазмы крови.

- Холестерин (стер. горм., желчные кислоты)
- Жирные кислоты
- Эфиры холестерина
- Триглицериды
- Фосфолипиды



# Насыщенные (1) и ненасыщенные (2) жирные кислоты:

- 1. являются преимущественно энергитическим материалом
- 2 являются преимущественно пластическим материалом ( определяют специфичность клеточных мембран)

Увеличение содержания в мембранных фосфолипидах (1) понижает её жидкостность, увеличивает микровязкость, позднее нарушает функционирование встроенных интегральных белков.

# ПРИМЕР:

- Пальмитиновая (C16) животный жир
- Стеариновая (C18) животный жир
- Олеиновая (C18:1 ω9) сливочное масло
- Арахидоновая (C20:4 ω9) растительн. масло
- Эйкозапентоеновая (C20:5 ω3) рыбий жир

# Липопротеины - транспортные формы липидов.

- ЛП – макромолекулярные комплексы, внутренняя часть которых содержит нейтральные липиды ( ТГЛ и ЭХС), а поверхностный слой состоит из фосфолипидов, неэтерифицированного ХС и специфических липидтранспортных белков ( Апо-белков)

# Виды липопротеинов:

- ЛП классифицируют относительно их подвижности в электрическом поле или гидратированной плотности в условиях усиленной гравитации при препаративном центрифугировании ( флотация или седиментация)

ХМ,  
 $\beta$  –ЛП,  
пре-  $\beta$  -ЛП ,  
 $\alpha$ -ЛП

ХМ,  
ЛПОНП,  
ЛППП,  
ЛПНП,  
ЛПВП

# Апо - белки

- В зависимости от роли в организации первичных частиц ЛП и их последующих превращениях Апо –белки (или АпоЛП) делят на:
  1. Формирующие (служащие ядром) ЛП-частицу ( АпоА, АпоВ). Они не покидают эту частицу.
  2. Регулирующие метаболизм в сосудистом русле и интернализации их клетками (АпоЕ, Апо С). Перемещаются между ЛП-частицами.



