

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»**

ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

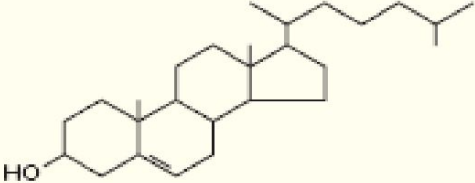
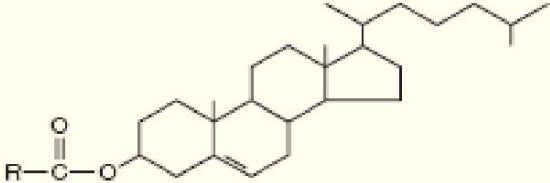
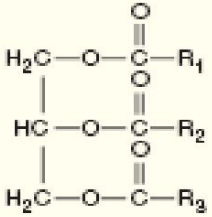
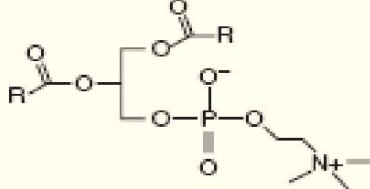
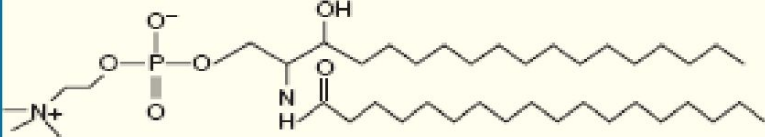
Кафедра медицинской биохимии
и иммунопатологии
д.б.н., профессор
Метельская В.А.

ТЕМА: «Лipopротейны плазмы крови»

ПЛАН СОДЕРЖАНИЯ ТЕМЫ:

- 1. Структура, функции и метаболизм липидов**
- 2. Этиология и патогенез заболеваний, вызванных нарушениями строения, функций и метаболизма липидов**
- 3. Биохимические и патофизиологические аспекты атеросклероза**

Основные липиды в составе липопротеинов

Холестерин	
	
Эфир холестерина	
	
Триглицерид	Фосфатидилхолин
	
Сфингомиелин	
	

Зачем нам липопротеины?

- Липопротеины осуществляют транспорт нерастворимых в воде (гидрофобных) липидов в водных средах организма (плазма крови, тканевая жидкость и др.)
- Основные липиды липопротеинов – триглицериды, холестерин и его эфиры, фосфолипиды
- Триглицериды - источник энергии в тканях, ее резерв в жировой ткани
- Холестерин – структурный компонент мембран клеток, предшественник синтеза желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D
- Фосфолипиды выполняют структурную функцию, участвуют в процессах взаимопревращения липопротеинов различных классов

Биологическая роль липидов/липопротеинов

- 1. Структурная:** структурный и функциональный компонент клеточных мембран
- 2. Энергетическая:** при метаболизме 1 г жира до CO_2 и H_2O выделяется 9 ккал (38,9 кДЖ)
- 3. Резервная** (запас энергии в виде триглицеридов)
- 4. Защита и структурная поддержка** внутренних органов
- 5. Терморегулирующая** (изоляция от потери тепла)
- 6. Метаболическая:** источник/предшественники синтеза стероидных гормонов; жирорастворимых **ВИТАМИНОВ**

Структура липопротеина

Все липопротеины построены по одному принципу:

Аполипопротеин

Аполипопротеин

ПОЛЯРНАЯ
ОБОЛОЧКА

НЕПОЛЯРНОЕ
ЛИПИДНОЕ
ЯДРО

Фосфолипиды

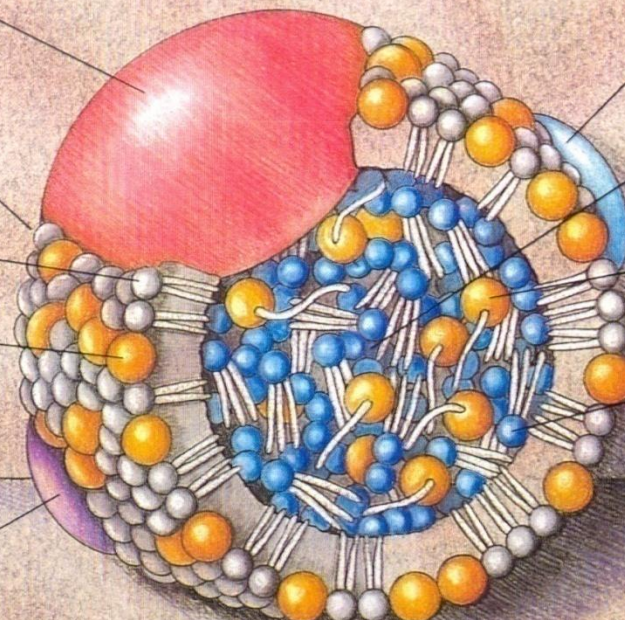
Эфир
холестерина

Свободный
холестерин

Cholesterol

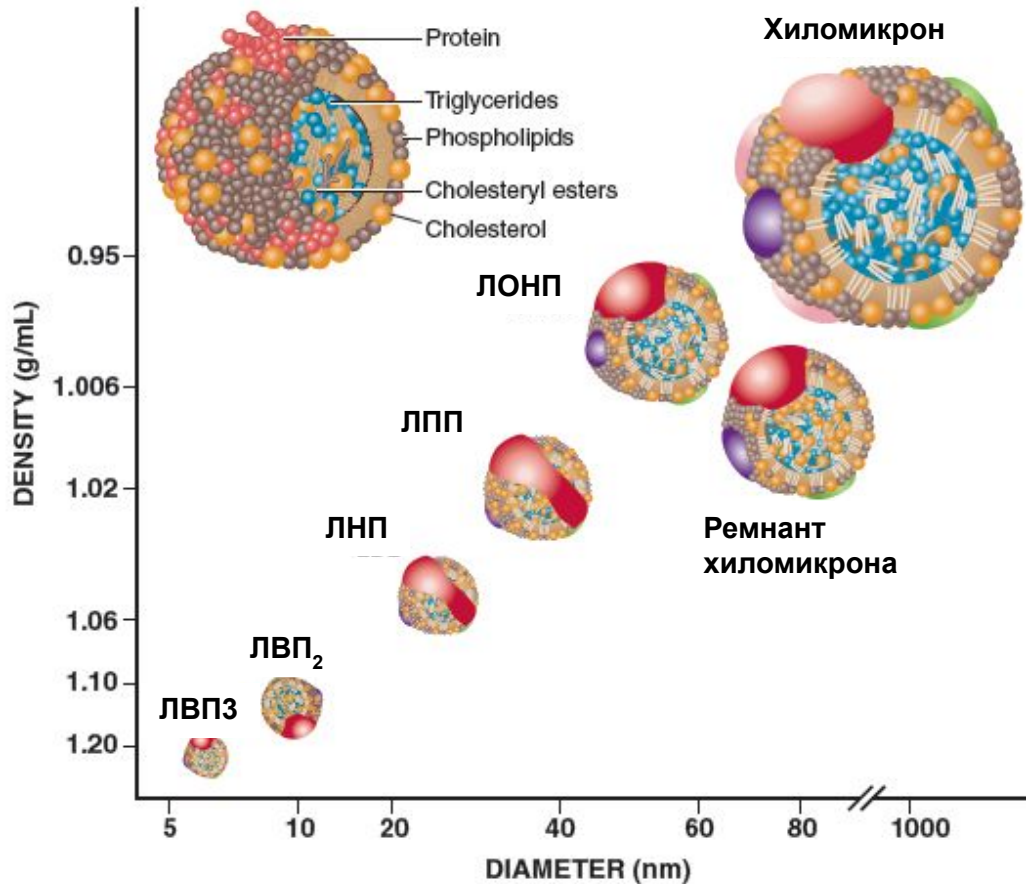
Триглицериды

Аполипопротеин



В центре частицы расположено гидрофобное неполярное ядро, содержащее ТГ и эфиры ХС; ядро окружено гидрофильной полярной оболочкой, состоящей из свободного ХС, ФЛ и белков – аполипротеинов (апо). Гидрофильные участки компонентов полярной оболочки ориентированы в водную фазу, а гидрофобные – в сторону ядра, за счет чего и обеспечивается целостность и стабильность липопротеиновой частицы

Классификация липопротеинов



Липопротеины различаются по происхождению:

- экзогенные (поступающие с пищей);

- эндогенные (образующиеся в организме, в основном, в печени).

Липопротеины различаются по гидратированной плотности:

(самые легкие – хиломикроны, затем более плотные ЛОНП, ЛНП, ЛПП и ЛВП), что отражено в их названии: липопротеины очень низкой, низкой, промежуточной и высокой плотности, соответственно

Липопротеины различаются по размеру (диаметру) частиц:

самые крупные – хиломикроны, затем по мере снижения размера: ЛОНП, ЛНП, ЛПП, ЛВП

Состав липопротеинов плазмы крови

Липопротеин	Происхождение	Плотность (г/мл)	Размер (нм)	Белок (%)	[ХС в плазме] (моль/л)*	[ТГ в плазме натошак] (ммоль/л)†	Основные апо	Другие апо
Хиломикроны‡	Кишечник	<0.95	100-1000	1-2	0.0	0	B48	AI, C
Ремнанты хиломикронив‡	Метаболизм хиломикронов	0.95-1.006	30-80	3-5	0.0	0.0	B48, E	AI, AIV, C
ЛОНП	Печень	<1.006	40-50	10	0.1-0.4	0.2-1.2	B100	AI, C
ЛПП	ЛОНП	1.006-1.019	25-30	18	0.1-0.3	0.1-0.3	B100, E	
ЛНП	ЛПП	1.019-1.063	20-25	25	1.5-3.5	0.2-0.4	B100	
ЛВП	Печень, кишечник	1.063-1.210	6-10	40-55	0.9-1.6	0.1-0.2	AI, AII	AIV
Лп(а)	Печень	1.051-1.082	25	30-50			B100, (а)	

*Для расчета в мг/дл умножить на 38.67.

†Для расчета в мг/дл умножить на 88.5.

‡В состоянии натошак сыворотка (или плазма) не должна содержать хиломикроны и их ремнанты

Аполипопротеины

Название	Преобладающий липопротеин	Мол. масса (кДа)	Концентрация в плазме крови (мг/дл)	Роль	Заболевание
Апо (а)	Лп(а)	250-800	0.2-200	Неизвестна	Повышенное содержание Лп(а)
Апо AI	ЛВП	28.3	90-160	Активация АХАТ, Структурная	Дефицит ЛВП
Апо AII	ЛВП	17	25-45	Структурная	
Апо AIV	ЛВП	45	10-20	Структурная, абсорбция	
Апо AV	ЛОНП, ЛВП			Метаболизм ЛБТ	Гипертриглицеридемия
Апо B100	ЛНП, ЛОНП	512	50-150	Структурная, связывание ЛНП-R	Гипобеталипопротеинемия
Апо B48	Хиломикроны	241	0-100	Структурная	
Апо CI	Хиломикроны	6.63	5-6	Метаболизм ЛБТ	
Апо CII	Хиломикроны, ЛОНП	8.84	3-5	Активация ЛПЛ	Гиперхиломикронемия
Апо CIII	Хиломикроны, ЛОНП	8.76	10-14	Ингибирование ЛПЛ	Гипертриглицеридемия
Апо D	ЛВП	33	4-7	ЛХАТ	
Апо E	Ремнанты хиломикронов, ЛПП	34	2-8	ЛНП-R, связывание апо E-рецептора	ГЛП III типа
Апо H	Хиломикроны, ЛОНП, ЛНП, ЛВП	38-50	1.4-1.6	Бета ₂ -гликопротеин Агрегация тромбоцитов	Кардиолипин-связывающий эффект
Апо J	ЛВП	70	10	Система комплемента	
Апо L1-6	ЛВП	43.9	—	Неизвестна	
Апо M	ЛВП	25	1 мкМ	Неизвестна	



Аполипопротеины (апо) – важнейший структурный и

функциональный компонент липопротеинов; они

регулируют активное привлечение в

Аполипопротеины группы А



метаболизма

Пояснение препода

ацилтрансферазы

печеночной лип

обеспечивают

Пояснение препода

клеточной повер

компонентов в ча

Пояснение препода

Классификац

бета терминологии

Пояснение препода



Способность изоформ апо Е связываться с ЛНП-рецептором различна: у апо Е2 она ниже, чем у наиболее распространенного («дикого») варианта апо Е3, тогда как у изоформы апо Е4 эта способность (сродство к рецептору) выше. Из-за неэффективного связывания с рецептором удаление ремнантных частиц, содержащих Е2, протекает медленно, что индуцирует синтез ЛНП-рецепторов и, в итоге, снижение уровня ХС ЛНП. Напротив, удаление из кровотока липопротеинов, несущих апо Е4, происходит быстрее, чем содержащих Е3 и Е2, следовательно синтез ЛНП-рецепторов замедляется и уровень ХС в сыворотке крови (в основном, ХС ЛНП) возрастает. Иными словами, носительство аллеля ε 4 сопряжено с повышенным уровнем ХС в крови и риском ИБС, тогда как у носителей аллеля ε2-гетерозигот риск развития атеросклероза минимален. В то же время при гомозиготном носительстве аллеля ε2 развивается атерогенная ГЛП III типа.



Транспорт гидрофобных липидов в водных средах организма (плазма крови) в составе липопротеинов носит направленный характер. Направленность транспорта и его эффективность регулируется аполипопротеинами, или апобелками, входящими в состав липопротеинов, ферментами, белками-переносчиками липидов, специфическими рецепторами и транспортерами.

Апо В-содержащие липопротеины низких плотностей осуществляют **прямой транспорт** липидов из мест их всасывания и/или синтеза к клеткам внепеченочных тканей

Апо АI-содержащие липопротеины высокой плотности осуществляют **обратный транспорт** холестерина из внепеченочных тканей в печень, где он превращается в желчные кислоты и в составе желчи выводится из организма.

Атерогенный баланс – это соотношение между активностью прямого и обратного транспорта ХС; его оценивают по величине отношения апо В/апо АI, которое свидетельствует о физиологическом обеспечении клеток липидами, а сдвиг в сторону преобладания прямого транспорта способствует накоплению ХС и развитию атеросклероза.

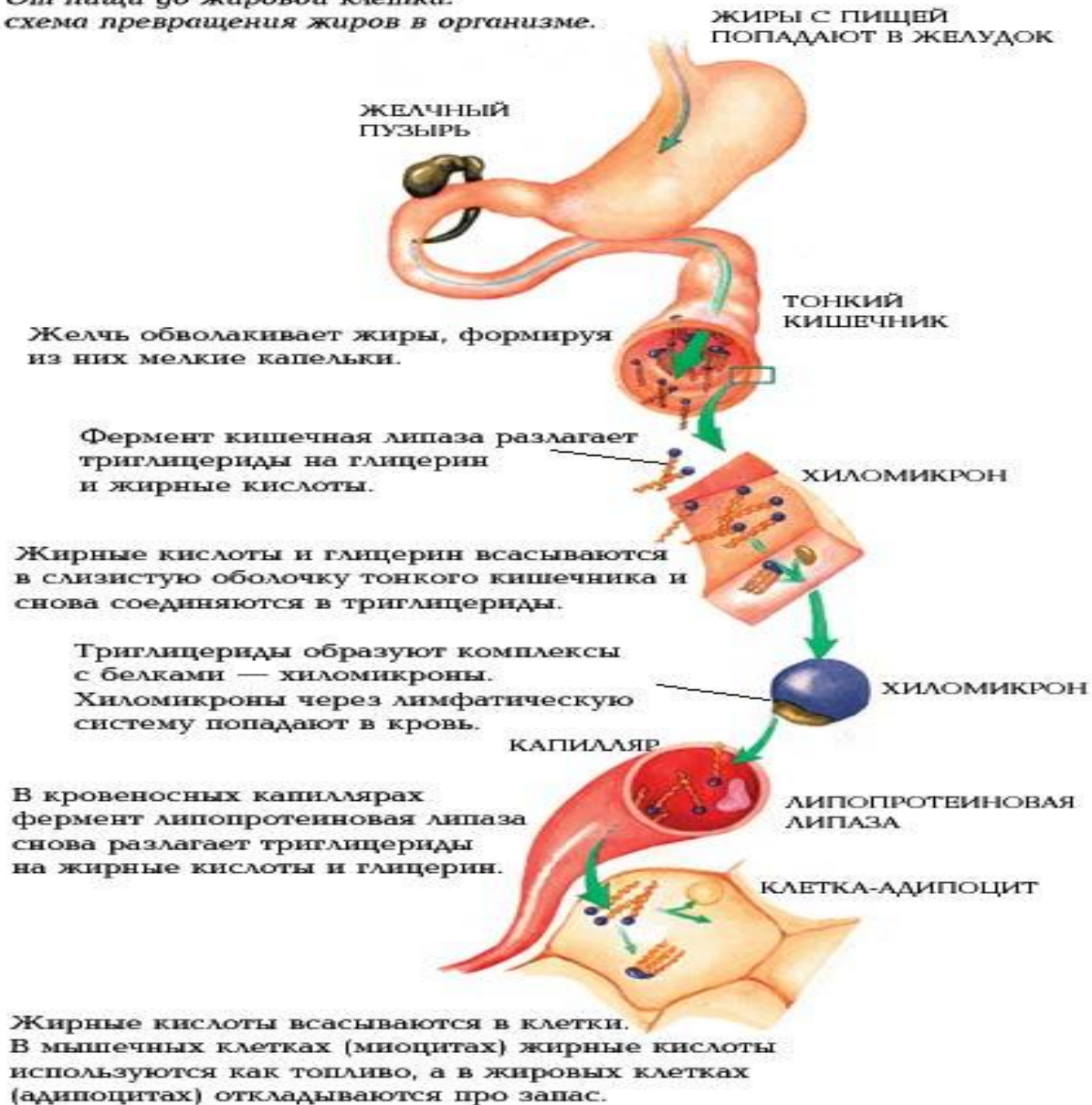
Показатель отражает соотношение между потенциально атерогенными апо В-содержащими ЛОНП, ЛПП, ЛНП, с одной стороны, и антиатерогенными апо АI-содержащими ЛВП, с другой, и позволяет идентифицировать лиц с «остаточным» («скрытым») сердечно-сосудистым риском. Это лица: с «обманчиво» нормальным уровнем ХС ЛНП, но с высоким содержанием апо В; с повышенным уровнем ТГ (> 2.0 ммоль/л) и низким ХС ЛВП ($< 1,0$ ммоль/л); с наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом; больные сахарным диабетом 2 типа или с метаболическим синдромом.

Величина апо В/AI оказалась наиболее информативным универсальным показателем относительного риска развития инфаркта миокарда в различных регионах мира у лиц разного пола и возраста.

Поскольку уровень апо В отражает концентрацию частиц ЛНП и всех других липопротеинов низкой плотности, он может служить мерой эффективности липид-снижающей терапии.

Экзогенное поступление липидов – всасывание в кишечнике после приема пищи

От пищи до жировой клетки:
схема превращения жиров в организме.



Эндогенный биосинтез холестерина

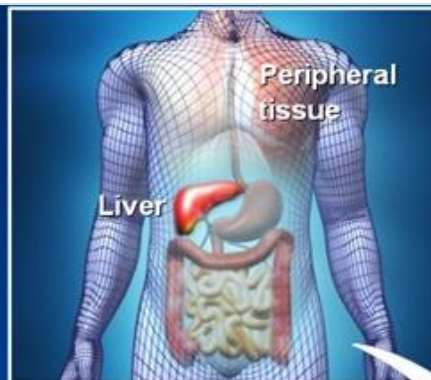


В нормальных физиологических условиях в организме поддерживается баланс холестерина:

- около 300 мг ХС в сутки поступает с пищей (экзогенный транспорт)
- 800-900 мг в сутки составляет эндогенный синтез ХС в печени и внепеченочных тканях
- около 1200 мг ХС в сутки выводится из организма с желчью

Два источника образования холестерина

Эндогенная продукция ХС



Экзогенное поступление ХС



Экзогенный ХС

Желчь – 75%
Пища – 25%

Эндогенный ХС:

Периферические
ткани – 90%
Печень – 10%

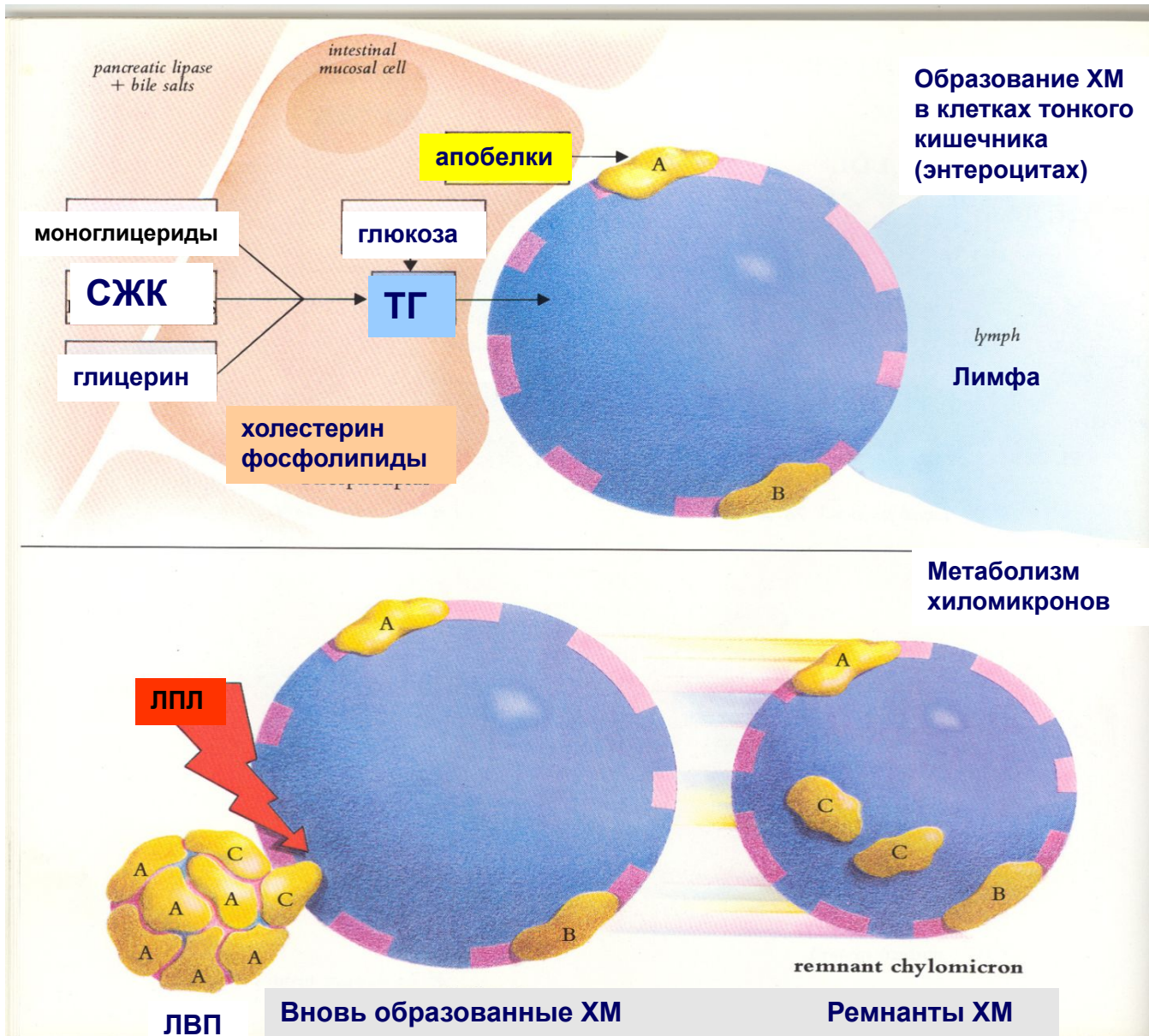
3/4

1/4



1. Dietschy JM. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(suppl): 1581S–1589S.
2. Turley SD, Dietschy JM. *Prev Cardiol.* 2003;6:29–33.
3. Homan R et al. *Curr Pharm Design.* 1997;3:29–44.