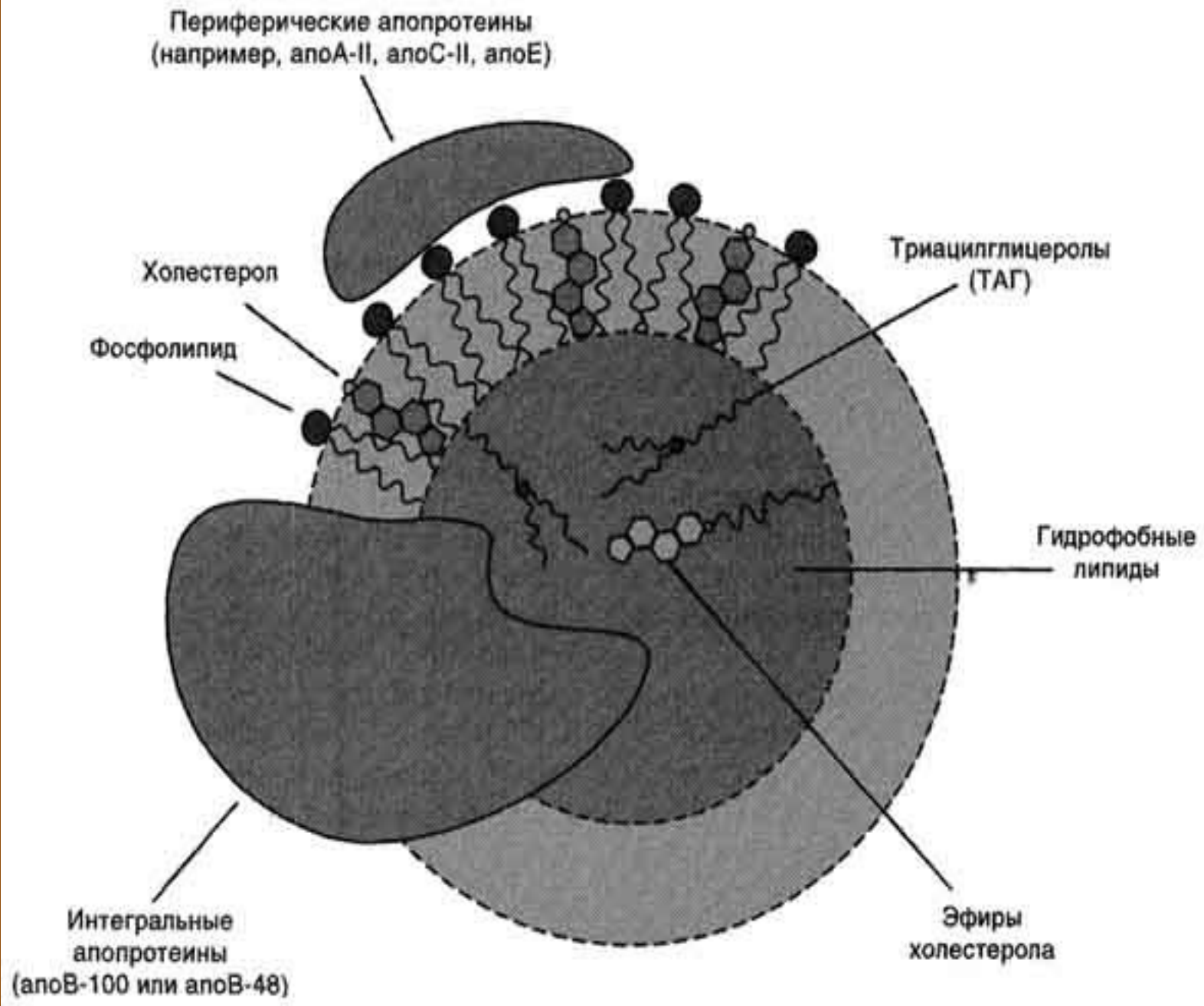
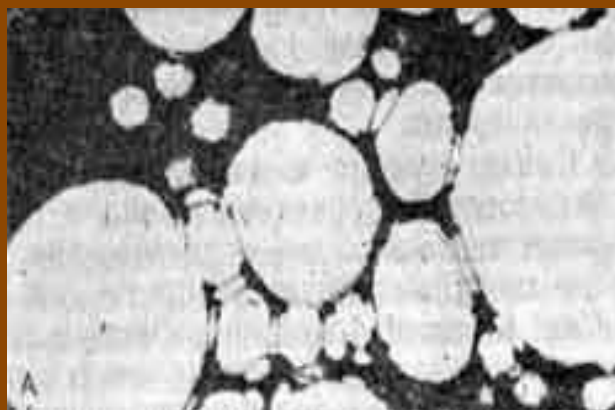
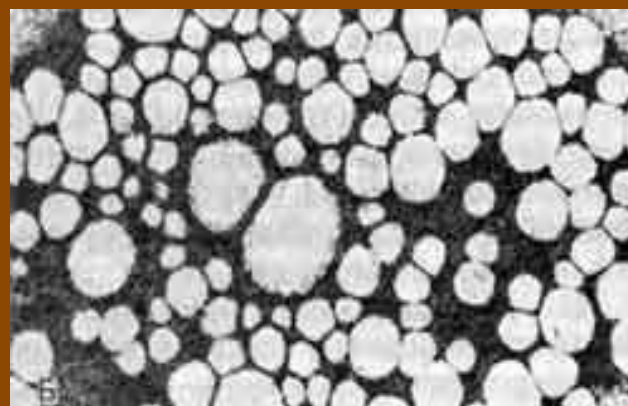
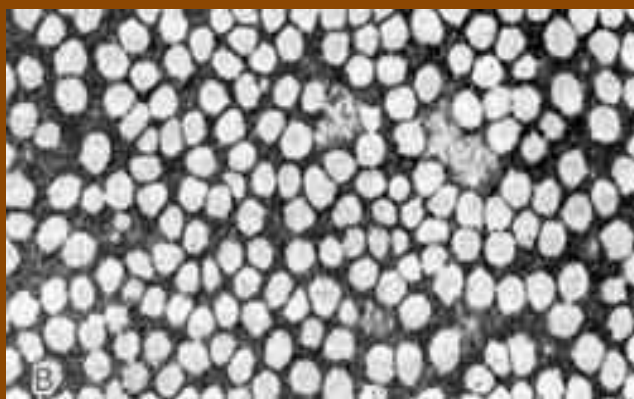


Таблица 1.9. Характеристика липопротеидов

Свойства	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Плотность, г/мл	< 0,95	0,96-1,006	1,007-1,019	1,02-1,063	1,064-1,21
Диаметр, нм	100-1000	43	27	22	8
Электрофоретическая подвижность	Остаются на старте	Пре-β	Флотирующие Р	Р	α
Место образования	Тонкая кишка	Печень	Катаболизм ЛПОНП	Катаболизм ЛПОНП через ЛППП	Печень, тонкая кишка, катаболизм ХМ и ЛПОНП
Основная функция	Транспорт экзогенных ТГ	Транспорт эндогенных ТГ	Предшественник ЛПНП	Транспорт холестерина	Обратный транспорт холестерина
Состав:					
ТГ	90%	65%	20%	5%	5%
холестерин	5%	15%	25%	50%	20%
фосфолипиды	4%	10%	35%	25%	25%
белок	1%	10%	20%	20%	50%
апопротеины	А, В-48, С, Е	В-100, С, Е	В-100, Е	В-100	А, С, Е

# А- ХМ, Б- ЛПОИП, В- ЛПВП

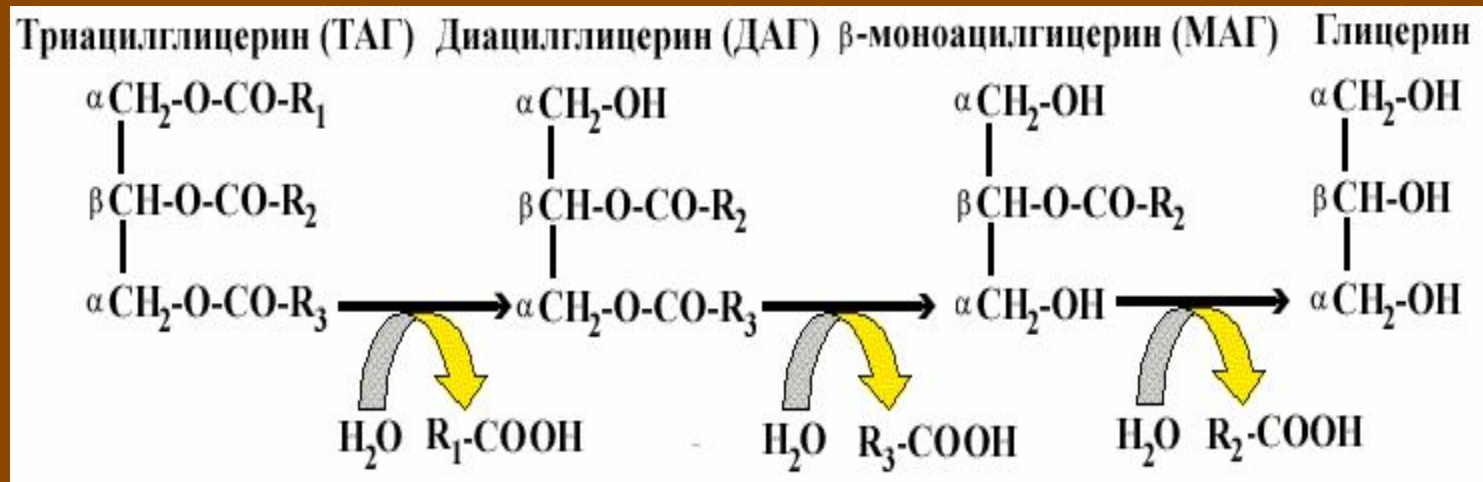
(найди соответствия при одинаковом увеличении)



# Расщепление липидов в желудочно—кишечном тракте

Расщепление липидов происходит в 12-ПК (липаза с соком ПЖ и конъюгированные желчные кислоты (ЖК) в составе желчи). Эмульгирование жира — обязательное условие для переваривания, так как делает гидрофобный субстрат более доступным для действия гидролитических ферментов — липаз. Эмульгирование происходит при участии ЖК, которые из—за своей амфифильности, окружают каплю жира и снижают поверхностное натяжение, что приводит к дроблению капли

**Гидролиз** жира осуществляется при участии панкреатической липазы, которая, сорбируясь на поверхности капле жира, расщепляет эфирные связи в ТГЛ (ТАГ). Жирные кислоты отщепляются прежде всего из  $\alpha$  —положения. В результате образуется — диглицерид, затем  $\beta$  —моноглицерид, который является основным продуктом гидролиза:



- **Всасывание** происходит также при участии ЖК, которые образуют вместе с моноацилглицеринами, ХС и ЖК смешанные мицеллы — растворимые комплексы.