Образование и метаболизм хиломикронов (ХМ)



- ХМ (экзогенные липопротеины) образуются в энтероцитах
- ХМ - основная транспортная форма экзогенных (поступающих с пищей) ТГ в ткани
- ХМ секретируются в лимфу, затем в кровотоки, где происходит гидролиз ТГ, а образующиеся ремнанты ХМ удаляются из кровотока, связываясь с рецепторами печени с помощью апо В-48

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛОНП)



Метаболизм липопротеинов очень низкой плотности

Печень использует экзогенные липиды, доставленные ремнантами ХМ, для различных метаболических целей, в том числе для образования ЛОНП.

В ЛОНП эндогенные липиды соединяются с одной молекулой апо В-100 и другими более мелкими аполипопротеинами (С, Е). В кровотоке ЛОНП гидролизуются с участием липопротеинлипазы (как и хиломикроны); образуются ЛПП, содержащие апо В-100, апо Е, которые с участием печеночной липазы, продолжающей гидролиз ТГ, превращаются в ЛНП.

Метаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛНП)

Липопротеины низкой плотности - основная функция – транспорт холестерина (в основном, в виде эфиров) в ткани. Основной и единственный аполипопротеин – апо В-100 (1 молекула на частицу ЛНП), который и опосредует связывание частиц ЛНП с рецептором.

Связавшись с рецептором, ЛНП путем эндоцитоза захватываются клеткой, попадают в лизосомы, где происходит деградация липопротеиновых частиц, свободный ХС попадает в цитозоль и синтез ХС внутри клетки снижается. Рецептор при этом не разрушается, а вновь экспрессируется на поверхности клетки.

ЛНП образуются в процессе катаболизма ЛОНП в плазме крови. Основная функция – транспорт холестерина (в основном, в виде эфиров) в ткани. Основной аполипопротеин – апо В-100

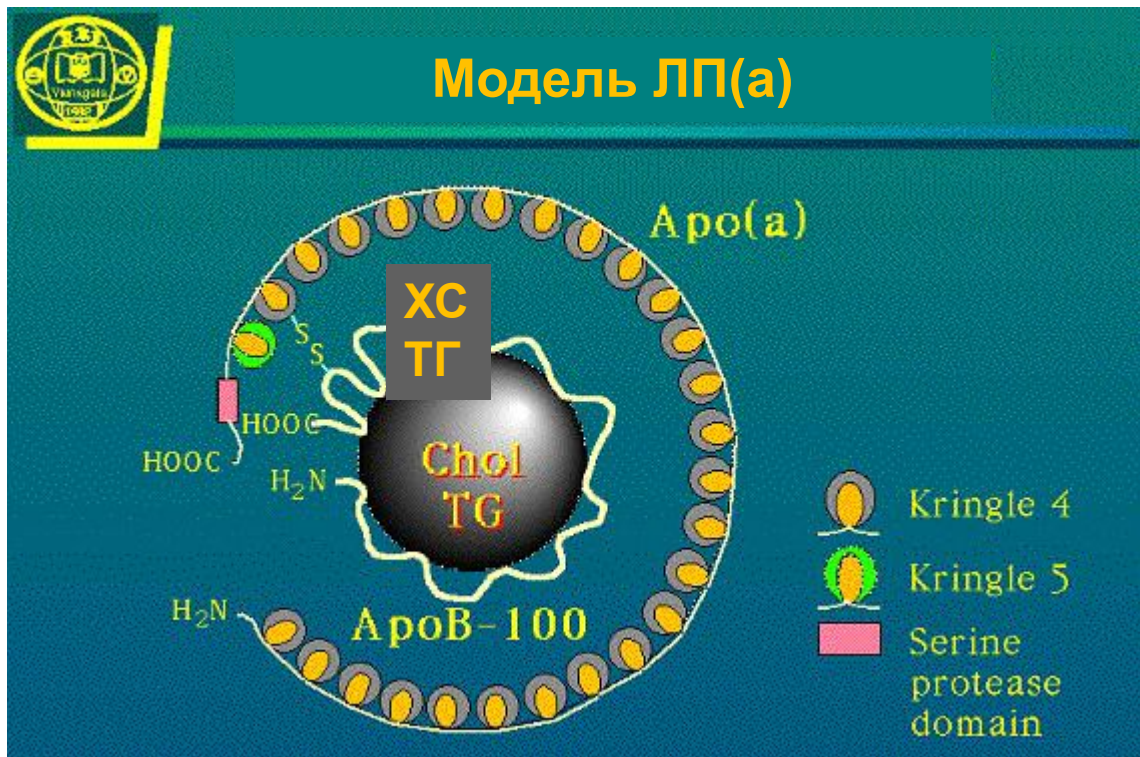
Пояснения преподавателя

Метаболизм ЛНП: роль рецепторов в регуляции уровня холестерина плазмы крови

✕
Экспрессия рецепторов ЛНП на гепатоцитах регулируется недавно обнаруженным ферментом PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9: субтилизин/кексин тип 9-подобная пропротеинконвертаза) – протеаза, секретируемая печенью и опосредующая деградацию ЛНП-рецепторов. При снижении уровня внутриклеточного холестерина одновременно усиливается и экспрессия ЛНП-рецепторов, и PCSK9.

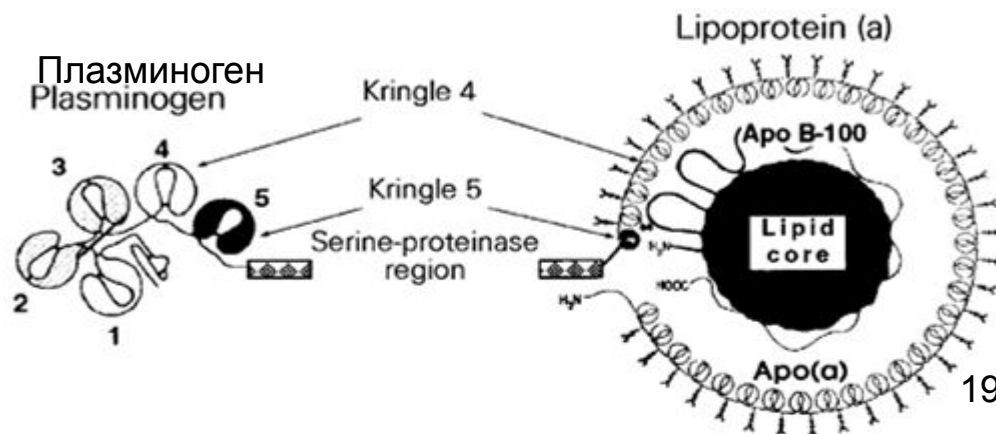
Обнаружены мутации, сопряженные с низкой активностью PCSK9 и, соответственно, с низким уровнем ХС ЛНП и с высокой активностью PCSK9 и гиперхолестеринемией. Подавление активности PCSK9 (с помощью моноклональных антител) представляет собой потенциально новый механизм снижения ХС ЛНП на 70% и ЛП(а) на 30%.

Специфическая форма ЛНП – «липопротеин а-малое», или ЛП(а)

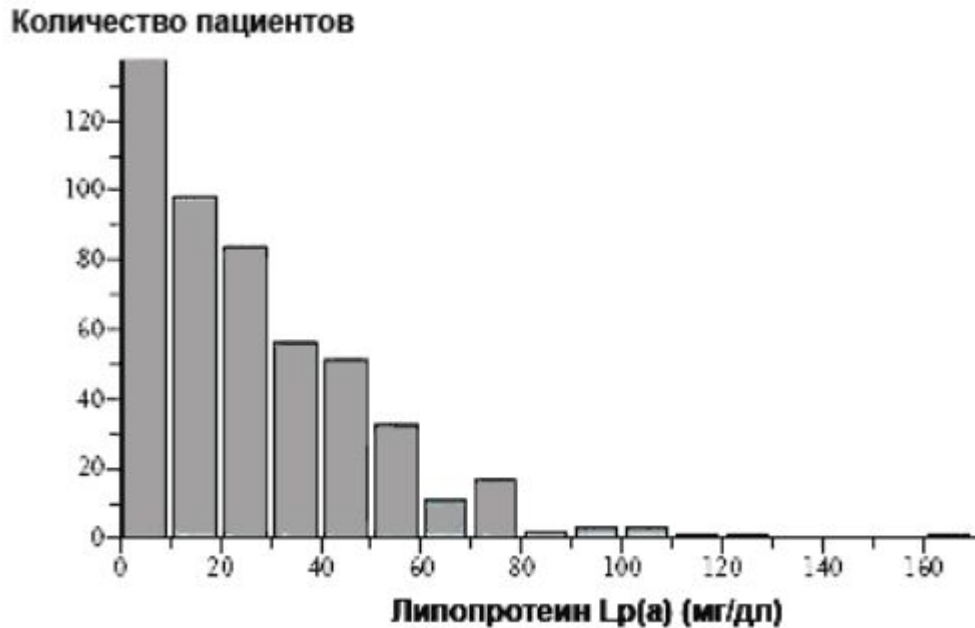


- Установлено, что повышенный уровень ЛП (а) – фактор риска ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических сосудов
- Физиологическая роль: не ясна
- Патологическая роль: проатерогенный эффект - за счет ЛНП и антифибринолитический - за счет протромботических свойств апо(а)

Апо(а) конкурирует с плазминогеном (который, превращается в плазмин, расщепляющий фибрин) за места связывания на фибрине и на эндотелиальных клетках и, тем самым, тормозит фибринолиз



Популяционное распределение ЛП(а)



Уровень ЛП(а) в крови определяется генетически – длиной гена, кодирующего апо(а)

Уровень ЛП(а) в плазме обратно пропорционален размеру белка апо(а): чем меньше размер апо(а), т.е. чем меньше в нем доменов «крингла 4», тем выше уровень ЛП(а) в плазме и наоборот

Кому определять уровень Лп(а) в плазме крови?

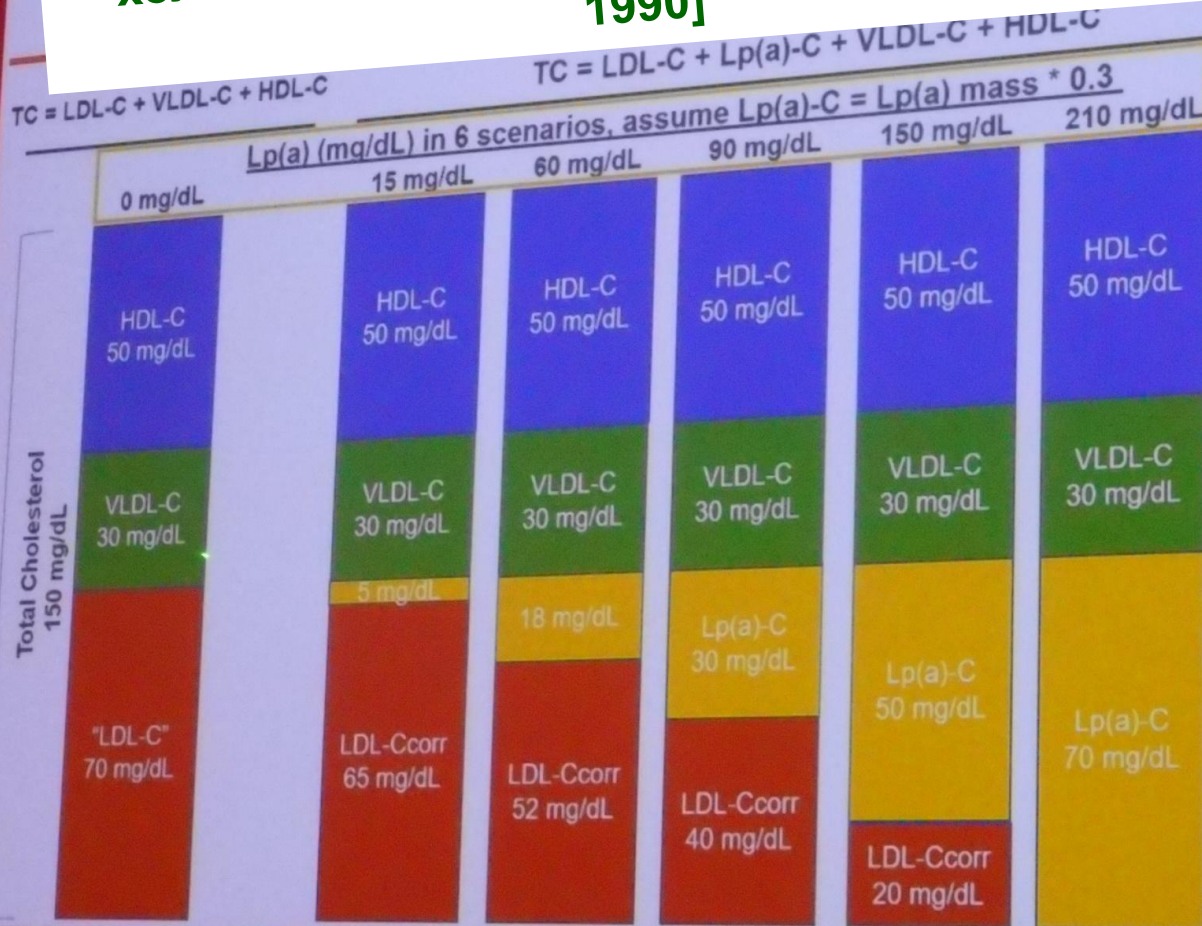
- Больным с преждевременным развитием ССЗ
- Пациентам с семейной гиперхолестеринемией
- Пациентам с положительным семейным анамнезом по ССЗ или ↑ Лп(а)
- Высокий уровень ХС ЛНП (апо В), несмотря на прием статинов
- Лицам, у которых 10-летний риск фатальной/нефатальной ИБС $\geq 10\%$
- Диапазон концентраций ЛП(а) у разных лиц колеблется от 0,1 до 200 мг/дл

Низкий риск: 14-30 мг/дл

Высокий: 31-50 мг/дл

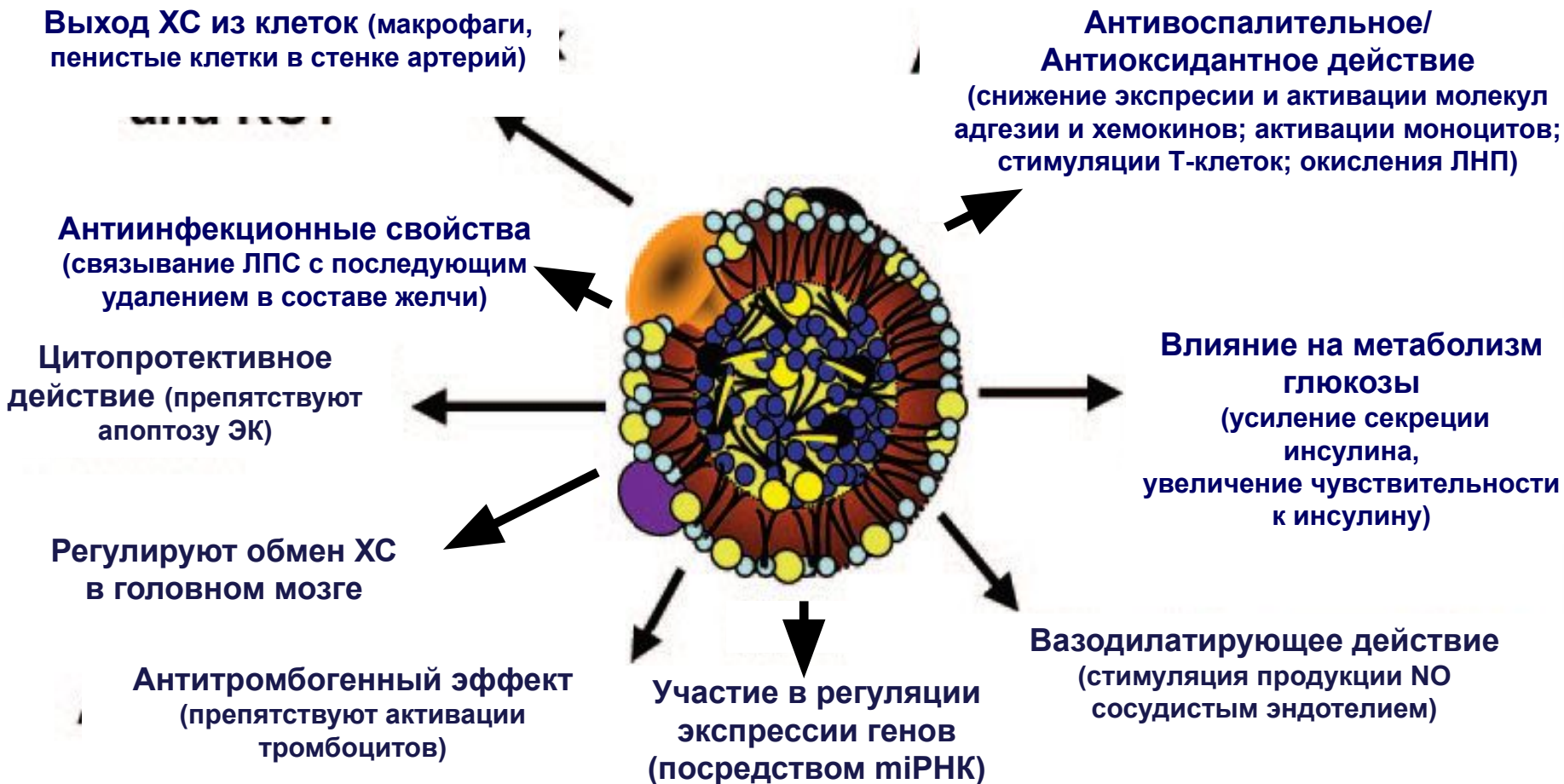
Очень высокий: >50 мг/дл

При высоком уровне Лп(а) необходима коррекция расчета уровня ХС ЛНП с учетом холестерина, входящего в Лп(а) [Dahlen GH, 1990]