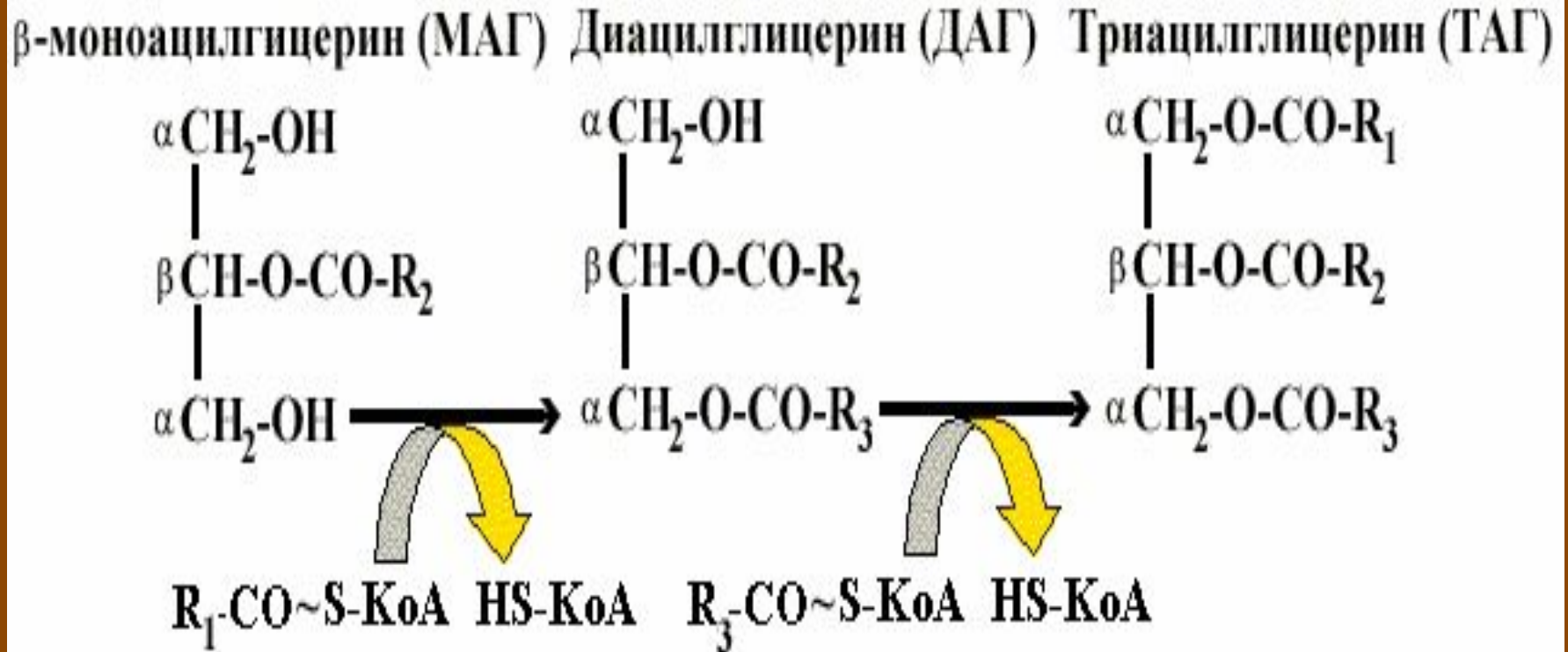
- Нарушение желчеобразования или поступления желчи в кишечник приводит к нарушению расщепления жиров и их выделению в составе кала — стеаторрея .

## Г-ЛПЛ-

гепаринзависимая липопротеинлипаза — фермент, обеспечивающий потребление экзогенных жиров тканями. Располагающаяся в эндотелии сосудов, взаимодействует с хиломикронами кровотока и гидролизует триацилглицерины на глицерин и жирные кислоты, которые поступают в клетку. По мере извлечения ТАГ из хиломикронов последние превращаются в остаточные хиломикроны и затем поступают в печень.

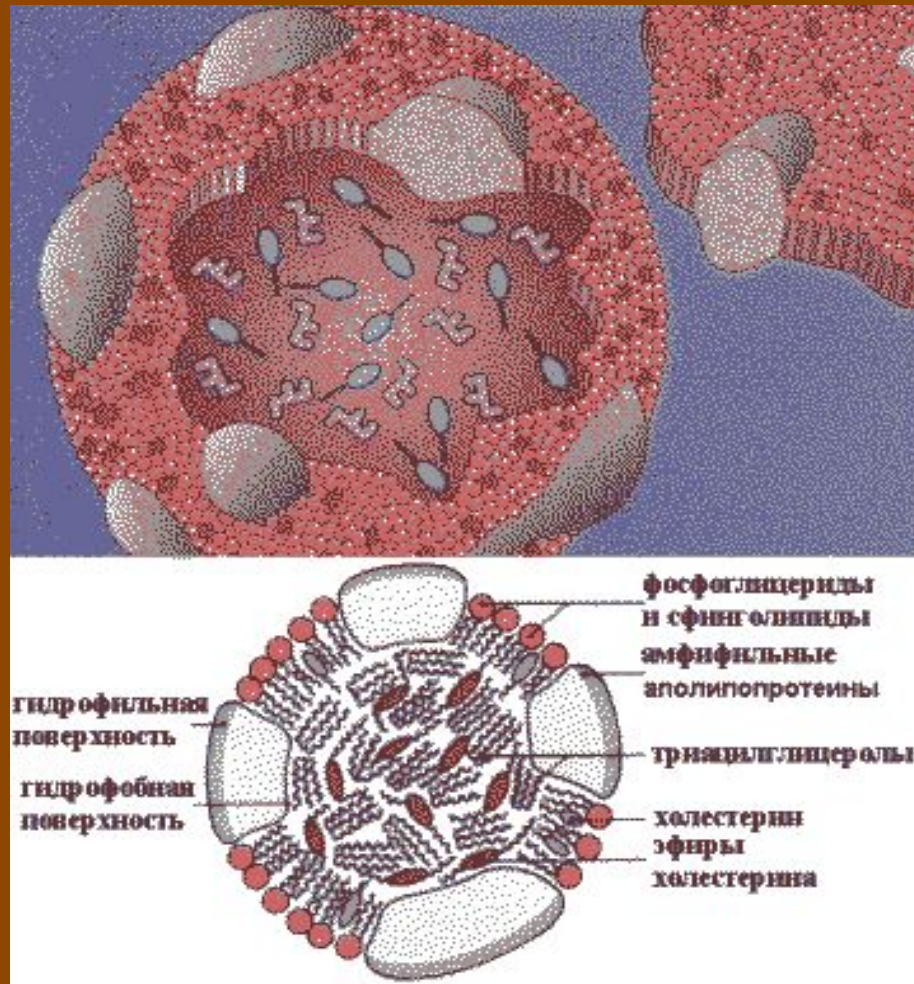
Потребность в жирах составляет 50—100 г. в сутки — в зависимости от характера питания и энергетических

Ресинтез триацилглицеринов из продуктов расщепления происходит в клетках слизистой кишечника:





**Транспорт ресинтезированного жира через лимфатическую систему и кровоток возможен только после включения его в состав липопротеинов.**



# Таким образом,

поступившие в печень липиды по жирнокислотному составу соответствуют экзогенным липидам. Секретируемые в кровотоки печенью ЛП-частицы имеют ЖК-состав, свойственный организму человека.

# Транзиторная ГЛП

- В норме в результате частичного гидролиза ХМ с экзогенными ТГЛ ферментом ЛП-липазой теряет около 96% своей массы. Из ХМ образуются остаточные компоненты, имеющие плотность типа ЛПОНП, ЛППП и имеющие короткий период жизни. Далее их элиминирует из сыворотки печень посредством апоЕ рецепторов. Однако, при некоторых формах ГЛП происходит накопление ЛППП и имеет место транзиторная ГЛП, которая длится более 2-х часов.

# Депонирование и мобилизация жиров

- Жиры, как и гликоген, являются формами депонирования энергетического материала. Причем жиры — наиболее долговременные и более эффективные источники энергии. При голодании запасы жира у человека истощаются за 5—7 недель, тогда как гликоген полностью расходуется примерно за сутки. Если поступление жира превышает потребности организма в энергии, то жир депонируется в адипоцитах. Если количество поступающих углеводов больше, чем надо для депонирования в виде гликогена, то часть глюкозы также превращается в жиры.

# Таким образом, жиры в жировой ткани накапливаются в результате трех процессов:

- поступают из хиломикронов, которые приносят экзогенные жиры из кишечника
- поступают из ЛОНП, которые транспортируют эндогенные жиры, синтезированные в печени из глюкозы
- образуются из глюкозы в самих клетках жировой ткани.

Инсулин стимулирует синтез ТАГ, потому что в его присутствии повышается проницаемость мембран клеток жировой ткани для глюкозы.



## Биосинтез холестерина .

Процесс происходит в цитозоле клетки. Молекула холестерина целиком "собирается" из ацетил—СоА



# Нарушения метаболизма ЛИПИДОВ

- Основная цель исследования липидного обмена – это выявление ГЛП как фактора риска ССЗ:

1. При ИБС, нарушениях мозгового кровообращения и кровотока в крупных артериях.
2. У лиц с отягощённой наследственностью (ИБС у родителей до 60 лет).
3. При наличии локальных липидных отложений (ксантомы, липидные стрии, липидная дуга роговицы).
4. В случаях липимической сыворотки.



- Значительное число случаев нарушений липидного метаболизма носит вторичный характер. Прежде, чем использовать гиполипидемические препараты, необходимо выяснить характер нарушения и основную терапию направлять на первопричину.