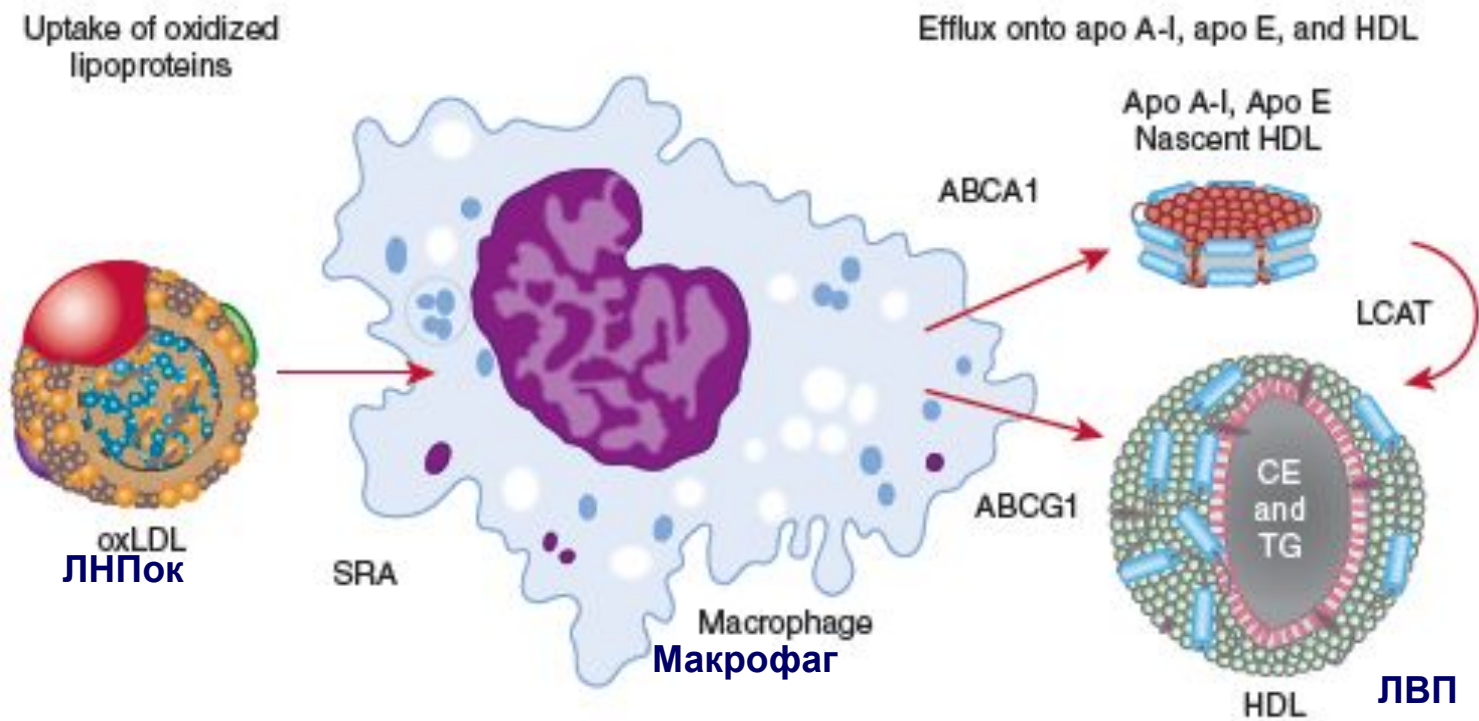


$ХС\ ЛНП_{корр} = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2 - 0,3 \times ЛП(а)/38,7\ (ммоль/л)$

Кардиопротективные (антиатерогенные) функции ЛВП



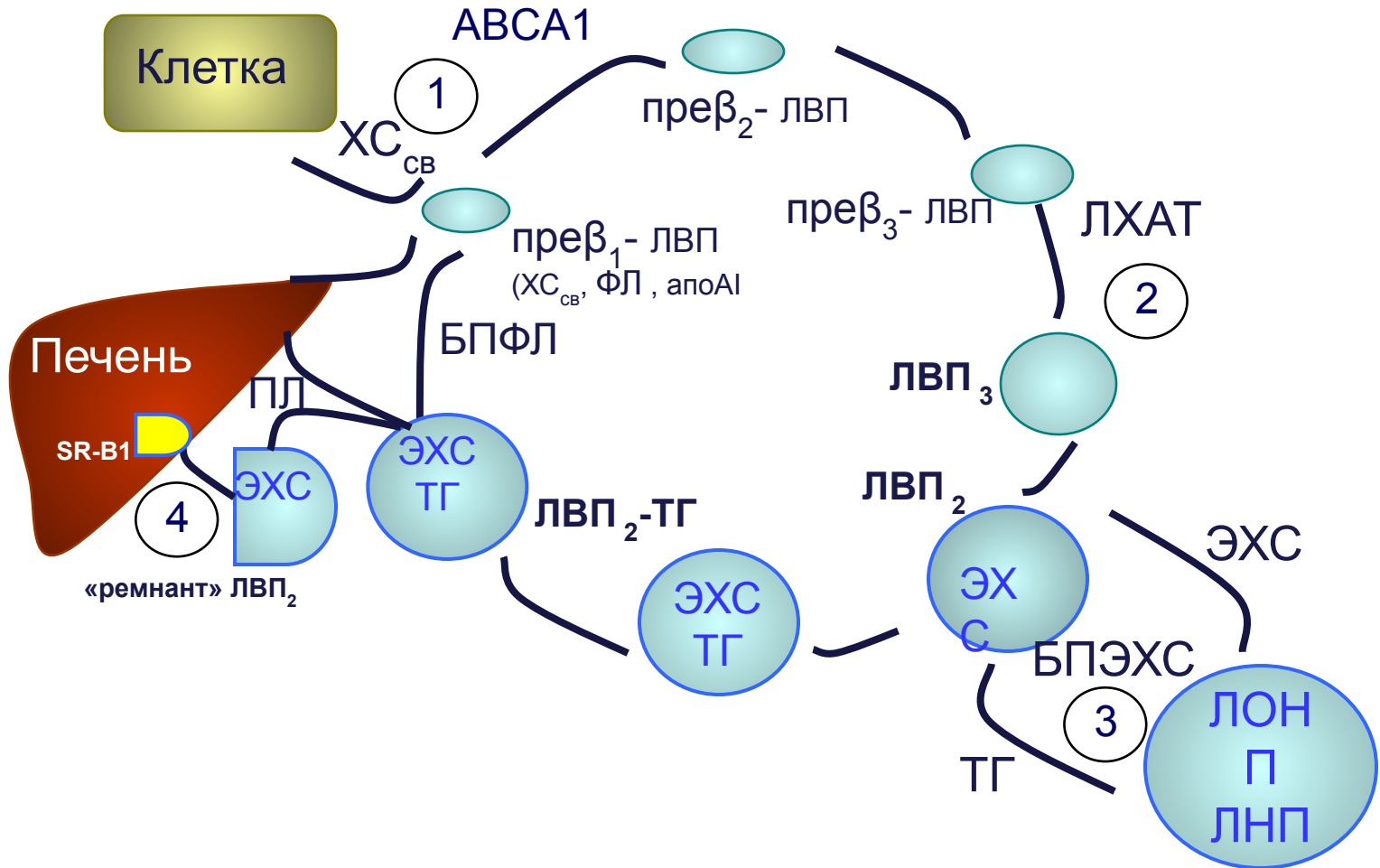
Обратный транспорт холестерина – захват из клеток внепеченочных тканей (макрофага) и доставку в печень – осуществляют ЛВП



ЛВП образуются в клетках печени в виде дисковидных (насцентных) липопротеинов

СХЕМА ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА

Обратный транспорт холестерина - захват из периферических клеток и доставку в печень – осуществляют ЛВП



ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХС

1. Выход свободного ХС из внепеченочных клеток:

- быстрый энергозависимый выход ХС и ФЛ, опосредуемый свободными апобелками (AI, E) или обедненными липидами частицами (пре β_1 -ЛВП, γ -ЛВП).
Ключевую роль в этом процессе играет АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCA1)
- медленная пассивная диффузия ХС из клеточной мембраны на акцепторы (α -ЛВП)

2. Эстерификация ХС при участии лецитин:холестерин ацилтрансферазы (ЛХАТ):

- перенос жирной кислоты из молекулы фосфолипида на молекулу холестерина с образованием эфира ХС

3. Перенос эфиров ХС из ЛВП к апо В-содержащим липопротеинам в обмен на ТГ при участии белка-переносчика эфиров ХС (БПЭХС):

- БПЭХС (СЕТР) проникает в ЛВП обеспечивает обмен между эфирами ХС, транспортируемыми в составе ЛВП, и ТГ, транспортируемыми в составе ЛОНП и ЛНП

4. Захват эфиров холестерина печенью:

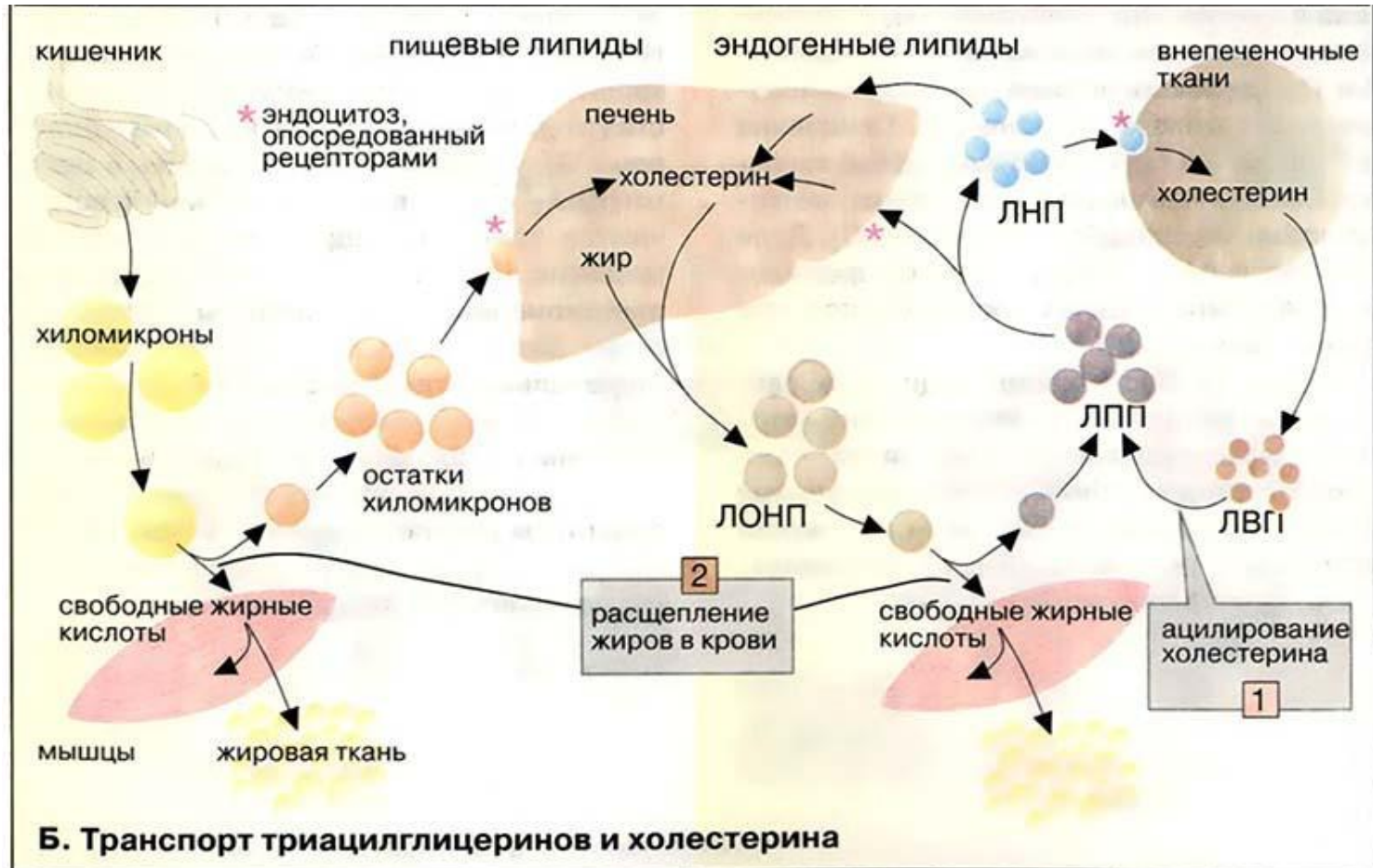
- селективный транспорт эфиров ХС в печень, опосредуемый скэвенджер-рецептором SR-B1 или захват ЛВП печенью через апо E-рецепторы



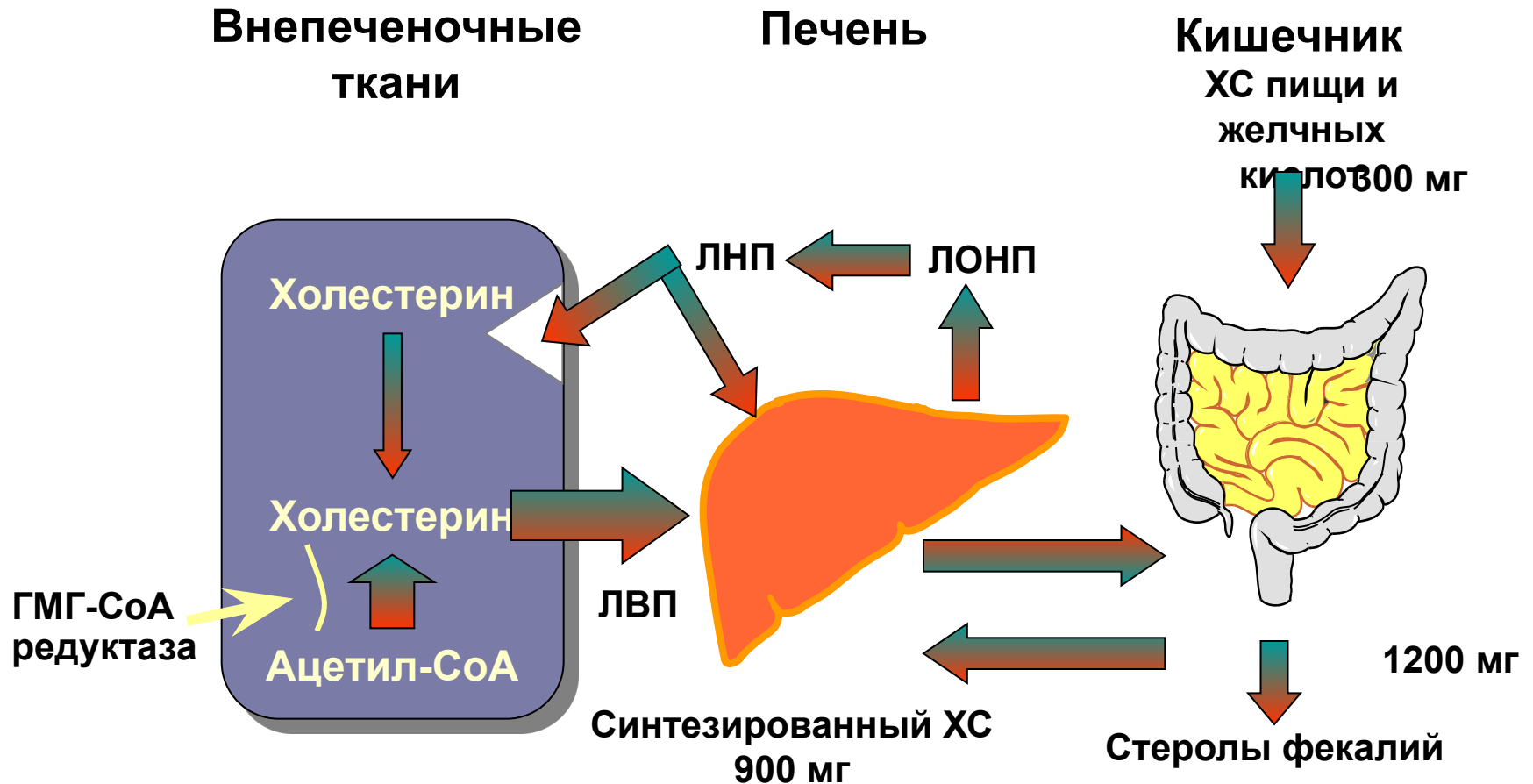
Гетерогенность липопротеинов высокой плотности

ЛВП плазмы крови человека гетерогенны по форме (сферические и дисковидные), гидратированной плотности (подклассы ЛВП₂ и ЛВП₃), размеру частиц (диаметр частиц колеблется от 7.2 до 10.6 нм), подвижности при электрофорезе ЛВП в агарозе (β -, пре- β - и α -) и апобелковому составу - основные белки апо AI и AII, составляющие, соответственно, 70% и 20% общего белка ЛВП. Сферические частицы ЛВП состоят из двух субпопуляций: содержащих только апо AI (частицы ЛПАI) и содержащих AI и AII (ЛП AI и AII). Частицы ЛП AI:AII в основном входят в состав подкласса ЛВП₃, тогда как ЛП AI входят в состав обоих подклассов: и ЛВП₂, и ЛВП₃. Обе субпопуляции (ЛП AI и ЛП AI:AII) участвуют в обеспечении акцепции ХС из периферических клеток и его транспорта.

Транспорт липидов в составе липопротеинов плазмы крови



Баланс холестерина в организме



Эндогенный синтез ХС в печени и внепеченочных тканях составляет около 900 мг/сутки; около 300 мг/сутки поступает с пищей из кишечника. В нормальных физиологических условиях примерно столько же ХС (около 1200 мг/сутки) выводится из организма ²⁹



- **Уровень холестерина в плазме (сыворотке) крови определяется активностью процессов его биосинтеза в печени и абсорбции в кишечнике. Регуляция биосинтеза холестерина, его поступления в клетки и выведения из организма контролируется рядом механизмов, функционирующих по принципу «обратной связи», с участием ферментов, АТФ-зависимых транспортеров, специфических белков-переносчиков.**
- **Уровень триглицеридов в плазме (сыворотке) крови определяется активностью процессов их всасывания в кишечнике, ресинтеза в печени, поступления в кровоток в составе экзогенных и эндогенных липопротеинов и их расщепления с участием липолитических ферментов и образования глицерина и жирных кислот.**
- **При нарушении процессов синтеза, абсорбции и транспорта липидов в составе липопротеинов развивается дислипидемия/дислипидопропротеинемия.**

ТЕМА: «Лipopротейны плазмы крови»

ПЛАН СОДЕРЖАНИЯ ТЕМЫ:

1. Структура, функции и метаболизм липидов
- 2. Этиология и патогенез заболеваний, вызванных нарушениями строения, функций и метаболизма липидов**
3. Биохимические и патофизиологические аспекты атеросклероза

Связь между уровнем ХС ЛНП и ХС ЛВП и 10-летним риском развития ИБС



В эпидемиологических и клинических исследованиях установлена связь между уровнем ХС ЛНП (прямая) и ХС ЛВП (обратная), с одной стороны, и риском развития ишемической болезни сердца, с другой

Определение ХС ЛОНП и ХС ЛНП в плазме (сыворотке) крови

Общий ХС = ХС ЛНП + ХС ЛОНП + ХС ЛВП

Расчет ХС ЛОНП:

в ммоль/л: $\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2,2$

в мг /дл: $\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 5$

Расчет ХС ЛНП (формула Friedwald, 1972)*

в ммоль/л: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ТГ} \cdot 2,2 - \text{ХС ЛВП}$

в мг/дл: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{Т} / 5 - \text{ХС ЛВП}$
Г

*если уровень ТГ менее 4.5 ммоль/л или 400 мг/дл

Лабораторная диагностика дислипидемий

(скрининг, диагностические исследования, мониторинг терапии)

Для диагностики дислипидемий необходимо определить содержание в крови ХС, ТГ и ХС ЛВП

ХС ЛНП определяют либо прямым методом, либо рассчитывают по формуле Фридвальда*:

$\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2.2 \text{ ммоль/л}$ и

$\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛОНП} - \text{ХС ЛВП}$, т. е. $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ТГ} / 2.2 - \text{ХС ЛВП}$

Установлено, что атерогенными являются следующие дислипидемии:

- гиперхолестеринемия, или повышенный уровень общего ХС, в основном, за счет ХС ЛНП;
- сочетание гиперхолестеринемии с гипертриглицеридемией – комбинированная гиперлипидемия;
- гипертриглицеридемия, или повышенный уровень триглицеридов (и, соответственно, ХС ЛОНП);
- гипоальфахолестеринемия, или сниженный уровень ХС ЛВП

*В основе этой формулы лежат два допущения: 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛПОНП; 2) весовое отношение ТГ/ХС в ЛПОНП равно 5:1.

Методы измерения ХС ЛНП

Расчетная величина ХС ЛНП включает ряд ограничений:

- Накопление методологических ошибок (3 измерения: ОХС, ТГ, ХС ЛВП)
- При $TG > 4.5$ ммоль/л не всегда сохраняется постоянство соотношения ХС/ТГ в ЛОНП. Применение формулы Фридвальда не показано, если кровь взята не натощак. В данном случае целесообразно определять уровень ХС неЛВП.

1. Ультрацентрифугирование

2. Электрофорез

3. Расчет по формуле Фридвальда

4. Прямые методы

4.1. Химическая преципитация (гепарин, поливинилсульфат, декстрансульфат) - 1-е поколение

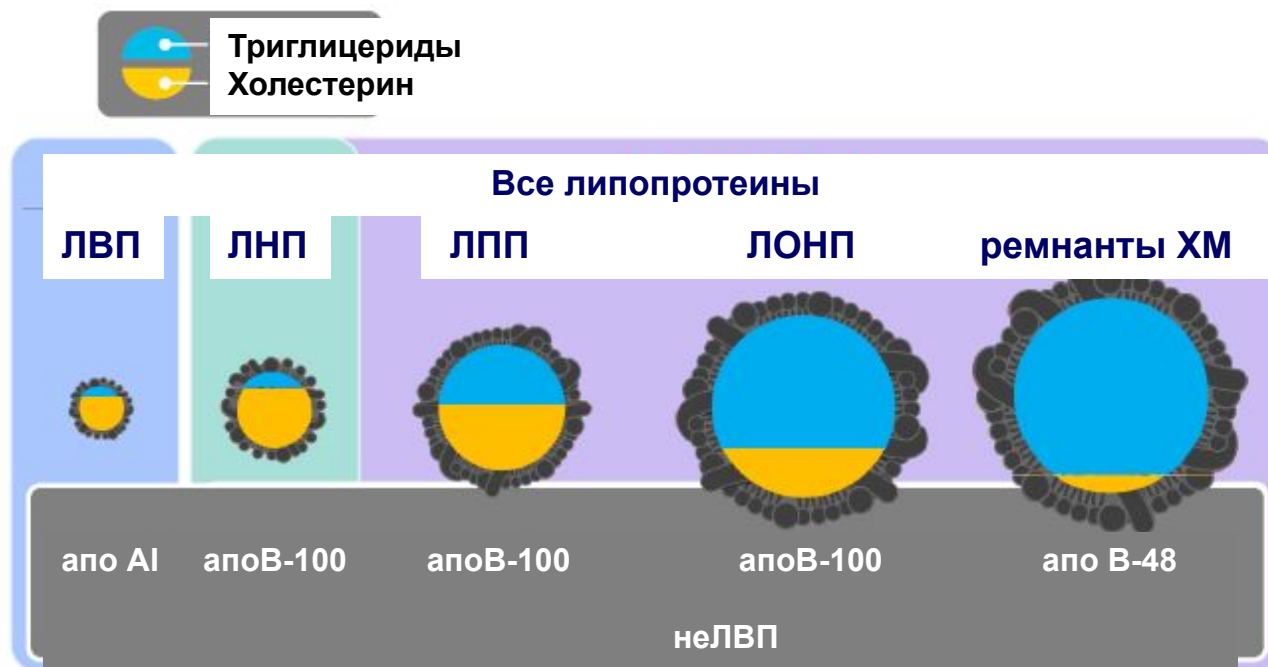
4.2. Иммунопреципитация (поликлональные антитела к апо AI, E - 2- поколение

4.3. Гомогенные – 3-е поколение

Основные преимущества – полная автоматизация и прямое определение ХС ЛНП; CV <4%.