# Референтные значения липидов сыворотки крови.

- ОХС – от 3,5 до 6,5 ммоль/л,  
НО!
- Популяционные исследования показали, что риск ИБС увеличивается при
- ОХС > 5,2 ммоль/л – желаемый уровень.  
5,2 - 6,2 ммоль/л – погранично высокий  
> 6,2 ммоль /л - высокий

# Нормы остальных липидов

- ХС-ЛПНП  $< 3,36$  ммоль/л -желаемый  
(  $> 4,14$  ммоль- высокий уровень )
- ХС- ЛПВП  $> 1,0$  ммоль/л -желаемый  
(  $< 0,9$  ммоль- высокий уровень )
- ТГЛ  $< 2,0$  ммоль/л -желаемый  
(  $> 2,5$  ммоль- высокий уровень )



# Методы определения липидов

- Прямые и непрямые (экстракционные).

Так, в практике клинической биохимии уровень ЛП в плазме крови обычно оценивают по содержащемуся в них ХС. Содержание ТГЛ в отдельных классах ЛП, как правило, не исследуют поскольку оно подвержено более значительным колебаниям, чем уровень ХС. Соотношение ОХС плазмы и ХС основных классов ЛП можно выразить:

$$\text{ОХС} = \text{ХС-ЛПОНП} + \text{ХС-ЛПНП} + \text{ХСЛПВП}$$

# Сегодня ХС в плазме крови определяют ферментативными методами:

1. Сначала преципитация «мешающих» ЛП с помощью различных агентов (полиэтиленгликоль, декстракт-сульфат)
2. Количественное определение «интересующего» ХС-ЛП в надосадочной жидкости.
  - Ферментативный гидролиз эфиров холестерина при действии холестеролэстеразы с образованием св. ХС и св. ЖК
  - Окисление ХС кислородом, растворенным в реакционной среде, при действии холестеролоксидазы (с образованием  $H_2O_2$ ), которая далее окисляет хромогены.

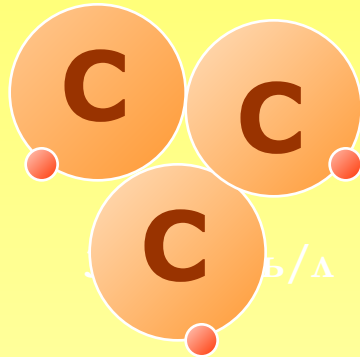
# Итак, особенности определения ЛП

Определение их на основании доказанного предположения, что существует прямая корреляция между ХС и ЛП, его содержащих.

Но!

ХС- ЛПНП

3,6 ммоль/л



апо В  
Крупные Х-ЛПНП

0,8 г/л

†

3,6 ммоль/л



Мелкие Х-ЛПНП

1,5 г/л

††

Апо В

Риск ССЗ

Поэтому, мы постепенно переходим к определению апо-белков, содержащихся в ЛП частицах, т.к. верно

1 ЛП частице = 1 апо-белок

# Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена (раннее)

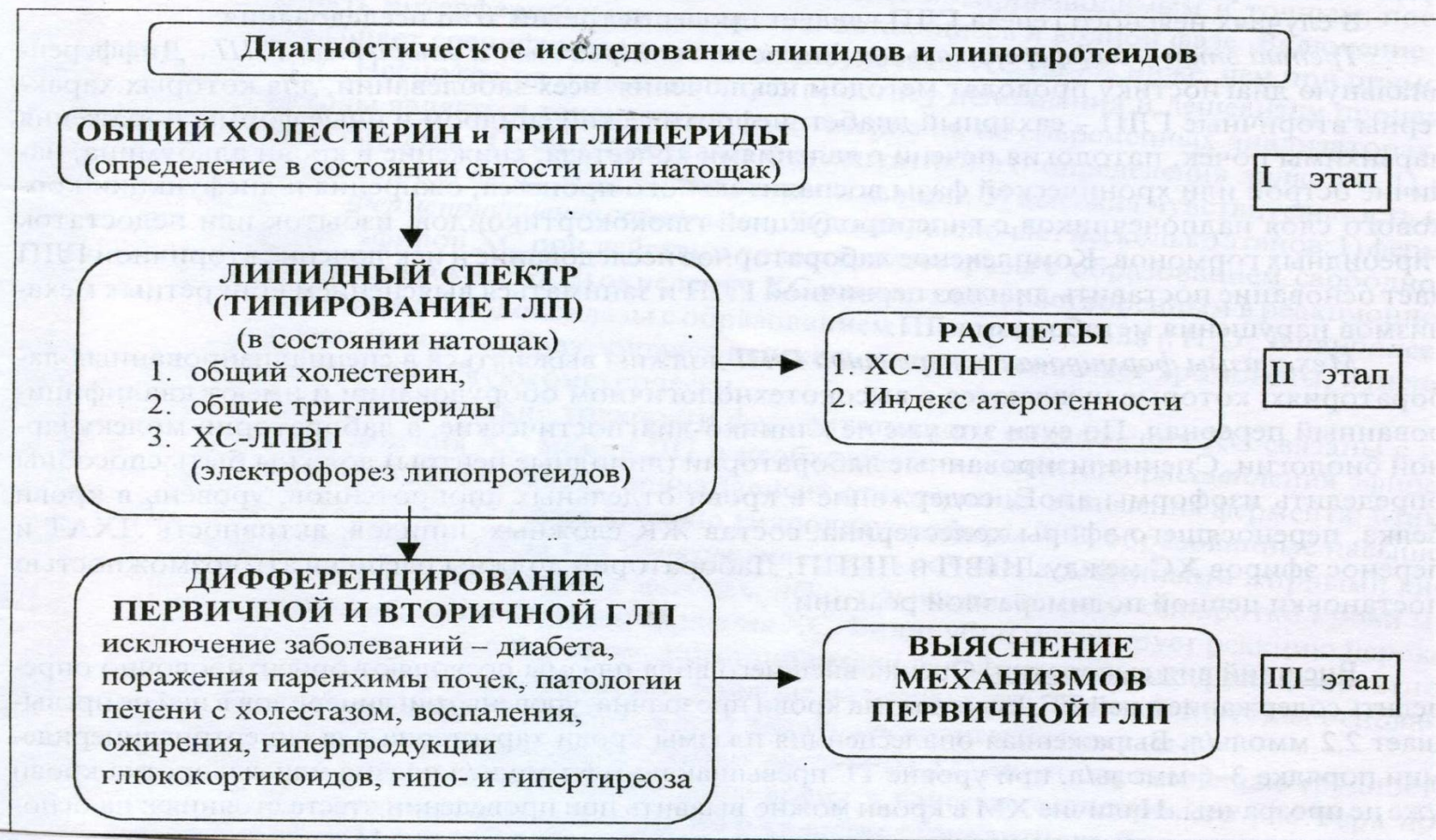
- $\beta$ -ЛП
- Липидограмма



# Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена (пример в литературе)

## Аналитическая стадия при лабораторном исследовании липидов

Алгоритм диагностики нарушений липидного обмена (патология системы липопротеидов) включает три последовательных этапа (рис. 13).



# Современный алгоритм:

- 1. ХС
- 2 Липидграмма
- 3 Электрофорез липидов

Дата печати: 16/10/2012

ОБЛАСТНОЙ КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
КДЛК

Ростов-на-Дону, Пушкинская, 127  
ЛАБОРАТОРИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ № 395083

Фамилия: Водолацкий

Имя: Петр Иванович

Код пациента : 0 132400

Дата рождения: 03/01/1928

Пол: М

Дата: 15/10/2012

Врач: Юрчук Н.В.

Отделение: КО Кабинеты

Диагноз: Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с

Исследуемый компонент	Результат	Реф.пределы	Ед.	Примечания
ЛИПИДОГРАММА:				
Холестерин ЛПОНП	0.56	0.05 - 1.01	ммоль/л	
Холестерин ЛПНП	1.24 Нз	2.65 - 3.90	ммоль/л	
Холестерин ЛПВП	1.80	1.42 - 10.00	ммоль/л	
Триглицериды	1.22	0.10 - 2.20	ммоль/л	
Общий холестерин	3.60	3.50 - 6.50	ммоль/л	
Коэффициент атерогенности	1.0	0.0 - 3.0		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Рекомендуется контроль показателей липидограммы.

В динамике от.....21.09.12.....значимых изменений липидограммы нет.