- Характеризуются хорошей воспроизводимостью и высокой специфичностью; их преимуществом является одноэтапность определения, нечувствительность к вариациям уровня ТГ
- Получено хорошее совпадение результатов при определении ХС ЛНП прямыми методами и его расчетом по формуле Фридвальда
- Хотя в большинстве клинических исследований уровень ХС ЛНП был рассчитан по формуле Фридвальда, в рекомендациях по коррекции ДЛП предложено использовать **именно прямые методы** количественного определения ХС ЛНП в сыворотке крови

Что такое холестерин неЛВП (ХС неЛВП)?



$$\text{ХС неЛВП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛВП}$$

Courtesy Roger Blumenthal

ХС неЛВП отражает уровень ХС в потенциально атерогенных апо В-содержащих липопротеинах и может служить маркером их содержания в плазме крови



Российское кардиологическое общество



Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА)



Российское общество кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)

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

Российские рекомендации

VI пересмотр

Москва 2017 год

Факторы риска атеросклеротических заболеваний

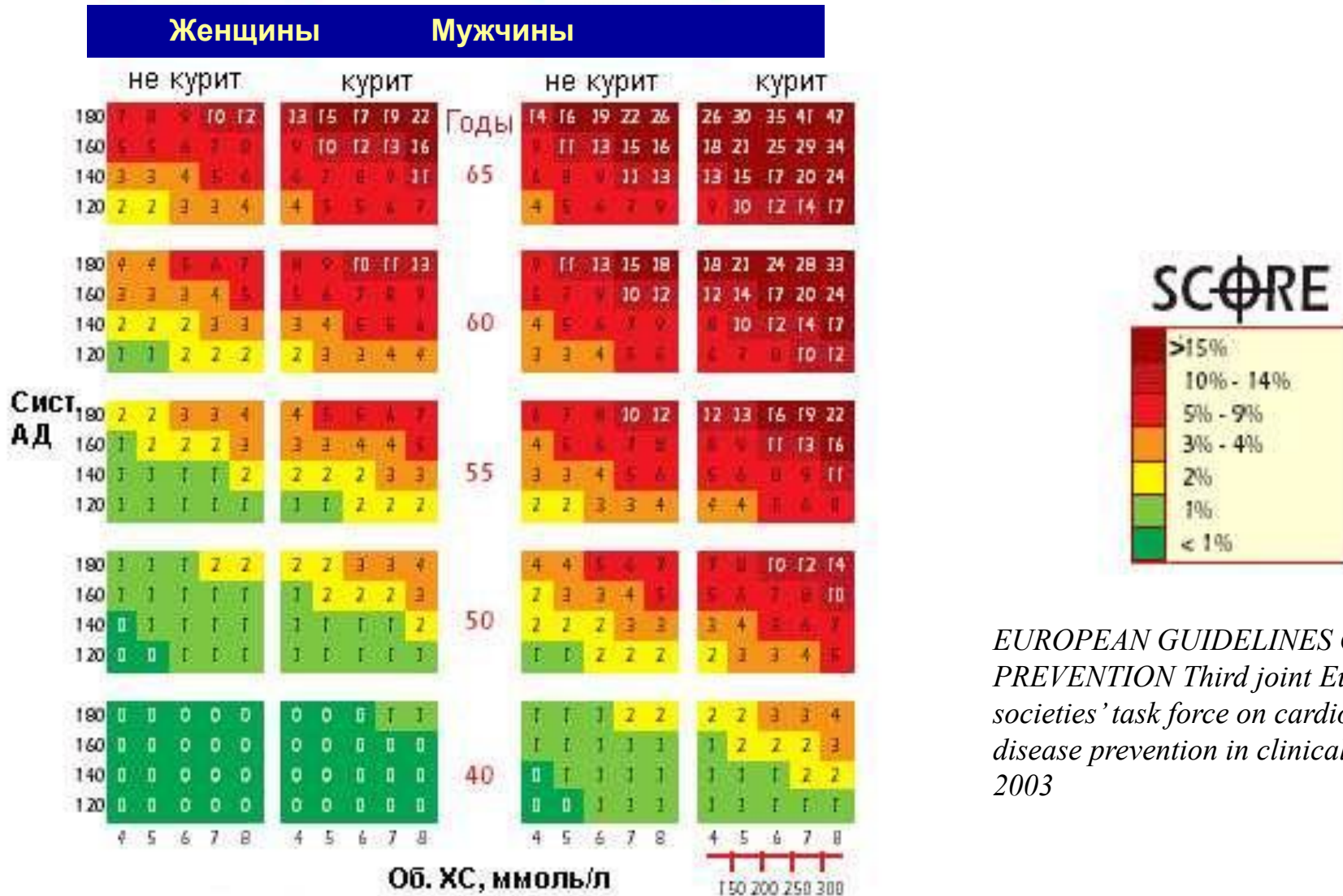
Модифицируемые

- Курение
- Дислипидемия
 - Повышенный ХС ЛНП
 - Низкий ХС ЛВП
 - Повышенный уровень ТГ
- Артериальная гипертония
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Нерациональное питание
- Тромбогенные факторы
- Гиподинамия
- Избыточное потребление алкоголя

Немодифицируемые

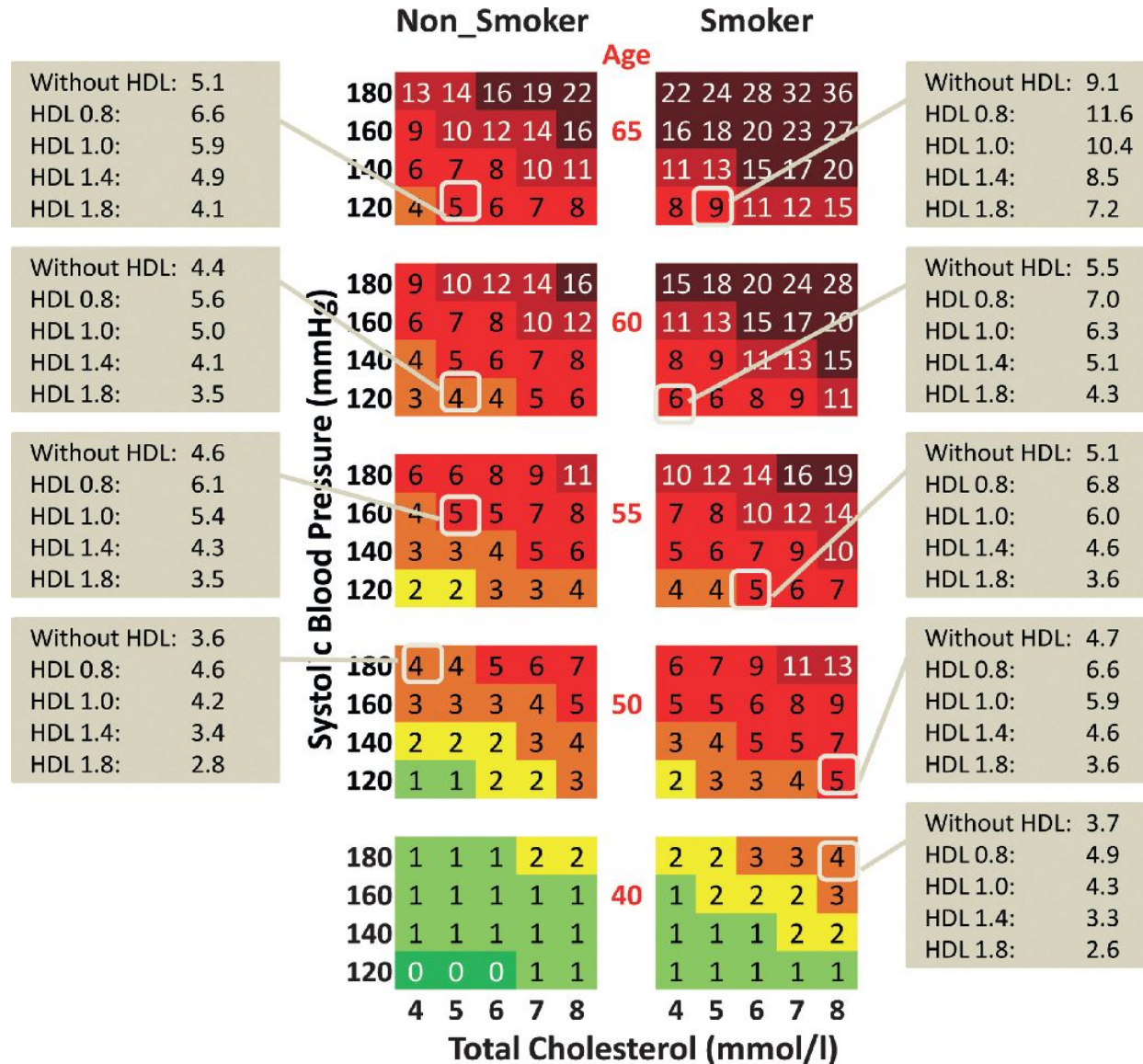
- Случаи раннего развития КБС у близких родственников (в возрасте <55 лет у мужчин и <65 лет у женщин)
- Возраст ≥ 45 лет у мужчин и ≥ 55 лет у женщин
- Мужской пол

Таблица определения риска смерти от ССЗ на ближайшие 10 лет для пациентов из регионов Европы с высоким риском развития ССЗ



EUROPEAN GUIDELINES ON CVD PREVENTION Third joint European societies' task force on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2003

Изменение величины риска при учете уровня ХС ЛВП для мужчин



Таблицы SCORE с учетом возраста 70+

High-risk regions of Europe

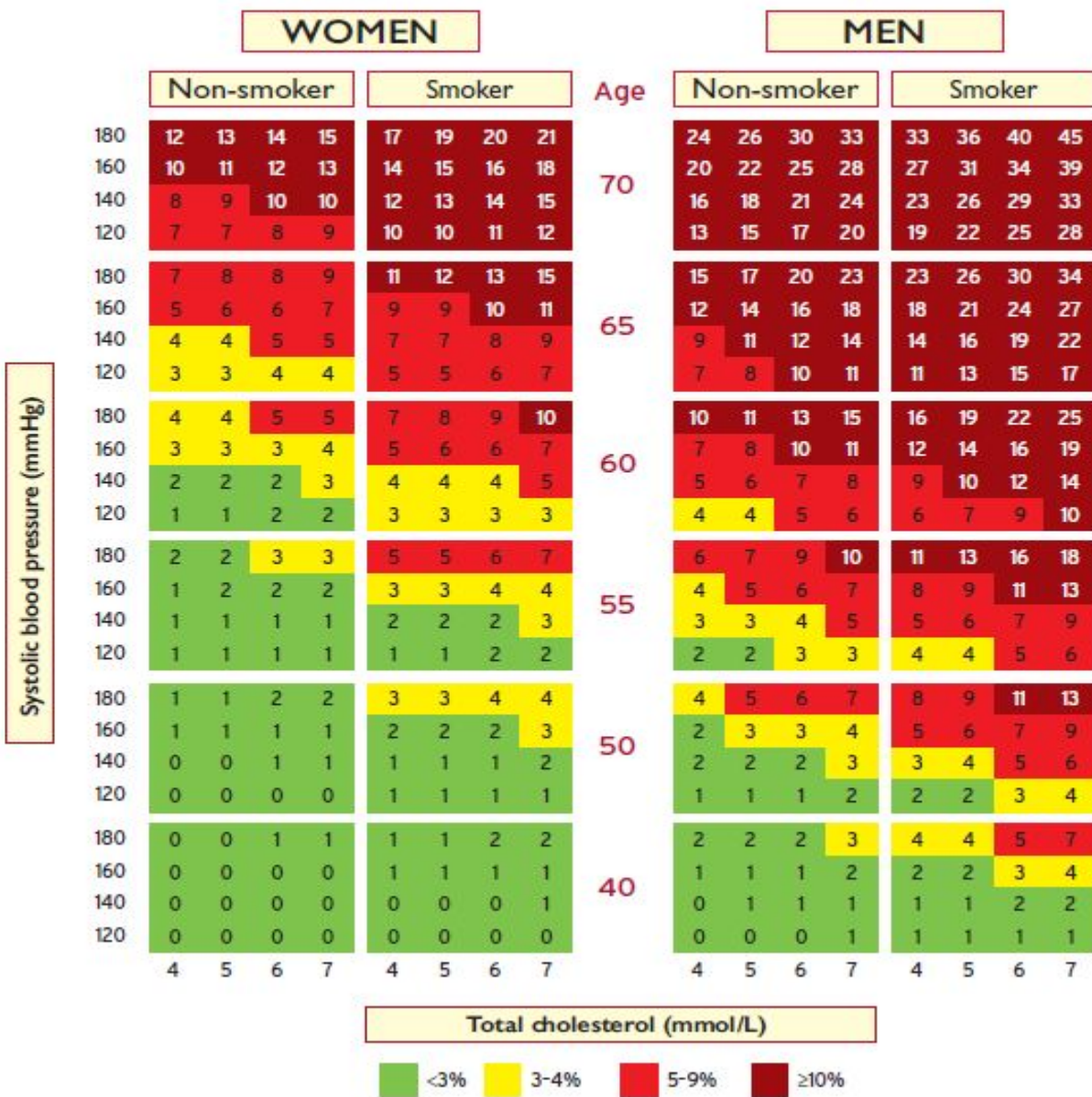


Рис. 2. Шкала оценки относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.		Некурящие					Курящие				
		180	3	3	4	5	6	6	7	8	10
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8	
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		Общий холестерин (ммоль/л)									

© 2016 ESC

Шкала оценки относительного риска применяется у лиц молодого возраста с низким абсолютным риском (по SCORE)
 Риск ССЗ у пациента в крайне правой ячейке в 12 раз выше по сравнению с тем, кто попал в крайнюю левую нижнюю ячейку

Таблица 4. Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. • Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. • СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). • ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²). • 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности, холестерин > 8 ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. • Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки в любой локализации. • Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1 типа могут быть с низким или умеренным риском). • Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²). • 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$
Умеренный (средний) риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $< 1\%$

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек.

* Под осложненной бляшкой подразумевается наличие гипоксигенности и/или шероховатой, изъязвленной поверхности.

Целевые уровни - 2011

Рекомендации	Класс	Уровень
<p>У пациентов с ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ уровнем кардиоваскулярного риска (документированная ИБС, сахарный диабет типа 2 и типа 1 с поражением органов-мишеней, умеренная или выраженная хроническая почечная недостаточность или уровень риска по шкале SCORE $\geq 10\%$)</p> <p>Целевой уровень ХС ЛНП < 1.8 ммоль/л (70 мг/дл) и/или, если не удастся достичь целевого уровня, снижение уровня ХС ЛНП на 50% и более</p>	I	A
<p>У пациентов с ВЫСОКИМ уровнем кардиоваскулярного риска (значительно повышен уровень отдельных факторов риска, или уровень риска по шкале SCORE $\geq 5\%$, но $<10\%$)</p> <p>Целевой уровень ХС ЛНП < 2.5 ммоль/л (100 мг/дл)</p>	IIa	A
<p>У лиц с УМЕРЕННЫМ уровнем кардиоваскулярного риска (по шкале SCORE $\geq 1\%$, но $<5\%$)</p> <p>Целевой уровень ХС ЛНП < 3.0 ммоль/л (115 мг/дл)</p>	IIa	C

Если мишенью терапии служит уровень ХС нЛВП, целевые значения для пациентов очень высокого риска < 2.6 ммоль/л (100 мг/дл), для пациентов высокого риска $< 3,3$ ммоль/л (130 мг/дл) (IIa B)

Целевой уровень апо В < 80 мг/дл и < 100 мг/дл для лиц очень высокого и высокого риска (IIa B)

Таблица 8. Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП < 3,0 ммоль/л	IIa	C

НОВЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ХС ЛНП ПО КАТЕГОРИЯМ РИСКА ССЗ (Рекомендации-2019)

1. **Очень высокий риск** (10-летний риск смерти более 10%): снижение ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня, целевое значение ХС ЛНП – **менее 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл)**

2. Пациенты с ССЗ, которые испытывают второе сосудистое событие в течение двух лет (не обязательно того же типа, что и первое): прием статинов в максимально переносимой дозе, целевое значение ХС ЛНП – **менее 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл)**

3. **Высокий риск** (10-летний риск смерти от 5 до 10%): снижение ХС ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня, целевое значение ХС ЛНП – **менее 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл)**

4. **Умеренный риск** (10-летний риск смерти от 1% до 5%): целевое значение ХС ЛНП – **менее 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)**

5. **Низкий риск** (10-летний риск смерти менее 1%): целевое значение ХС ЛНП – **менее 3,0 ммоль/л (<116 мг/дл)**

6. **Измерение Лп (а)** необходимо проводить минимум один раз в жизни, чтобы выявить лиц с очень высоким наследственными уровнями Лп(а) > 180 мг/дл (>430 нмоль/л); риск атеросклеротических ССЗ в течение жизни у них эквивалентен риску при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

Рекомендации по анализу липидного профиля с целью оценки сердечно-сосудистого риска

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Уровень общего ХС определяют для оценки риска ССЗ с помощью шкалы SCORE	I	C
Уровень ХС ЛВП определяют для уточнения риска по шкале SCORE	I	C
Уровень ХС ЛНП - основной показатель для скрининга, диагностики, контроля терапии	I	C
Уровень ТГ рекомендован как часть рутинного анализа липидного профиля	I	C
Оценка ХС неЛВП рекомендована для оценки риска особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, у больных СД, у лиц с ожирением, метаболическим синдромом или при очень низком уровне ХС ЛНП	I	C
Определение уровня апо В рекомендовано для оценки риска особенно у лиц с высоким уровнем ТГ, у больных СД, у лиц с ожирением, метаболическим синдромом или при очень низком уровне ХС ЛНП. Этот показатель можно использовать в качестве альтернативы ХС ЛНП; его измерение предпочтительно определению ХС неЛВП у лиц с высоким уровнем ТГ, у больных СД, у лиц с ожирением, метаболическим синдромом или при очень низком уровне ХС ЛНП	I	C
Уровень ЛП(а) следует определить один раз в жизни для выявления лиц с очень высоким наследственно детерминированным уровнем ЛП(а) > 180 мг/дл (>430 нмоль/л), чей риск можно считать эквивалентным риску при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии	IIa	C
ЛП(а) целесообразно определять у больных с наследственной предрасположенностью к ранней ИБС, а также для реклассификации пациентов, попадающих в зону между умеренным и высоким риском	IIa	C

Таблица 23. Рекомендации по контролю уровня липидов и параметров безопасности у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты

Критерий
Как часто следует контролировать уровень липидов? <ul style="list-style-type: none">• Перед началом гиполипидемической терапии следует как минимум дважды выполнить анализ с интервалом 1–2 нед., за исключением состояний, требующих немедленного назначения лекарственных препаратов, например ОКС, или у пациентов очень высокого риска
Как часто следует определять уровень липидов после начала лечения? <ul style="list-style-type: none">• Через 8 (± 4) недель после начала приема лекарств• Через 8 (± 4) недель после изменения режима терапии до достижения целевых значений липидов
Как часто следует проверять уровень холестерина или липидов после достижения пациентом целевого или оптимального уровня холестерина? <ul style="list-style-type: none">• Один раз в 6 месяцев
Как часто следует контролировать уровень АЛТ/АСТ у пациентов, принимающих гиполипидемические препараты? <ul style="list-style-type: none">• Перед началом лечения• Через 4–12 недель после начала или изменения лекарственной терапии• После подбора адекватной терапии рутинный контроль АЛТ/АСТ не рекомендован