Вс - выше нормы

Нз - ниже нормы

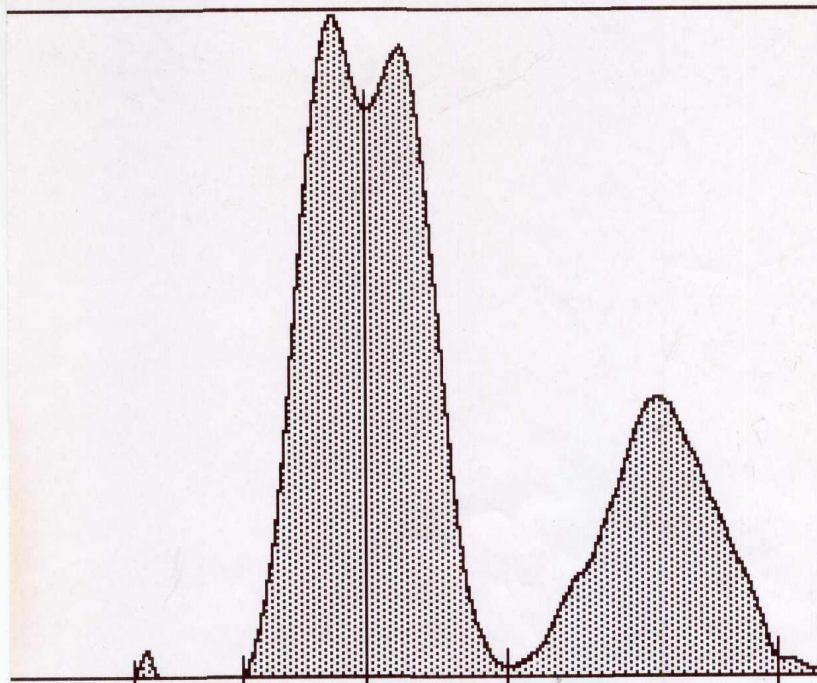
Примечание:

Подпись врача клинической лабораторной диагностики \_\_\_\_\_

AREA DIAGNOSTIK CENTER  
PUSHKINSKAJA 127., ROSTOV-NA-DONU.RUSSIA

Patient: 391759

Test: LIPO Gel 1 - 7      11/10/12



Fraction	Rel%
Chylo	0.3
Beta	36.6 --
P-Beta	34.8 ++
Alpha	28.3

Comments:

# ГЛП



- Развитие ГЛП может быть обусловлено генетическими аномалиями и факторами среды (первичные), а также такими заболеваниями как СД, патология печени, почек, гормональными нарушениями (вторичные)

По данным обследования моно – и дизиготных близнецов в России, изменчивость общего холестерина на 82% обусловлена генетическими факторами.

- В настоящее время изучено много наследственных аномалий обмена ЛП, но только для некоторых известны точные биохимические дефекты, позволяющие диагностировать заболевание.

# ГЛП тип III или семейная дисбеталипопротеинемия

- Другое название «семейная гиперхолестеринемия»
- Высокий уровень ОХС и ЛПНП
- Раннее развитие атеросклероза и ИБС
- Тип наследования аутосомно-доминантный

У гомозигот заболевание протекает тяжелее ( у 60% гомозигот ИБС развивается до 10 лет)

ОХС может быть выше 15,0 ммоль/л.

Причина: дефект ЛПНП-рецептора, вызывающий резкое снижение поглощения ЛПНП и соответственно возрастание их в крови.

## ■ Установлено 4 типа генетических мутаций дефектов ЛПНП-рецептора:

- 📧 полное отсутствие белка-рецептора
- 📧 нарушение транспорта белка-рецептора к поверхности клетки:
- 📧 дефект рецептора, препятствующий связыванию ЛПНП;
- 📧 дефект рецептора, препятствующий его интернализации после связывания с ЛПНП.
- 📧 В настоящее время выявлено более 150 мутаций этого белка.





- Несмотря на установление генетического дефекта, характеристики клинических проявлений и нарушений липидного обмена, критерии семейной гиперхолестеринемии окончательно не определены. К сожалению, определение активности ЛПНП-рецептора для диагностики этой ГЛП не нашло широкого применения. Полагают, что ДНК-анализ для диаг. ГЛП III нецелесообразен вследствие большого количества мутации.
- Увеличение ОХС-нечеткий диагностический критерий ГЛП III, т.к. есть пациенты со сниженной актив. апоВ-рецептора и нормальным уровнем ОХС.

# Гипр ТГЛ -риск развития ИБС?

- Данные о взаимосвязи ГТГЛ и ИБС противоречивы, хотя эпидемиологическими иссл-ми на многих популяциях показана независимость ТГЛ как фактора риска ИБС
- Более определено значение ГТГЛ в формировании патологии периферических и церебральных сосудов. , что при низком уровне ОХС и частоты возникновения ИМ, ГТГЛ – фактор риска патологии периферических артерий

# Расчет риска ССЗ с учетом липидного профиля

## ■ Общий ХС (ммоль/л)

- <5.2 Желательный
- 5.2-6.2 Погранично высокий
- >6.2 Высокий

## ■ ХС ЛНП (ммоль/л)

- <2.6 Оптимальный
- 2.6-3.4 Близкий к оптим.
- 3.4-4.1 Погранично высокий
- 4.1-4.9 Высокий

## ХС ЛВП (ммоль/л)

- <1.0 Низкий
- >1.55 Высокий

# Липидограмма II уровня

- Апо А
- Апо В
- Соотношение АпоВ/АпоА