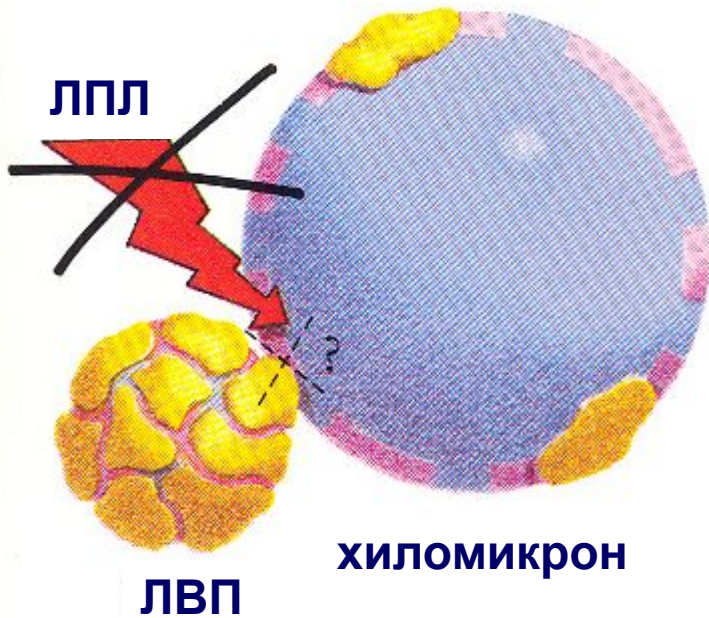
Классификация первичных гиперлиппротеинемий (D.S. Fredrickson)

Номер МКБ-10	Тип ГЛП	Уровни липидов	Уровни ЛП	Риск ССЗ
E78-3	ГЛП тип I Семейная гиперхиломикронемия	↑ТГ	↑ХМ	нет
E78-0	ГЛП тип IIa Семейная гиперхолестеринемия	↑ХС	↑ЛНП	+++
E78-4	ГЛП тип IIb Комбинированная гиперлиппротеинемия	↑ХС ↑ТГ	↑ЛОНП ↑ЛНП	+++
E78-2	ГЛП тип III Дисбеталипопротеинемия	↑ХС ↑ТГ	↑ЛПП	+++
E78-1	ГЛП тип IV Первичная гипертриглицеридемия	↑ТГ	↑ЛОНП	++
E783	ГЛП тип V Смешанная гипертриглицеридемия	↑ХС ↑ТГ	↑ЛОНП ↑ХМ	+

- Когда говорят о дислипидемия (ДЛП), имеют ввиду и низкий уровень ХС ЛВП
- Отмечены липиды и липопротеины, содержание которых в плазме крови повышено при соответствующей ГЛП

Fredrickson D.S., et al. 1967

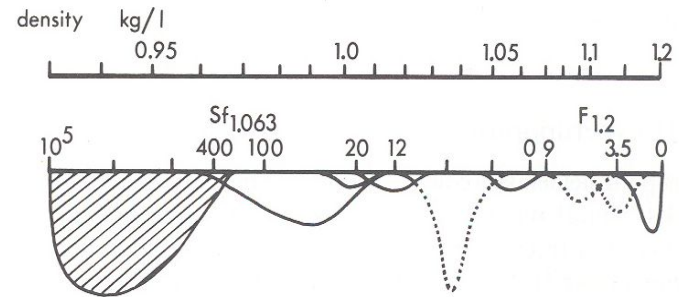
ГЛП I типа



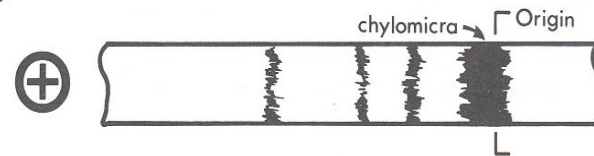
ЛПЛ - липопротеинлипаза

Гиперхиломикронемия
Внешний вид сыворотки: опалесцентная
УЦФ/Электрофорез: ХМ (старт)
Триглицериды: > 16,5 ммоль/л
Апо В: ▼
Этиология: дефицит ЛПЛ (недостаточность апо СII)
Прогноз: Неатерогенна; высок риск панкреатита
Лечение: низко-жировая диета (< 50 г/сутки)

А) Ультрацентрифугирование (УЦФ)



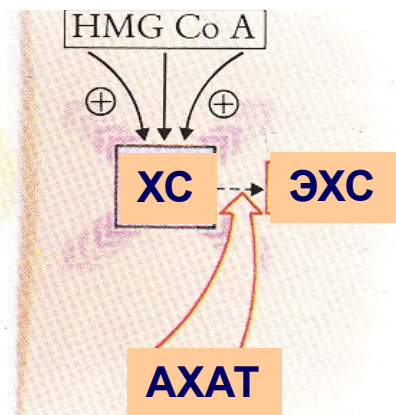
Б) Электрофорез



ГЛП II типа

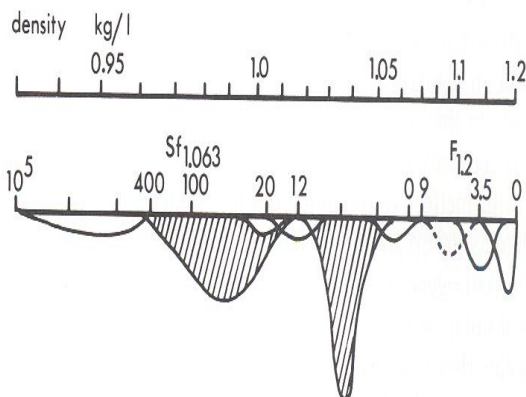


Периферическая клетка
дефицит ЛНП-R



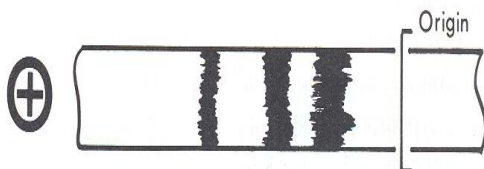
(A)

УЦФ



(B)

Электрофорез



IIa – изолированная гиперхолестеринемия

Внешний вид сыворотки: прозрачная

Электрофорез/УЦФ: бета-ЛП ▲▲

ХС: 7,8-31,2 ммоль/л; ХС ЛНП ▲▲

Апо В: ▲

Этиология: дефицит ЛНП-рецепторов, апо В, PCSK9

Прогноз: Высокоатерогенна

Лечение: низко-жировая диета + липид-снижающие препараты (статины, фибраты, никотиновая к-та, эзетимиб)

IIb – комбинированная гиперлипидемия

Внешний вид сыв-ки: прозрачная или мутная

Электрофорез: пре-бета-ЛП и бета-ЛП

ХС: 10,4-36 ммоль/л; ТГ: 2,2-5,5 ммоль/л; ХС ЛВП ▼

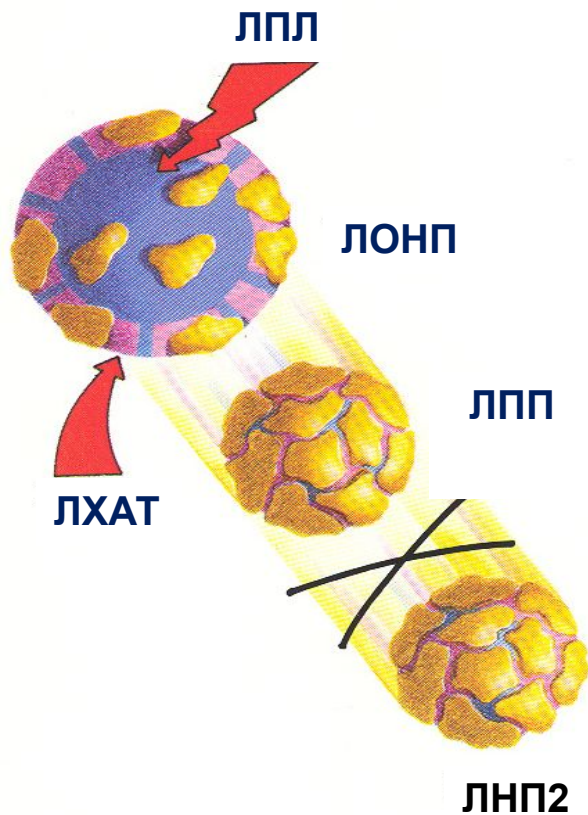
Апо В: ▲ Апо AI ▼

Этиология: сочетание ГХС И ГТГ (соотв. мех-мы)

Прогноз: Высокоатерогенна; риск СД 2 типа

Лечение: контроль веса; низко-жировая диета + лекарственная терапия

ГЛП III типа



Накопление ЛПП

Внешний вид сыворотки: мутная

Электрофорез: пре-бета-ЛП и бета-ЛП (увеличена промежуточная фракция) – болезнь «широкая бета»

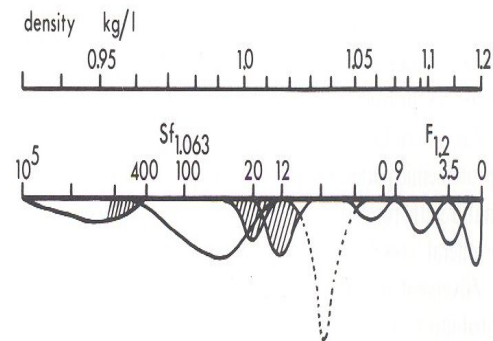
ХС: 7,8-26 ммоль/л; ТГ 2,2-9,9 мг/дл

Этиология: накопление ЛПП (дефицит фермента, катализирующего ЛОНП в ЛНП; фенотип апо E2/2

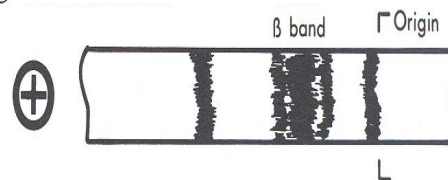
Прогноз: Высокоатерогенна (редко встречается)

Лечение: низко-жировая диета в раннем возрасте

(A) УЦФ

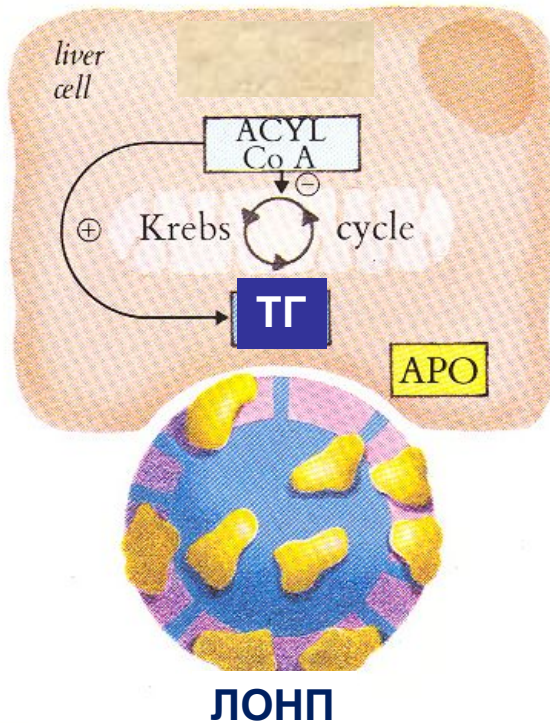


(B) Электрофорез



ГЛП IV типа

гепатоцит



Изолированная гипертриглицеридемия

Внешний вид сыворотки: мутная

Электрофорез: пре-бета-ЛП

ТГ: 2,2-11 ммоль/л

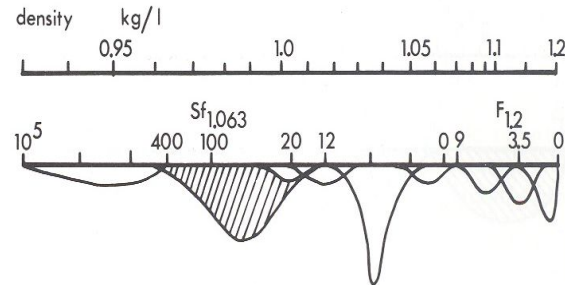
ХС ЛНП и апо В - в норме; ХС ЛВП ▼

Этиология: ▲ синтез ЛОНП в печени и/или ▼ катаболизм ЛОНП ▼ апо СII или ▲ апо СIII)

Прогноз: Атерогенна; риск СД 2 типа

Лечение: низко-жировая диета + липид-снижающие препараты (статины, фибраты, никотиновая к-та, эзетимиб)

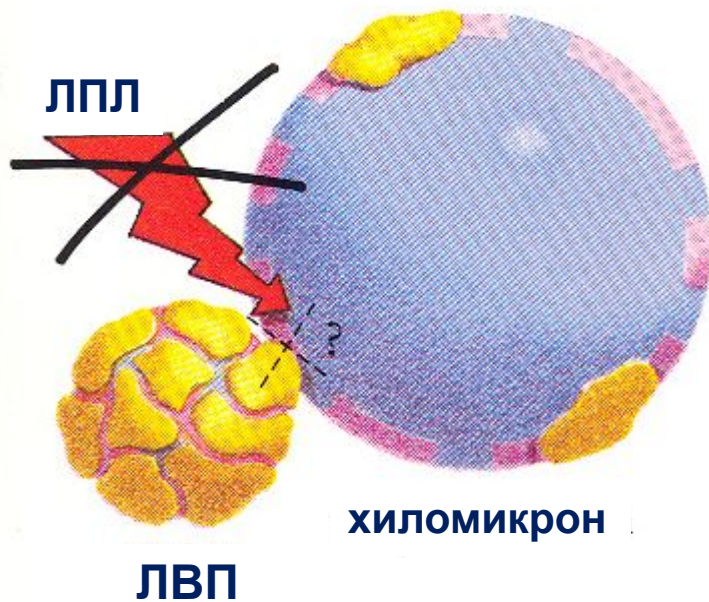
Ⓐ УЦФ



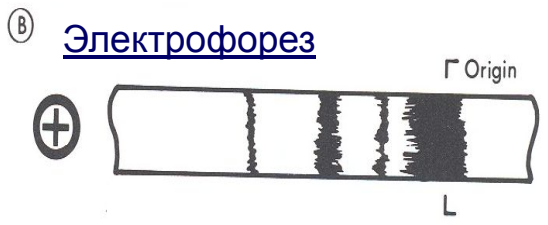
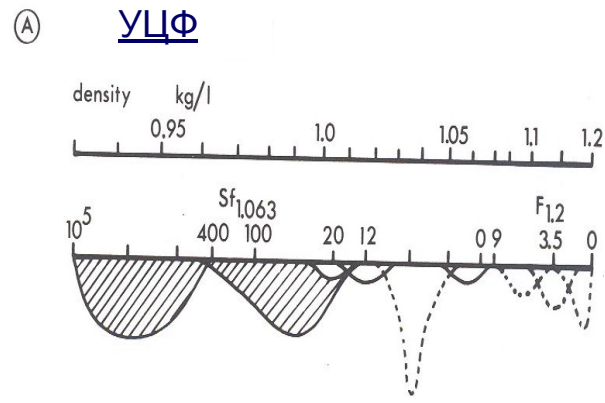
Ⓑ Электрофорез



ГЛП V типа



Накопление ХМ и ЛОНП
Внешний вид сыворотки: молочная
Электрофорез: ХМ (старт), пре-бета ЛП
Триглицериды: 11-22 ммоль/л
ХС ЛНП, Апо В, ХС ЛВП без изменений
Этиология: нарушен метаболизм ЛОНП и ХМ
Прогноз: Неатерогенна;
Лечение: низко-жировая диета

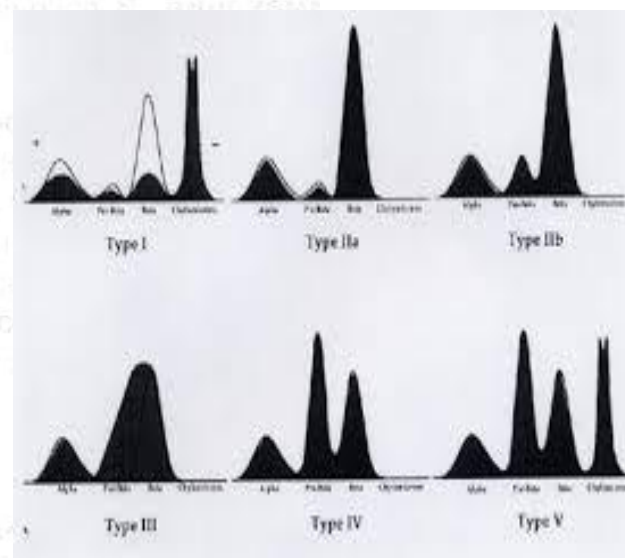
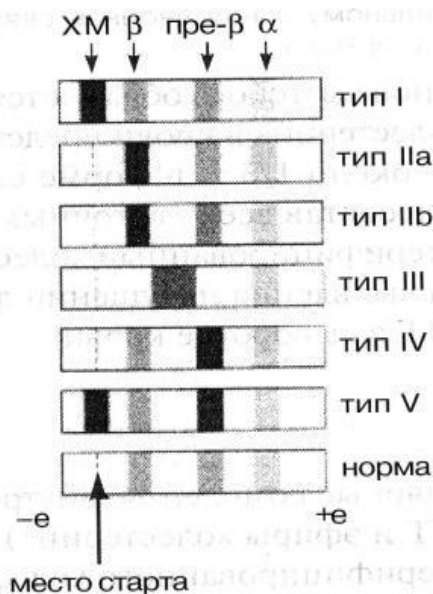
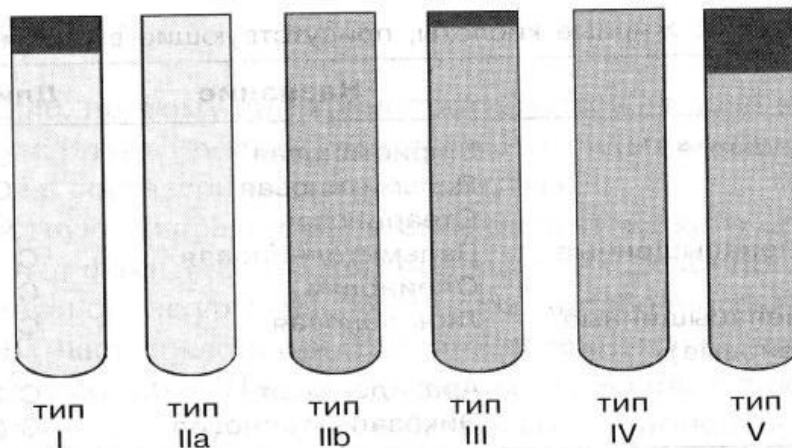


Фенотипическое определение дислипидемий

■ -надосаочный слой

■ -мутная сыворотка

□ -прозрачная сыворотка



Лабораторная диагностика дислипидемий

(скрининг, диагностические исследования, мониторинг терапии)

Для диагностики дислипидемий необходимо определить содержание в крови ХС, ТГ и ХС ЛВП

ХС ЛНП определяют либо прямым методом, либо рассчитывают по формуле Фридвальда*:

$\text{ХС ЛОНП} = \text{ТГ} / 2.2 \text{ ммоль/л}$ и

$\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛОНП} - \text{ХС ЛВП}$, т. е. $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ТГ} / 2.2 - \text{ХС ЛВП}$

Установлено, что атерогенными являются следующие дислипидемии:

- гиперхолестеринемия, или повышенный уровень общего ХС, в основном, за счет ХС ЛНП;
- сочетание гиперхолестеринемии с гипертриглицеридемией – комбинированная гиперлипидемия;
- гипертриглицеридемия, или повышенный уровень триглицеридов (и, соответственно, ХС ЛОНП);
- гипоальфахолестеринемия, или сниженный уровень ХС ЛВП

*В основе этой формулы лежат два допущения: 1) большая часть ТГ плазмы находится в ЛПОНП; 2) весовое отношение ТГ/ХС в ЛПОНП равно 5:1.

Наследственные нарушения в системе липопротеинов

Нарушение	Распространенность	Гены, ответственные за нарушение	Влияние на липопротеины
Гетерозиготная гиперхолестеринемия	1:200-250	ЛНП-рецептор Апо В РССК9	↑ ХС ЛНП
Гомозиготная гиперхолестеринемия	1:1600 000-320 000	ЛНП-рецептор Апо В РССК9	↑↑ ХС ЛНП
Семейная гиперхолестеринемия	1:100/200	ЛНП-рецептор Апо В РССК9	↑↑ ХС ЛНП, ХС ЛОНП, апо В
Семейная дисбеталипопротеинемия	1:5 000	Апо Е	↑↑ ЛПП и ремнанты хиломикронов (β-ЛОНП)
Семейная недостаточность липопротеинлипазы	1:10 ⁶	Липопротеинлипаза Апо СII	↑↑ Хиломикроны и ХС ЛОНП
Танжерская болезнь анальфапопротеинемия	1:10 ⁶	АВСА1-транспортер	ХС ЛВП ↓↓
Семейная недостаточность лецитин:холестерин - ацилтрансферазы (ЛХАТ)	1:10 ⁶	ЛХАТ	ХС ЛВП ↓

Вторичные дислипидемии

нарушения в спектре липопротеинов, которые возникают на фоне ряда заболеваний, гормональных нарушений, приема лекарственных препаратов; при устранении причины липидный профиль нормализуется

Причины вторичных дислиппротеинемий

Метаболические	Сахарный диабет Липодистрофия Болезни накопления гликогена
Почечные	Хроническая почечная недостаточность Гломерулонефрит с нефротическим синдромом
Печеночные	Цирроз Обструкция желчевыводящих путей Порфирия Первичный билиарный цирроз (с вторичным дефицитом ЛХАТ)
Гормональные	Эстрогены Прогестероны Гормон роста Тиреоидные нарушения (гипотиреоз) Кортикостероиды
Образ жизни	Беременность Низкая физическая активность Ожирение Диета обогащенная жирами, насыщенными жирными кислотами Избыточное потребление алкоголя Курение
Лекарственная терапия	Производные ретиноевой кислоты Глюкокортикоиды Экзогенные эстрогены Тиазидные диуретики Бета-адреноблокаторы (селективные) Тестостерон и другие стероиды-анаболики Иммunosupрессивная терапия (циклосприн) Антивирусные препараты (ингибиторы ВИЧ-протеазы) Препараты для лечения шизофрении

Приблизительно 20% всех сосудистых событий происходит в отсутствие этих факторов риска, а половина из них происходит у лиц без выраженного нарушения липидного спектра

Иными словами, существует «добавочный» или «остаточный» риск, который, не удастся объяснить с помощью традиционных факторов риска и который, вероятно, связан с наличием каких-то других, «новых» факторов или маркеров

Возникает необходимость скрининга этих маркеров с целью идентифицировать пациентов на ранних (доклинических) стадиях заболевания и пациентов высокого риска

Успехи молекулярной биологии и генетики и бурное развитие новых технологий, позволяющих проводить детекцию множества маркеров, могут внести существенный вклад в расширение использования биомаркеров и как факторов риска, и как мишеней целенаправленного воздействия, и как маркеров определения эффективности лечения

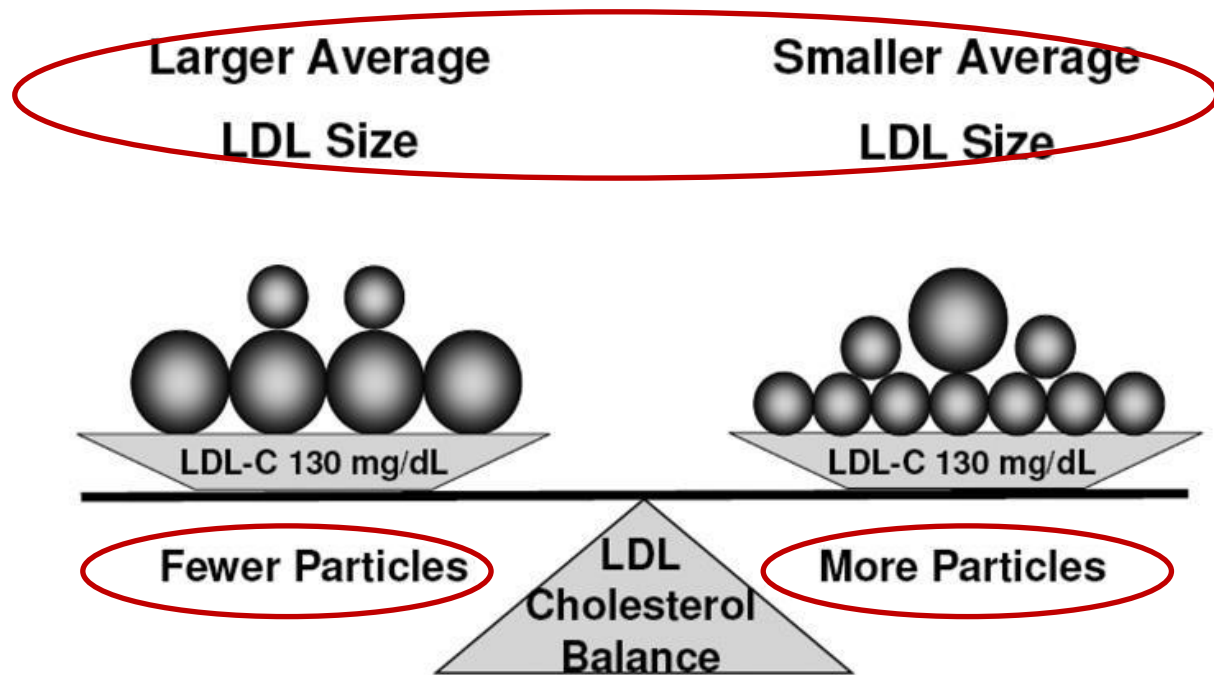
□ К «нетрадиционным» факторам риска (биомаркерам) относят:

- нарушения в системе регуляции транспорта липидов в составе липопротеидов;
- метаболические нарушения жировой ткани, сопряженные с абдоминальным ожирением;
- дисфункцию сосудистого эндотелия;
- воспаление сосудистой стенки
- тромбогенные факторы
- сопряженные с дислипидемиями нарушения обмена углеводов;
- биологические маркеры хронического стресса
- другие (неизвестные?)

**Всегда ли нормальные липиды
свидетельствуют о норме?**



«Нормальный» уровень ХС ЛНП может быть обманчив...

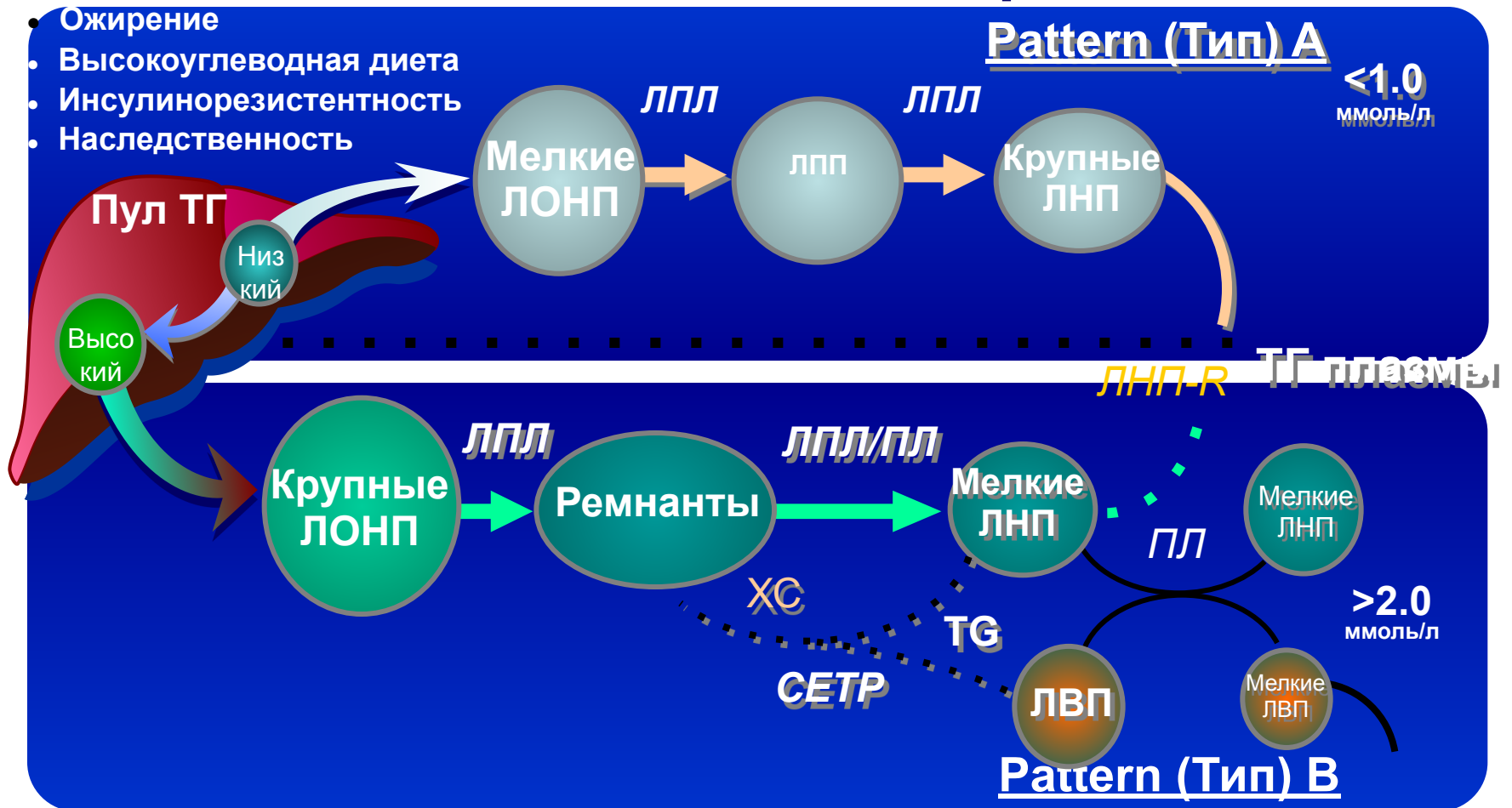


Individual A

Individual B

LDL cholesterol	130 mg/dL	130 mg/dL
Average LDL _{NMR} size	22.1 nm (large size)	20.4 nm (small size)
Large LDL _{NMR} particle concentration	712 nmol/L	360 nmol/L
Small LDL _{NMR} particle concentration	299 nmol/L	1286 nmol/L
Total LDL _{NMR} particle concentration	1011 nmol/L	1723 nmol/L
Apolipoprotein B-100	106 mg/dL	127 mg/dL

Механизмы образования высокоатерогенных мелких плотных ЛНП при абдоминальном ожирении



Гетерогенность апо В-содержащих липопротеинов:
связь между плотностью, размером и подвижностью
липопротеиновых частиц



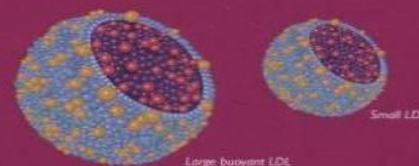
Апо В-содержащие липопротеины низких плотностей высокогетерогенны; если при их разделении методом ультрацентрифугирования по плотности и по диаметру частиц выделяют 4 основных класса (ХМ, ЛОНП, ЛПП и ЛНП), то с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) удастся дополнительно выделить три зоны в области ЛПП (С, В, и А) и до 7 субфракций в диапазоне ЛНП (ЛНП₁₋₂ – крупные, физиологически активные ЛНП) и ЛНП₃₋₇ – мелкие, плотные атерогенные частицы.



Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей

Большинство здоровых людей с нормолипидемией имеют один основной симметричный пик ЛНП (желтый цвет) с преобладанием субфракции частиц ЛНП, имеющих средний диаметр, и наличием субфракций менее плотных крупных частиц - так называемый профиль А. Для лиц с комбинированной ГЛП более характерно наличие субфракций мелких плотных частиц ЛНП - профиль В. Повышенную концентрацию мелких плотных высокоатерогенных частиц ЛНП – профиль В. Эти частицы представляют собой модифицированные (окисленные) ЛНП, они не узнаются апо В-рецептором на поверхности клеток, длительно циркулируют в кровотоке, легко проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются макрофагами.

Small LDL Cholesterol



What is small LDL cholesterol?

- Small LDL is a subtype of LDL cholesterol
- LDLs vary in size through genetic determination and dietary lipid intake.
- They all transport triglycerides and cholesterol to the tissues, but their atherogenesis varies according to their size.
- Smaller particles such as sLDL more readily permeate the inner arterial wall and are more susceptible to oxidation.

Clinical significance of sLDL

- sLDL is particularly atherogenic; a person with elevated sLDL has a 3-fold increased risk of myocardial infarction.¹
- Measurement of sLDL allows the clinician to obtain a more comprehensive picture of lipid risk factors and tailor treatment accordingly.
- Reducing sLDL levels will reduce the risk of CVD and MI.
- Elevated levels of sLDL arise from multiple sources. A major factor is sedentary lifestyle with a diet high in saturated fat. Insulin resistance and pre-diabetes have also been implicated, as has genetic predisposition.

Methods of detection

- Ultracentrifugation and electrophoresis based methods are options for the measurement of sLDL cholesterol.
- These methods are both laborious and time consuming.²
- Randox sLDL-'Ex-Seiken' test is a direct method for the quantitative determination of sLDL cholesterol using automated chemistry analysers capable of accommodating two-reagent assays.
- The test is completed within 10 minutes.

Key features

- Liquid ready to use reagent
- Wide measuring range: 4.0 – 100 mg/dL
- Completely automated protocols
- Interference - The following analyte concentrations were found not to affect the assay:

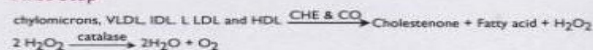
Ascorbic acid	50 mg/dL
Haemoglobin	500 mg/dL
Bilirubin	30 mg/dL
Triglycerides	1000 mg/dL

- Excellent precision – within run precision was assessed in 10 replicated measurements and CVs were below 3%.
- Save time and resources with the Randox Direct sLDL kit and achieve rapid, reliable results you can trust

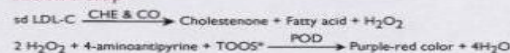
Test procedure

The assay consists of two steps and is based on the use of well-characterised surfactants and enzymes that selectively react with certain groups of lipoproteins.

First Step



Second Step



* N-Ethyl-n-(2-hydroxy-3-sulfo-propyl)-3-methylaniline

Ordering Details:

Description	Cat. No.	Size
Direct sLDL kit	562616	R1 1x19.8 R2 1x8.6

Controls and Calibrators for Direct sLDL kit:

Description	Cat. No.	Size
sLDL Calibrator	CH5050	3x1 ml
sLDL Control Level 1	LE5013	3x1 ml
sLDL Control Level 2	LE5014	3x1 ml
sLDL Control Level 3	LE5015	3x1 ml

The only direct automated sLDL kit on the market

References

- ¹ Austin MA, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of MI. JAMA 260, 1917, 1988
- ² Hirano T, et al. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. J Atheroscler Thromb. 12, 67 (2005).

RANDOX

Randox Laboratories Limited, 55 Diamond Road, Crumlin, County Antrim, BT29 4QY, United Kingdom
 T +44 (0) 28 9442 2413 F +44 (0) 28 9445 2912 E marketing@randox.com I www.randox.com

Information correct at time of print. All Randox products are made in the UK. Randox Laboratories Limited is a company registered within Northern Ireland with company number NI1 15738. VAT Registered Number: GB 353 030 400. Product availability may vary from country to country. Please contact your local Randox representative for information.



Полигенная природа гипертриглицеридемии: значение в определении (дефиниции), диагностике и контроле

Citation: The Polygenic Nature of Hypertriglyceridaemia: Implications
for Definition, Diagnosis and Management

Lancet Diabetes Endocrinol 2013.

Published Online: 23 декабря 2013

**От лица группы экспертов Европейского Общества по изучению
Атеросклероза**

RA Hegele, HN Ginsberg, MJ Chapman, et al

- Уровень триглицеридов в плазме крови служит биомаркером циркулирующих в кровотоке триглицерид-богатых липопротеинов и продуктов их метаболизма (ремнантов ЛОНП - натошак и ремнантов ХМ – после приема пищи)
- Согласно генетической шкале риска (genetic risk scores, GRS) гипертриглицеридемия (ГиперТГ) – мягкая или умеренно выраженная – носит полигенный характер и определяется совокупным влиянием обычных и редких вариантов **более чем 30 генов**
- Причиной редких аутосомно-рецессивных форм моногенной ГиперТГ могут быть приводящие к заметным отклонениям мутации **в 6 генах (LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, GPD1)**
- ГиперТГ усиливается под влиянием ненаследственных факторов : избыток жира и простых углеводов в пище, заболевания (СД, панкреатит и др.), приём лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды и др.)
(lipase maturation factor 1, (гликозилфосфатидинозитол-заякоренный белок, связывающий ЛВП, тип 1, НАД-зависимая глицерин-3-фосфат дегидрогеназа)

Стратегии терапии гипертриглицеридемии (2)

Уровень ТГ	Цели терапии	Стратегии терапии
<p>Умеренно повышен: 2,0-9,9 ммоль/л (175-885 мг/дл)</p> <p>Высокий: ≥10 ммоль/л (≥ 885 мг/дл)</p>	<p><u>Приоритетная:</u> профилактика ССЗ</p> <p><u>Первичная:</u> достижение целевого уровня ХС ЛНП</p> <p><u>Вторичная:</u> достижение целевого уровня ХС не-ЛВП или апо В<0,8 г/л</p> <p><u>Приоритетная:</u> снижение уровня ТГ и профилактика острого панкреатита</p> <p><u>Другие цели:</u> Достижение целевых уровней ХС ЛНП и ХС не-ЛВП после снижения риска панкреатита</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление и коррекция вторичных факторов • Стратегия немедикаментозной терапии: <ul style="list-style-type: none"> - снижение веса - снижение потребления алкоголя - снижение потребления простых сахаров - увеличение аэробных физических нагрузок - снижение потребления углеводов - замена транс-жиров и насыщенных жиров на мононенасыщенные - увеличение в диете омега-3-жирных кислот • Терапия статинами при необходимости контроля уровня ХС ЛНП: <ul style="list-style-type: none"> - если ХС ЛНП близок к целевому - титровать дозу статина до достижения целевого ХС ЛНП и ХС не-ЛВП - если уровень ХС ЛНП на целевых значениях, но ХС не-ЛВП повышен, титровать дозу статина или добавить фибрат, омега-3-ПНЖК



Согласно современным рекомендациям, определение уровня ТГ следует проводить в плазме/сыворотке крови, взятой натощак, т.е. через 12-14 часов голодания.

Большинство людей значительное время суток находятся в постпрандиальном состоянии.

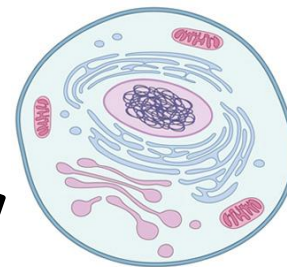
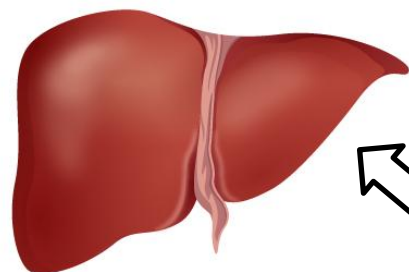
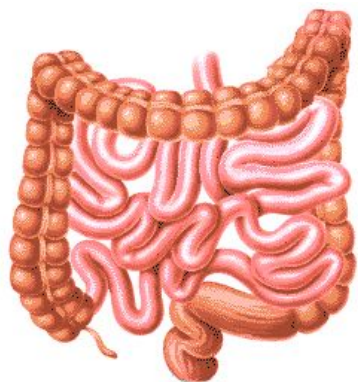
Вопрос о необходимости оценки уровня ТГ и ХС в ремнантных липопротеинах после приема пищи приобретает значимость с точки зрения улучшения стратификации кардиоваскулярного риска, поскольку эти данные могут, по крайней мере отчасти, свидетельствовать о скорости клиренса постпрандиальных липидов.

Если при нормолипидемии уровень постпрандиальных липидов и апобелков незначительно отличается от состояния натощак, то у лиц с ДЛП площадь под кривой для ТГ-богатых липопротеинов в 3-4 раза больше, что увеличивает атерогенный потенциал.

Состояние натощак не обязательно для рутинного определения липидного профиля.

После еды (не натощак)

Натощак



Хиломикроны

Ремнанты хиломикронов

ЛНП

ЛОНП

ЛПП

Лipoproteinлипаза

Лipoproteinлипаза

○ Триглицерид
● ы
● Холестерин

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что различия в уровнях липидов, измеренных при заборе крови натощак и через 1-6 часов после еды, клинически незначимы и составляют:

для триглицеридов: +0.3 ммоль/л (26 мг/дл)

для общего холестерина: -0.2 ммоль/л (8 мг/дл)

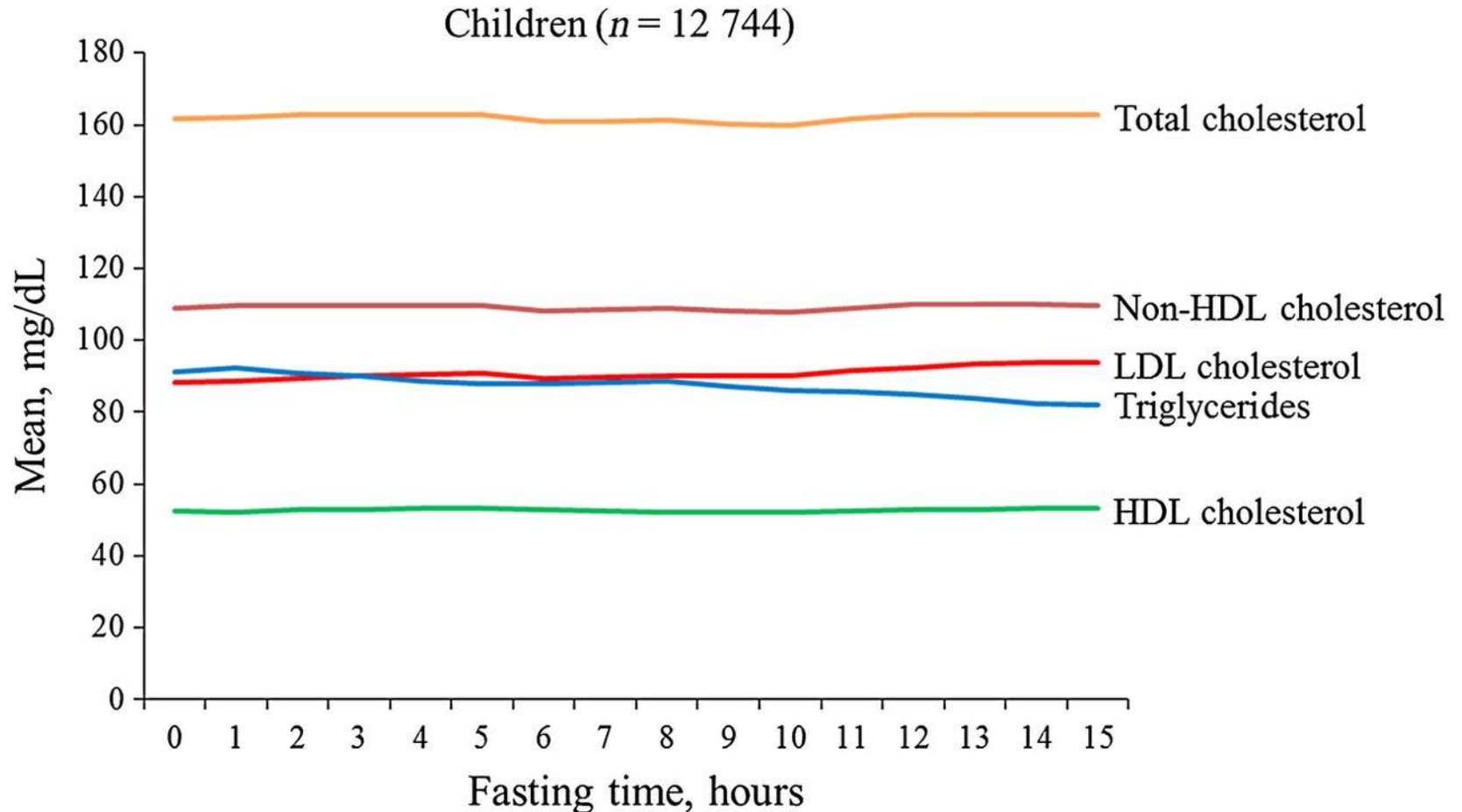
для ХС ЛНП: -0.2 ммоль/л (8 мг/дл)

для ХС-нелВП: -0.2 ммоль/л (8 мг/дл)

На концентрацию ХС ЛВП, апо А1, апо В и ЛП(а) состояние натощак/ненатощак не влияет

Кроме того, концентрации, измеренные натощак и ненатощак одинаково изменяются во времени и сравнимы с точки зрения прогнозирования риска ССЗ

Средние уровни липидов и липопротеинов в зависимости от времени после последнего приема пищи (популяция США)

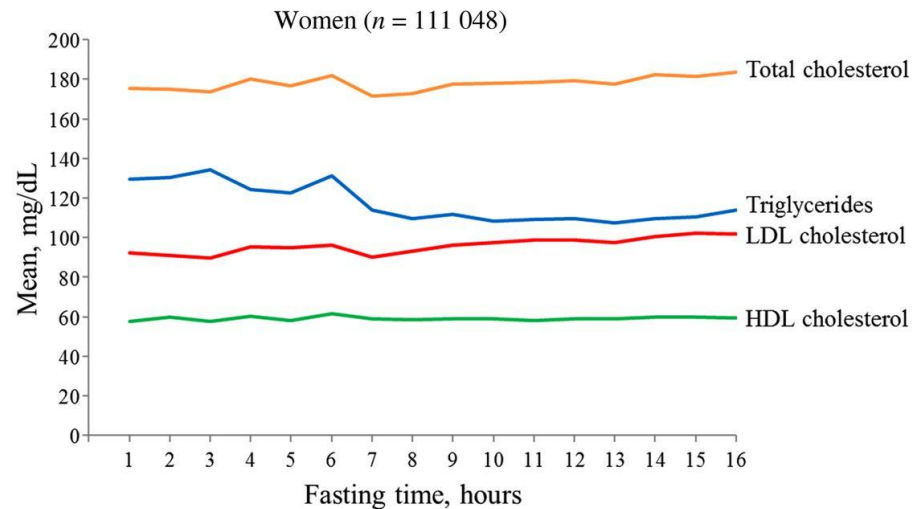
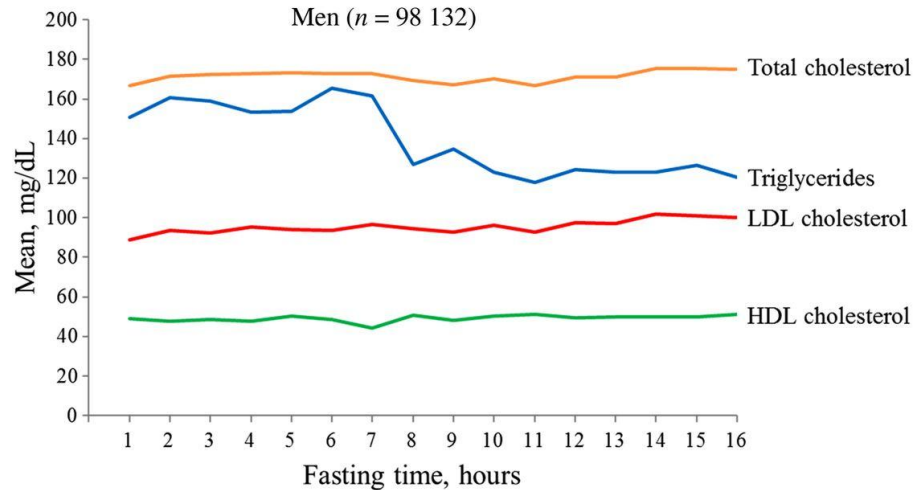


Børge G. Nordestgaard et al. *Eur Heart J*
2016;eurheartj.ehw152

*US National
Health and
Nutrition
Examination
Survey*

European
Heart Journal

Средние уровни липидов и липопротеинов в зависимости от времени после последнего приема пищи (популяция Канады)



**Børge G. Nordestgaard et al. Eur Heart J
2016;eurheartj.ehw152**

**Calgary
Laboratory
Services in
Canada**

**European
Heart Journal**

Когда оценивать липидный профиль натошак и не натошак

Предпочтительно не натошак

- Первичный липидный скрининг
- Оценка сердечно-сосудистого риска
- Пациенты с ОКС*
- Дети
- Больные сахарным диабетом**
- Пожилые пациенты
- Пациенты на стабильной лекарственной терапии
- Предпочтение пациента

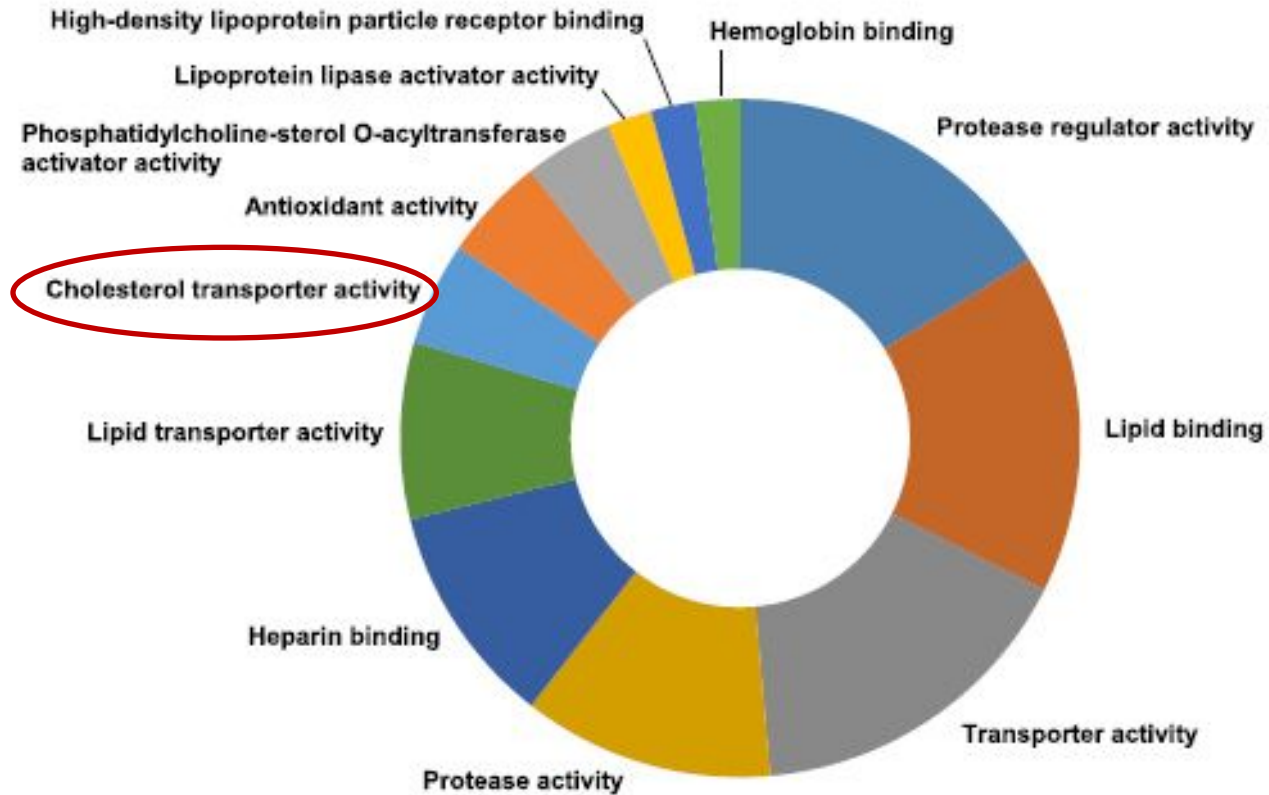
Может потребоваться определение натошак

- **Уровень ТГ не натошак >5 ммоль/л (440 мг/дл)**
- Медикаментозный контроль гипертриглицеридемии
- Лечение панкреатита, обусловленного гипертриглицеридемией
- Назначение терапии, которая может вызвать выраженную гипертриглицеридемию
- Необходимость в дополнительных анализах натошак (глюкоза) или при мониторинге лекарственной терапии

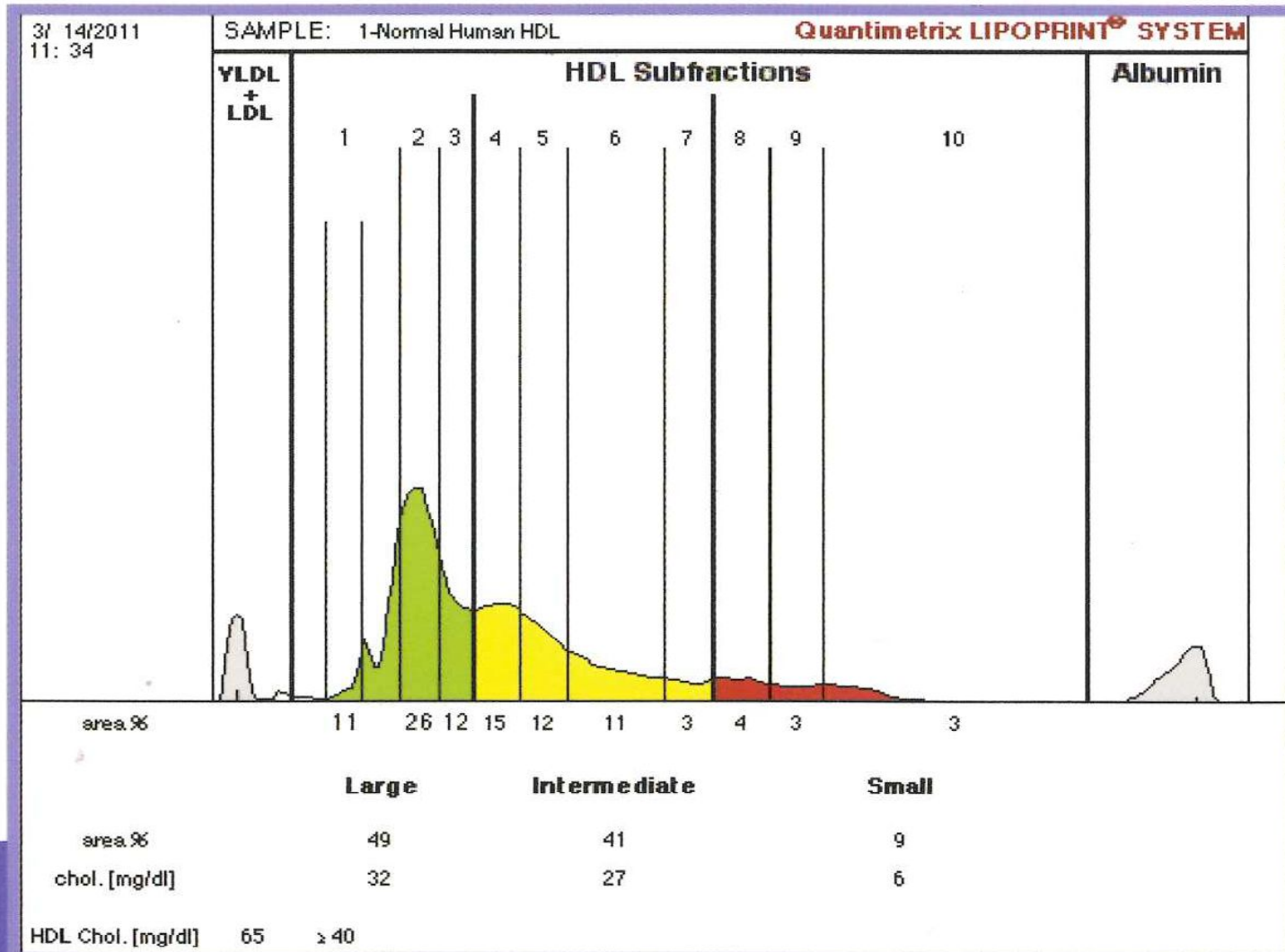
* Потребуется повторный анализ липидов, т.к. при ОКС их уровень снижается

** При анализе натошак диабетическая гипертриглицеридемия может не выявляться

Протеом ЛВП



Normal Human HDL Subfraction Profile



- ♥ Separates 10 HDL subfractions which are classified as large, intermediate, and small
- ♥ Calculates the area percent of each subfraction

«Хороший» холестерин не всегда так уж «хорош»



Функциональная активность ЛВП у больных ИБС и лиц без ИБС

Эффект ЛВП на:	Здоровые	ИБС	Механизмы дисфункции ЛВП
Продукция NO	Стимулируют	Не влияют	<ul style="list-style-type: none"> - Окисление apo AI - Связывание с LOX-1 (лектин-подобный окисленный ЛНП-рецептор 1) - Активация TLR2
Воспалительная активность	Препятствуют	Утрата противовоспалительного эффекта	<ul style="list-style-type: none"> - Вытеснение из ЛВП apo AI посредством SAA (сывороточный амилоид A) - Накопление в составе ЛВП симметричного ДМА
Антиоксидантная активность	Стимулируют	Ухудшают	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение активности ПОН1 - МПО: модификация apo AI
Апоптоз ЭК	Препятствуют	Индуктируют	
Способность ускорять миграцию и репарацию ЭК	Увеличивают	Снижают	<ul style="list-style-type: none"> - Окисление apo AI
Регуляция тромботической активности ЭК	Антитромбогенный эффект	Потенциально протромбогенный	<ul style="list-style-type: none"> - Образование продуктов ПОЛ

Миелопероксидаза (МПО) : механизм образования дисфункциональных ЛВП



- При атеросклерозе ЛВП теряют свою атеропротективную функцию
- Один из механизмов предполагает окислительное повреждение под действием МПО – гем-содержащего фермента, секретируемого макрофагами в стенке артерий
- В составе ЛВП обнаружено повышенное содержание двух соединений (3-хлортирозина и 3-нитротироина) - характерных продуктов МПО
- Окислению под действием МПО подвержен апо В, при этом снижается его способность, ускорять выход ХС из клеток с участием ABCA1-транспортера
- Окисленный апо В не способен активировать ЛХАТ и, соответственно, образование

«За» и Против» относительно причинно-следственной связи и атеропротективной функции ЛВП в патогенезе атеросклероза

«За»

- Эпидемиология: независимый фактор риска
- Генетика человека: в ряде случаев преждевременный атеросклероз у лиц с дефицитом ЛВП и долгожительство при некоторых формах гиперальфахолестеринемии
- Животные модели: протективная роль апо AI
- Дополнительные (суррогатные) данные: множество атеропротективных функций in vitro и in vivo

«Против»

- Эпидемиология: перекрест с другими факторами риска (метаболизм ТГ)
- Генетика человека: отсутствие влияния на сердечно-сосудистый риск при некоторых формах моногенной гипо- и гиперальфахолестеринемии
- Животные модели: несоответствие между наличием атеросклероза и уровнем ХС ЛВП на некоторых моделях генетически модифицированных мышей
- Интервенционные исследования: противоречивые данные по исходам



Жизнеугрожающие аномальные концентрации, требующие направления в липидную клинику или к врачу липидологу

7
r

	Опасная концентрация	Направить пациента в липидную клинику/к врачу-
Триглицериды	> 10 mmol/L > 880 mg/dL ^a	Хиломикронемия, высокий риск острого панкреатита
ХС ЛНП	> 13 mmol/L > 500 mg/dL ^a	Гомозиготная семейная ГХС, очень высокий риск ССЗ
ХС ЛНП	> 5 mmol/L > 190 mg/dL ^a	Гетерозиготная семейная ГХС, высок риск ССЗ
ХС ЛНП у детей	> 4 mmol/L > 155 mg/dL ^a	Гетерозиготная семейная ГХС, высокий риск ССЗ
ЛП(а)	> 150 mg/dL > 99th percentile	Гетерозиготная семейная ГХС, высокий риск ССЗ
ХС ЛНП	< 0.3 mmol/L	Очень высокий риск ССЗ (инфаркт миокарда, стеноз клапана аорты) Наследственная абетапопротеинемия Наследственная гипоальфапопротеинемия
Апо В	< 10 mg/dL	
ХС ЛВП	< 0.2 mmol/L	
Апо AI	< 10 mg/dL	

^aValues in mmol/L were converted to mg/dL by multiplication

Таблица 6. Цели для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Курение	Полный отказ от курения в любой форме
Диета	Ограничение жиров < 30%, насыщенных жиров < 10% от общего калоража
Умеренная физическая активность	2,5–5 часов в неделю или 30–60 минут в день
Масса тела	Индекс массы тела 18–25 кг/м ² , окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
Артериальное давление	< 140/90 мм рт. ст.
Сахарный диабет	Гликированный гемоглобин 6–7%

** Для больных высокого и очень высокого риска с гиперхолестеринемией рекомендуется ограничение насыщенных жиров < 7% от общего калоража.*

- Липопротеины плазмы крови осуществляют транспорт триглицеридов и холестерина в плазме крови
- ЛНП и ремнанты ТГ-богатых липопротеинов являются потенциально атерогенными и могут вызвать атеросклероз
- Снижение уровня ХС ЛНП сопряжено со снижением сердечно-сосудистого риска
- ЛВП – потенциально антиатерогенны: повышенный уровень ХС ЛВП замедляет развитие атеросклероза (на животных моделях)
- Доказательств того, что вмешательства, направленные на повышение уровня ХС ЛВП, снижают сердечно-сосудистый риск у человека, нет



Маркерами атерогенности липидного профиля принято считать следующие отклонения

Апо В-содержащие липопротеины низких плотностей, осуществляющие прямой транспорт липидов:

- повышенный уровень общего ХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС-нелВП
- повышенный уровень апо В
- повышенное значение апо В/апо А-I
- нарушения субфракционного профиля апо В-содержащих липопротеинов: наличие и повышенное содержание мелких плотных частиц ЛНП
- повышенное содержание/активность PCSK9

Апо А-I-содержащие липопротеины низких плотностей, осуществляющие обратный транспорт холестерина:

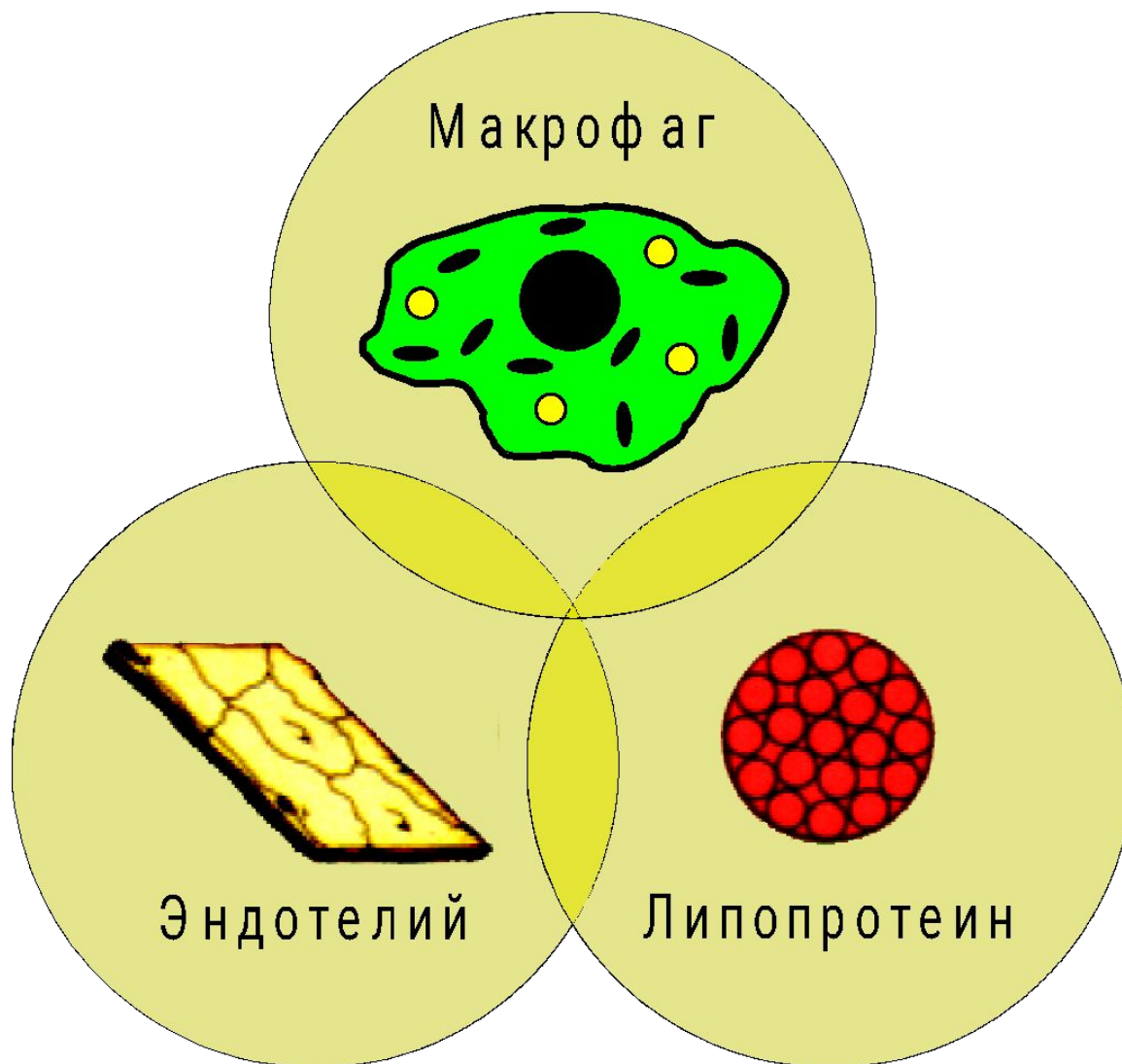
- сниженный уровень ХС ЛВП
- сниженный уровень апо А-I
- наличие и повышенное содержание мелких плотных частиц ЛВП
- повышенная активность белка-переносчика эфиров холестерина

ТЕМА: «Лipopротейны плазмы крови»

ПЛАН СОДЕРЖАНИЯ ТЕМЫ:

1. Структура, функции и метаболизм липидов
2. Этиология и патогенез заболеваний, вызванных нарушениями строения, функций и метаболизма липидов
3. **Биохимические и патофизиологические аспекты атеросклероза**

ОСНОВНЫЕ УЧАСТНИКИ ФОРМИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ



Arterial wall: structure and function

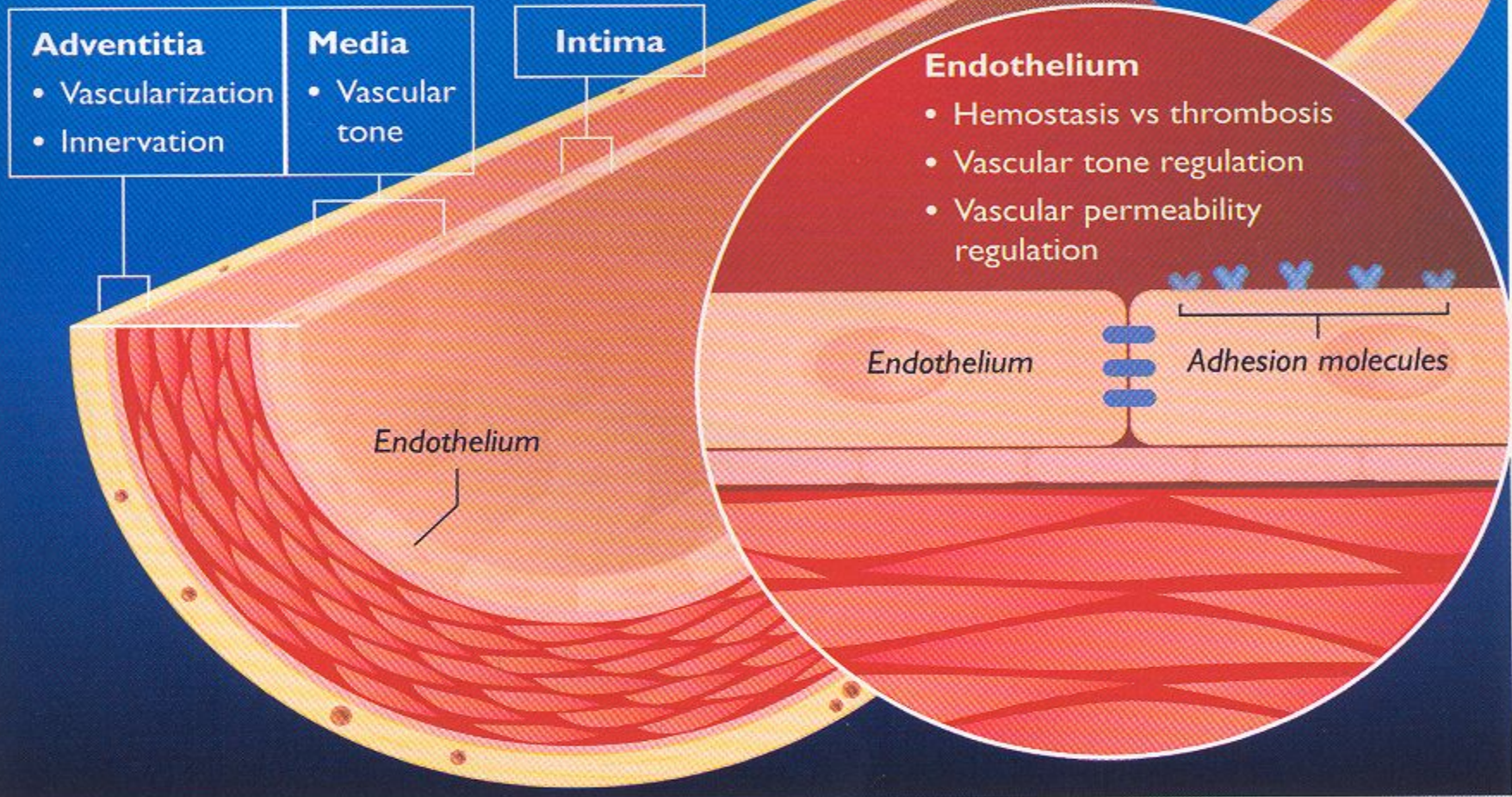


Figure 7 In order to understand AS, one must understand the structure and function of the artery. The artery has three structural components:

- adventitia (which carries blood and nerve supply to the artery itself);
- media (comprised of smooth muscle, which controls vascular tone);
- intima (a basement membrane covered by endothelium which regulates hemostasis, thrombosis, vascular tone and permeability).

The intima is the site of AS.

Изменения сосудистого эндотелия при атеросклерозе

In atherosclerosis

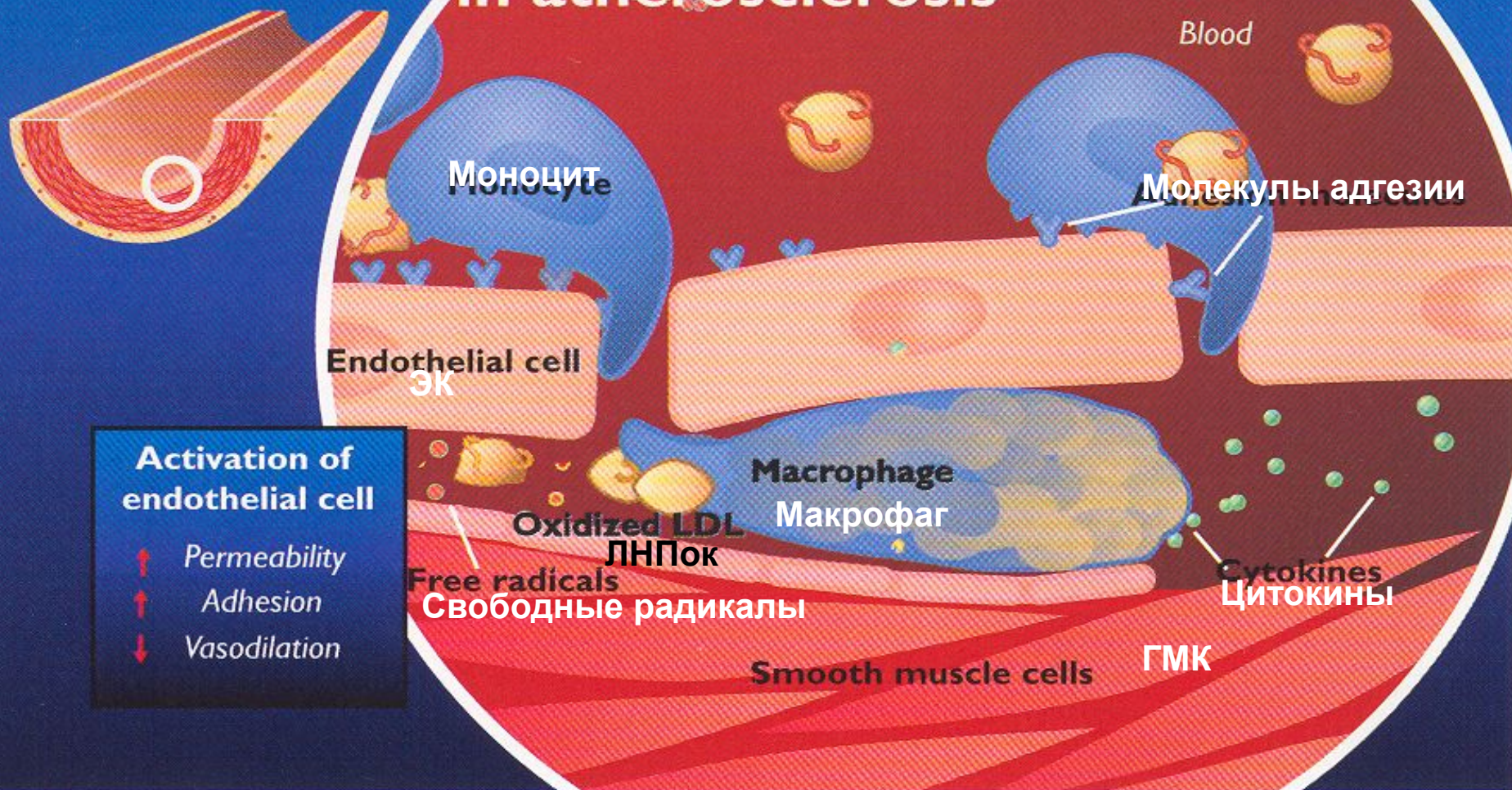


Figure 9 During AS, the integrity of the endothelium is compromised which results in:

- increased permeability, which facilitates the penetration of the intima by atherogenic lipoproteins;
- increased adhesion, which facilitates migration of monocytes into the subendothelium;
- diminished vasodilation, which compromises hemodynamic control.

Diabetes and atherosclerosis

Chronic hyperglycemia → Blood accumulation of glycated proteins



↑ Vascular permeability

Receptor

Release of cytokines
IL-1, TNF α

↑ Oxidized LDL

Macrophage

Cytokines

Vasoconstriction

Smooth muscle cell
proliferation

Coagulation
activation

Figure 26 Chronic hyperglycemia leads to accumulation of glycated proteins in the blood. This causes an increase in vascular permeability which, in turn, increases the level of oxidized LDL. There is also a release of cytokines, which increases the level of vascular inflammation.

HTA, hemodynamic factor and atherosclerosis

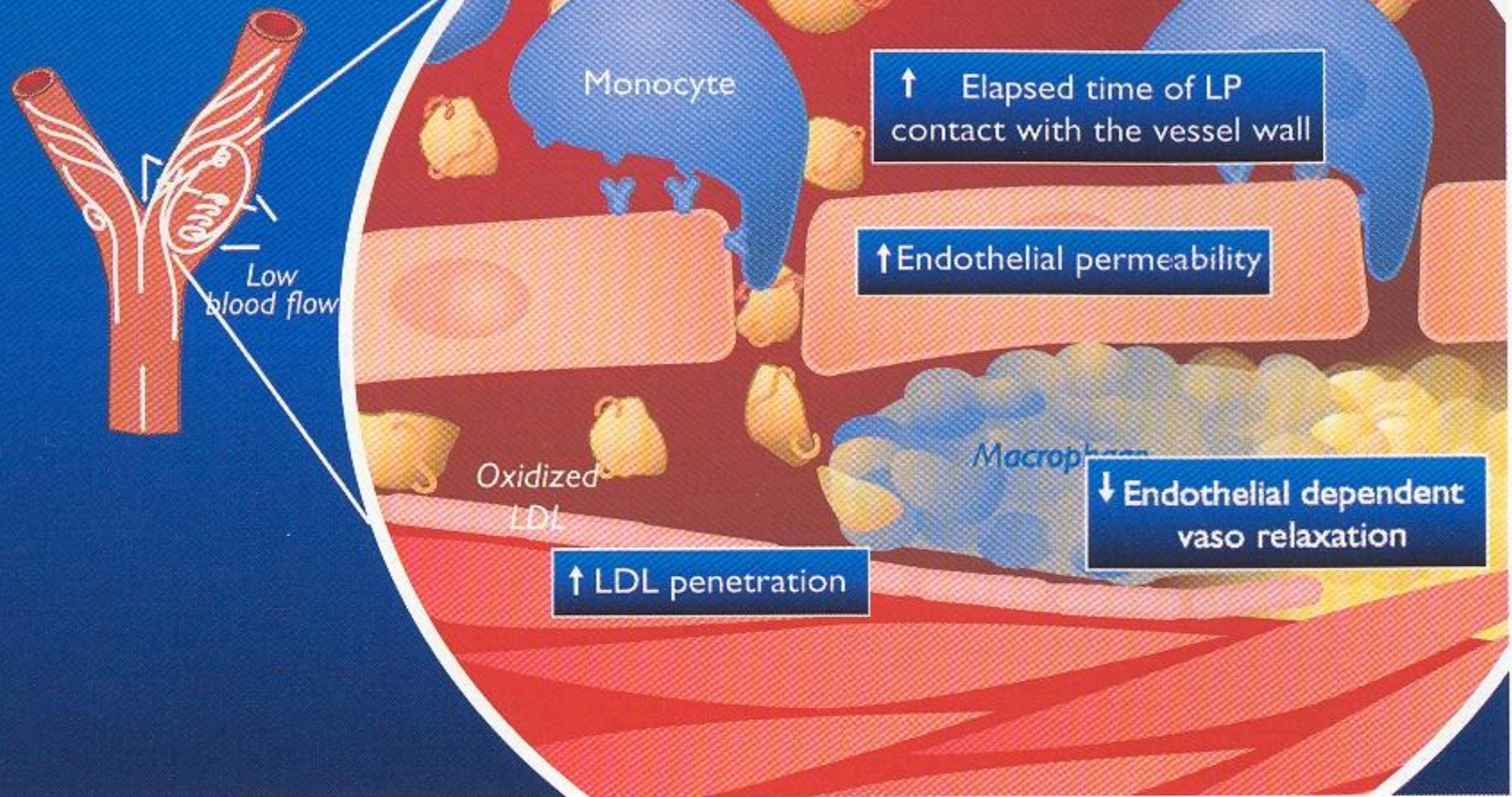


Figure 29 Hypertension creates areas of low shear stress within arteries, which in turn results in:

- increased endothelial permeability;
- increased duration of lipoprotein contact with the endothelium;
- increased lipoprotein penetration;
- decreased endothelium-dependent vasodilation.

Tobacco and atherosclerosis

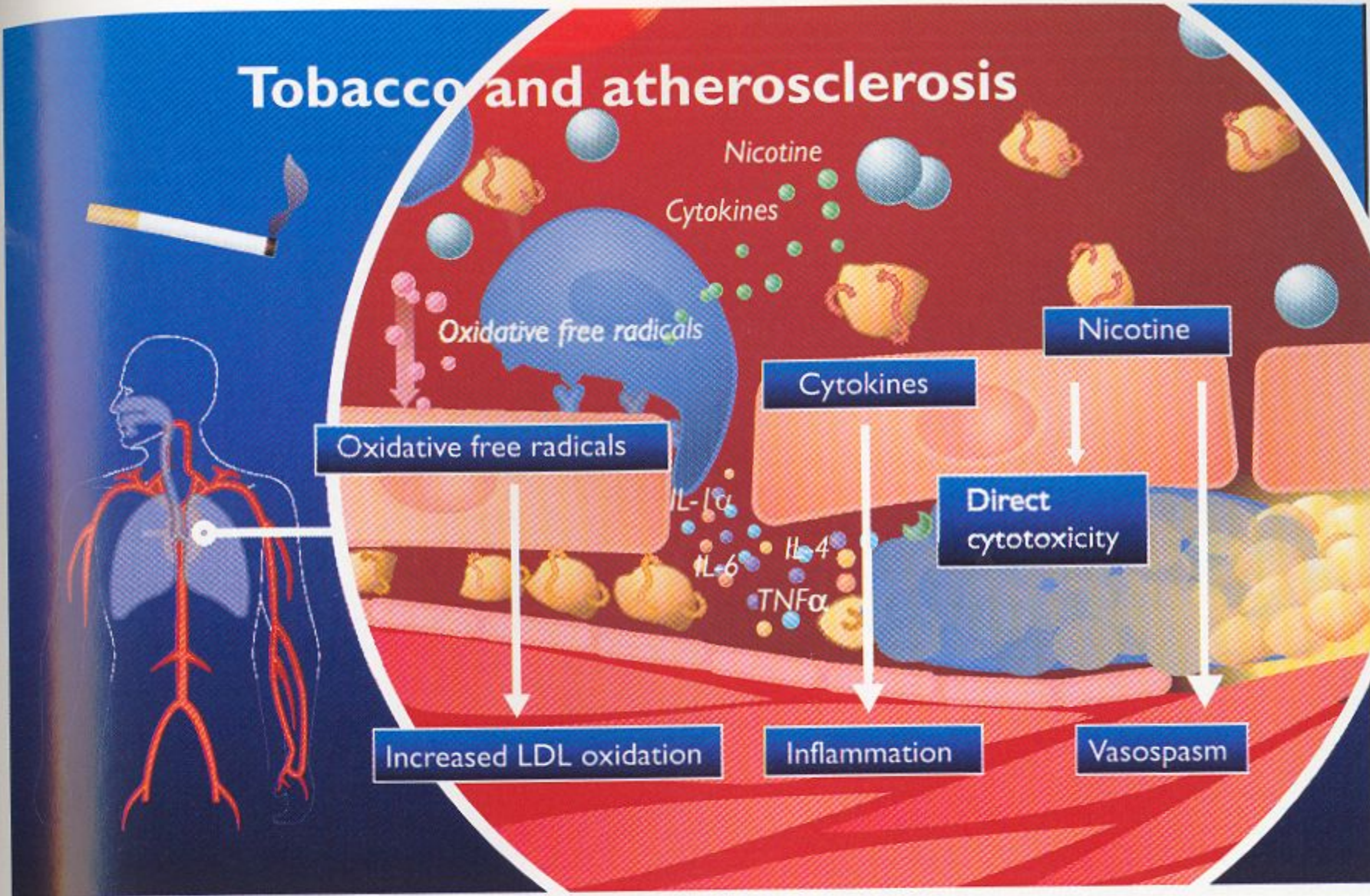


Figure 27 Smoking increases the formation of oxidative free radicals, which raises the level of oxidized LDL. Nicotine has several direct effects, which include:

- increased cytokine production (which raises the level of vascular inflammation);
- direct cytotoxicity;
- vasospasm.



При воздействии различных факторов (дислипидемии, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.) эндотелий утрачивает свои защитные свойства. Липопротеины низкой плотности, особенно модифицированные (окисленные) мелкие плотные легко проникают в субэндотелиальное пространство, через нерегулируемые скэвенджер-рецепторы захватываются макрофагами, из которых формируются так называемые пенистые клетки — первичный субстрат атеросклеротического поражения.



При гипертриглицеридемии из обогащенных триглицеридами липопротеинов формируются ремнанты, или ЛПП, уже обогащенные холестерином. Эти липопротеины представляют собой высокоатерогенную фракцию частиц, которые, как и модифицированные ЛНП, активно проникают в субэндотелиальное пространство, захватываются макрофагами и участвуют в формировании пенистых клеток.



Антиатерогенные свойства ЛВП обусловлены их способностью осуществлять обратный транспорт ХС, когда ХС из клеток периферических (внепеченочных) тканей переносится через плазму крови в печень, откуда он либо возвращается в кровоток в составе вновь синтезированных липопротеидов, либо превращается в желчные кислоты и выводится из организма в составе желчи. Кроме того, ЛВП ингибируют экспрессию молекул адгезии, и моноцитарного белка-«приманки», которые обеспечивают захват моноцитов с их последующей дифференциацией в макрофаги в субэндотелиальном пространстве. Еще одним антиатерогенным свойством ЛВП является их способность препятствовать окислению ЛНП и предотвращать, таким образом, усиление их атерогенных свойств.

Итак, что такое биомаркер?

Это некий показатель, содержание и/или активность и/или наличие/отсутствие которого свидетельствует о нарушениях той или иной (или одновременно нескольких) метаболических систем организма

Что такое персонализированная медицина?

Это умение (возможность) назначить **нужный препарат именно **тому пациенту**, которому он необходим, в **адекватной дозе** и в **подходящее время (срок)**, а также получение информации от пациента о том, удалось ли достичь целевых уровней того или иного показателя и/или уменьшить (устранить) проявления заболевания или их выраженность**

Появление и использование новых биомаркеров тесно связано с развитием новых технологий, включая генетику/геномику, протеомику, метаболомику, липомику, а также биоинформатику, которые в совокупности позволят получить данные, и затем обработать, оценить и интерпретировать получаемую информацию

Знания о новых биомаркерах, механизмах их действия, способах их количественного определения и умение интерпретировать результаты лежат в основе выбора той комбинации (сочетания, набора, панели) измеряемых в крови биохимических показателей, которая позволит установить, характер и выраженность метаболических нарушений, детерминирующих ранние стадии формирования атеросклеротического поражения и его прогрессирования и выбрать адекватную (персонализированную) терапию



■ Первичной мишенью липид-снижающей терапии (как медикаментозной, так и немедикаментозной) являются липопротеины низкой плотности.

■ В качестве вторичных мишеней рассматривают неЛВП-липопротеины, т.е. все апо В-содержащие липопротеины, или аполипопротеин В.

■ Целевой уровень холестерина ЛНП зависит от категории суммарного сердечно-сосудистого риска пациента, который рассчитывается по шкале SCORE с учетом наличия и выраженности факторов риска и/или устанавливается по наличию документированной ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности.