

**9. Тема занятия:** Заболевания сердечно-сосудистой системы. Атеросклероз, стадии развития. Нарушения липидного обмена. Диагностическое значение определения содержания холестерина и его фракций в составе липопротеинов крови. Гиперхолестеролемиа. Основные показатели атеросклероза. Рекомендуемые и пограничные значения общего холестерина, умеренная и выраженная гиперхолестеролемиа.

Следствием нарушения липидного обмена являются сердечно-сосудистые заболевания, поэтому важно уметь диагностировать дислипидемию.

**Цель занятия:** научиться оценивать показатели липидного обмена и высчитывать риск развития сердечнососудистых заболеваний (ССЗ).

**Знать:**

- структуру и функции разных классов липидов,
- особенности исследования липидного спектра,
- алгоритмы диагностики дислипидемий,
- правила взятия крови для исследований липидного обмена,
- механизм развития атеросклероза и основные его осложнения.

**Уметь:**

-интерпретировать полученные результаты исследования липидного спектра при различных патологических состояниях организма человека.

**Липиды** - органические соединения, нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях (эфире, бензине, хлороформе).

**Классификация липидов.**

Существует несколько классификаций липидов. Наибольшее распространение получила классификация, основанная на структурных особенностях липидов. По этой классификации различают следующие основные классы липидов.

**А. Простые липиды:** сложные эфиры жирных кислот с различными спиртами.

1. Глицериды (ацилглицерины, или ацилглицеролы – по международной номенклатуре) представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот.

2. Воска: сложные эфиры высших жирных кислот и одноатомных или двухатомных спиртов.

**Б. Сложные липиды:** сложные эфиры жирных кислот со спиртами, дополнительно содержащие и другие группы.

1. Фосфолипиды: липиды, содержащие, помимо жирных кислот и спирта, остаток фосфорной кислоты. В их состав часто входят азотистые основания и другие компоненты:

а) глицерофосфолипиды (в роли спирта выступает глицерол);

б) сфинголипиды (в роли спирта – сфингозин).

2. Гликолипиды (гликосфинголипиды).

3. Стероиды (холестерин).

4. Другие сложные липиды: сульфоллипиды, аминоклипиды, липопротеины.

**В. Предшественники и производные липидов:** жирные кислоты, глицерол, стеролы и прочие спирты (помимо глицерола и стеролов), альдегиды жирных кислот, углеводороды, жирорастворимые витамины и гормоны.

#### **Функции липидов**

1. Структурная: фосфолипиды, гликолипиды, холестерол – в составе мембран.
2. Энергетическая: при расщеплении 1г жира выделяется 38,9 кДж энергии.
3. Запасающая: накапливаясь, – резервный источник энергии (капля жира в клетке, жировое тело насекомых, подкожная жировая клетчатка).
4. Защитная:
  - физическая защита от механических повреждений;
  - водоотталкивающие свойства: воска: кутикула, перья, шерсть;
  - электрическая изоляция: гликолипиды (миелин);
  - простагландины (повышают  $t$ , стимулируют сокращение мышц внутренних органов).
5. Терморегуляторная:
  - тепловая изоляция (подкожный жир);
  - «бурый жир» – биологический обогреватель.
6. Источник эндогенной воды: окисление 100 г жира дает 107 мл воды.
7. Регуляторная: липиды – предшественники синтеза стероидных гормонов, жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, растительных пигментов.

#### **Холестерин**

Суточное потребление холестерина находится в диапазоне от 0,2 до 0,5 г. В организме ежедневно синтезируется более 1 г. Все клетки организма содержат его в составе своих мембран и теоретически способны его синтезировать. Общее количество холестерина в теле человека огромно – более 300 г.

Холестерин в связанной с жирными кислотами форме содержится в надпочечниках, гонадах (83%), в плазме крови (70%). В остальных тканях – в основном в свободном виде.

#### **Функции холестерина**

- понижает жидкость и проницаемость биологических мембран;
- участвует в обеспечении барьерной функции мембран;
- влияет на активность мембранных ферментов;
- избыток холестерина в цитоплазматической мембране затрудняет работу кальциевых насосов;
- является предшественником стероидных гормонов надпочечников и половых гормонов, витамина Д;
- окисляясь, превращается в желчные кислоты и выводится из организма;
- недостаток холестерина в организме способствует повышенному риску развития опухолевых и вирусных заболеваний.

## Лipopотеины (ЛП)

Частицы ЛП имеют сферическую форму и состоят из гидрофильной оболочки и гидрофобного ядра. Гидрофобное ядро представлено неполярными триацилглицеридами и эфирами холестерина. Гидрофильная оболочка – это верхний мозаичный монослой, состоящий из фосфолипидов, свободного холестерина и апопротеинов. Гидрофильная оболочка обеспечивает растворимость ЛП и определяет пути метаболизма и судьбу каждого ЛП (благодаря апопротеинам).

При проведении электрофореза липопротеины подразделяют на фракции, одна из которых остается на старте (хиломикроны), другие мигрируют к зонам глобулинов –  $\beta$ -ЛП, пре- $\beta$ -ЛП,  $\alpha$ -ЛП, флотирующие  $\beta$  (табл.16).

**Таблица 16**

### Характеристика липопротеинов

Класс ЛП	Плотность	Размер, нм	Состав ЛП, %				Апо	Место образования	Основная функция
			Белок	ТГ	ХС	ФЛ			
ХМ	Менее 0,960	500-700	4	90	1	5	А-IV, В-48, С, Е	тонкая кишка	транспорт экзогенных ТГ
ЛПОНП	0,960-1,006	30-70	10	65	15	10	В-100, С, Е	печень	транспорт эндогенных ТГ
ЛППП	1,007-1,019	15-25	10	35	40	15	В-100 С, Е	катаболизм ЛПОНП	предшественник ЛПНП
ЛПНП	1,020-1,063	15-30	20	5	50	25	В-100	катаболизм ЛПОНП через ЛППП	транспорт ХС
ЛПВП	1,064-1,210	7,0-13	45	5	25	25	А-I, А-II, С, Е	печень, тонкая кишка, катаболизм ХМ и ЛПОНП	обратный транспорт ХС

Апо – апопротеины,

ТГ – триглицериды,

ХС – холестерин,

ФЛ – фосфолипиды.

По величине гидратированной плотности ЛП принято разделять на 5 классов:

- хиломикроны (ХМ),
- ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП),
- ЛП промежуточной плотности (ЛППП),
- ЛП низкой плотности (ЛПНП),
- ЛП высокой плотности (ЛПВП), которые делятся на 2 подкласса ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПВП<sub>3</sub>.

При этом по электрофоретической подвижности

ЛПОНП соответствует пре-β-ЛП,

ЛППП – флотирующим β

ЛПНП – β-ЛП,

ЛПВП – α-ЛП,

ХМ – остается на старте.

Чем меньше размер частиц **ХС ЛПНП**, тем выше их **атерогенность** (критерий, характеризующий риск развития атеросклероза) (рис.7).



**Рис. 7. Структура липопротеинов низкой плотности**

- Размер ЛПНП – предиктор острых коронарных событий и развития ССЗ.
- Доказана связь с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, и их осложнениями.
- Повышение уровня ЛПНП на 10% сопровождается увеличением риска ИБС на 20%.
- Суммарный риск ИБС возрастает при сочетании с другими факторами риска:
  - низкий уровень ЛПВП,
  - курение,
  - артериальная гипертония,
  - сахарный диабет.

**ХС ЛПВП** удаляет избыточный холестерин из тканей и из кровотока и способствует его транспортировке в печень.

• ХС ЛПВП являются антиатерогенными, т.к. сопряжены со снижением риска атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

- Чем ниже уровень ХС ЛПВП, тем выше риск этих заболеваний (низкий уровень ХС ЛВП < 35 мг/дл, или 0.9 ммоль/л).
- Уровень ХС ЛПВП снижен при высоких ТГ.
- Уровень ХС ЛПВП снижен при курении, ожирении, гиподинамии.

### **Триглицериды (ТГ)**

- Обнаружена связь гипертриглицеринемии с повышенным риском осложнений ИБС.
- Эта связь может быть обусловлена:
  - низким уровнем ХС ЛПВП,
  - наличием высокоатерогенных форм ЛПНП (мелкие плотные частицы).

**Общий ХС = ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП + ХС ЛПВП**

#### **Расчет ХС ЛПОНП**

В ммоль/л ХС ЛПОНП = ТГ / 2,2

В мг/дл ХС ЛПОНП = ТГ / 5

#### **Расчет ХС ЛПНП**

В ммоль/л ХС ЛПНП = ОХС – ТГ / 2,2 – ХС ЛПВП

В мг/дл ХС ЛПНП = ОХС – ТГ / 5 – ХС ЛПВП

non-HDL Chol = ХС – ХС ЛПВП

ХС ЛПНП = ХС – (ХС ЛПВП + ТГ\* / 2,2)

\*если уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л (Формула Фридвальда)

### **Исследование липидного обмена**

#### **Правила взятия крови для исследования липидного обмена**

1. Кровь для исследования следует брать утром натощак (для определения ТГ и ХС ЛПНП) через 12–14 ч после приема пищи.
2. Перед взятием крови пациент в течение 2 недель должен придерживаться своей обычной диеты.
3. Вечером накануне взятия крови должен быть исключен прием алкоголя: присутствие алкоголя в крови является распространенной причиной выявления гипертриглицеридемии, даже у голодавших пациентов.
4. Если исследования липидов проводятся у больного, перенесшего инфаркт миокарда, то кровь следует брать либо в течение 24 ч после инфаркта, либо по истечении 3 месяцев, поскольку в период выздоровления метаболизм липидов нарушен.
5. Не допускать стаз крови, т.е. не пережимать сосуды дольше 1 мин.
6. Поза пациента при взятии крови должна быть стандартизована.
7. Использовать один тип пробы крови: капиллярную кровь, сыворотку или плазму крови: уровень липидов в плазме примерно на 4% ниже, чем в сыворотке.

8. Отделение сыворотки (плазмы) от форменных элементов крови проводить в первые 3 ч от момента взятия крови.

9. Пробы хранить при температуре 0–4 °С не более 3 суток.

10. В процессе хранения пробы концентрация триглицеридов меняется под действием эндогенных липаз. Концентрация ТГ падает, а содержание свободного глицерина растет; степень этих изменений индивидуальна и не связана с исходным уровнем ТГ.

11. Измерению липидов и ЛПП мешают гемолиз и иктеричность.

Определение липидного профиля проводить не менее 2 раз в разное время (с интервалом 2 недели), учитывать результаты не менее 2-х измерений.

Результаты анализа липидного спектра интерпретируются согласно табл. 17–18.

**Таблица 17**

**Интерпретация результатов анализа липидного спектра**

Уровень липидов и ЛП	Концентрация липидов и ЛП, ммоль/л				Индекс атерогенности
	ХС	ХС ЛПНП	Х ЛПВП	ТГ	
Желаемый	<5,2	<3,36	>1,0	<2,0	<3,0
Погранично-высокий	5,2-6,5	3,36-4,14	0,9-1,0	2,0-2,5	3,0-4,0
Высокий	>6,5	>4,14	<0,9	>2,5	>4,0

**Таблица 18**

**Целевые уровни содержания липидов в крови согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике, 2003 г.**

Показатель	Пациенты без ИБС и СД:	Пациенты с ИБС или СД

ХС	< 5 ммоль/л	< 4.5 ммоль/л
ХС ЛПНП	< 3 ммоль/л	< 2.5 ммоль/л

Маркёрами увеличения риска смерти от ССЗ являются также:

- ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин,
- ТГ > 1.7 ммоль/л

Низкий ХС встречается при анемии, онкологических заболеваниях, гипертиреозе, некрозе клеток печени.

Уровень липидов в сыворотке крови изменяется также при беременности, физической активности, инфекционных заболеваниях, хирургических вмешательствах, инфаркте миокарда, гормональной терапии.

Под **дислиппротеинемиями** понимают такие изменения в липидном обмене, которые характеризуются повышением, снижением или полным отсутствием одного или двух классов ЛП.

- Абетаалипопротеинемия.
- Гипобетаалипопротеинемия.
- Гиперальфаалипопротеинемия.
- Анальфаалипопротеинемия.
- Семейная наследственная недостаточность ЛХАТ (лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза).

### Гиперлиппротеинемии (ГЛП)

**Гиперлиппротеинемия** – основной фактор риска ИБС, характеризующийся повышенным содержанием липидов и ЛП в сыворотке крови (табл.19).

**Таблица 19**

#### Характеристики гиперлиппротеинемий

Тип ГЛП	Повышено содержание	Содержание ХС	Содержание ТГ	Атерогенность	Распространенность
I	ХМ	Норма	↑↑↑↑	Не доказана	<1%
ПА	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10%
II	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%
III	ЛППП	↑↑	↑↑	+++	<1%

IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45%
V	ЛПОНП и ХМ	↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Развитие ГЛП может быть обусловлено наследственной предрасположенностью и факторами среды (первичный ГЛП), а также такими заболеваниями, как сахарный диабет, патология печени, почек, гормональными нарушениями (вторичные ГЛП) (табл.20).

**Таблица 20**

### Клиническая классификация гиперлипопротеинемий

Первичные гиперлипопротеинемии	Вторичные гиперлипопротеинемии
Полигенные гиперлипопротеинемии	Сахарный диабет
Моногенные гиперлипопротеинемии	Хронический алкоголизм
Семейная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз
Семейная комбинированная гиперлипидемия	Обструктивные заболевания печени
Дисбеталипопротеинемия	Нефротический синдром
Семейная эндогенная гиперглицидемия	Применение бета-блокаторов, диуретиков
Семейная хиломикронемия	

### Диагностика нарушений липидного обмена

Основная цель исследования липидного обмена – выявление нарушений метаболизма липидов как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи исследование липидного спектра необходимо проводить у пациентов, имеющих:

- ИБС с нарушениями мозгового кровообращения и кровотока в крупных артериях;
  - семейную предрасположенность к раннему развитию ИБС (у лиц моложе 60 лет);
  - другие факторы риска: сахарный диабет, артериальную гипертензию и др.;
- локальные липидные отложения (ксантомы, ксантелазы, липидные стрии, липидная дуга роговицы) в возрасте до 50 лет;
- в случае липидимической сыворотки крови.

Диагностику нарушений липидного обмена целесообразно проводить в три этапа:

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

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

Индекс атерогенности для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных ЛП рассчитывается по формуле:



$$IA = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$$

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

3. Третий этап – дифференцирование первичной и вторичной ГЛП, которое проводят методом исключения всех заболеваний, для которых характерны вторичные ГЛП: сахарный диабет, нефротический синдром и иные поражения паренхимы почек, патология печени с явлением холестаза, снижение в крови альбумина, наличие острой или хронической фазы воспалительного процесса и др.

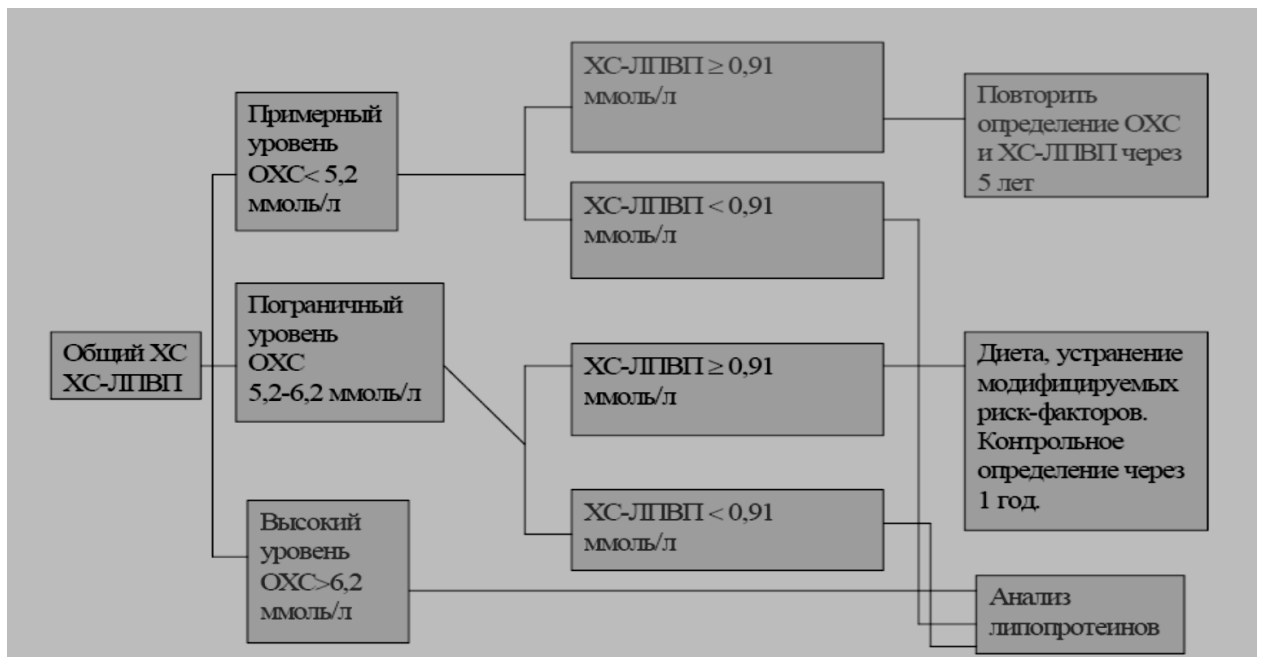
Типирование ГЛП в настоящее время проводят при уровне ХС и ТГ, превышающем 6,2 и 2,3 ммоль/л, соответственно. Комплексное лабораторное исследование позволяет поставить диагноз первичной ГЛП и далее заниматься выяснением конкретных механизмов нарушения метаболизма липопротеинов с целью их коррекции.

**Следствием нарушения липидного обмена являются сердечно-сосудистые заболевания.**

**ИБС** - атеросклеротическое поражение системы коронарных артерий, ведущее к коронарной недостаточности и проявляющееся в виде стенокардии, дистрофии, некрозов (инфарктов), склероза миокарда, а также их последствий и осложнений, в том числе внезапной смерти (рис.8,9).



**Рис.8. Смертность от ИБС в зависимости от уровня ХС сыворотки крови по данным эпидемиологических исследований с использованием мультифакторного анализа.**



**Рис.9 Алгоритм оценки риска ИБС**

**Атеросклероз** - хроническое прогрессирующее заболевание артерий, характеризующееся пролиферативно-синтетическим ответом ряда клеток сосудистой стенки и крови на патологические липопротеины, с формированием в интиме атером (фиброзно-липидных бляшек). Прогрессирование атером приводит к вовлечению меди и к осложнениям (изъязвление, кальциноз, тромбоз и эмболия, аневризмы, кровотечения).

#### **Главные факторы риска развития атеросклероза:**

- Дислипидемии (как наследственные, так и приобретенные).
- Гипертензия (особенно у лиц старше 50 лет).
- Курение.
- Сахарный диабет (особенно инсулиннезависимый тип).
- Принадлежность к мужскому полу (кроме возрастных групп после 75 лет).

#### **«Мягкие» факторы риска развития атеросклероза:**

- Ожирение (особенно абдоминального типа).
- Гиподинамия.
- Хронический стресс.
- Соревновательно-стрессорный тип жизнедеятельности.
- Гиперурикемия.
- Гипергомоцистеинемия и фолатиновый гиповитаминоз.
- Гипервитаминоз Д.
- Использование пероральных противозачаточных средств.

#### **Основные теории атеросклероза**

- Тромбогенная (Рокитанский, 1852; Дьюгид Ж.Б., 1949).

- Паренхиматозного воспаления (Вирхов, 1856).
- Артериомалации (Тома, 1883).
- Инфильтрационно-комбинационная (Аничков Н.Н., Халатов С.С., 1946).
- Протеиновая (Игнатовский, 1908).
- Повреждения эндотелия (Росс, 1976).
- Опухолевая (Бендитт, 1973, 1988).
- Инфекционная (Фабрикант К.Г., 1985).
- Нарушения активного транспорта и дефицита в клетках полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (Титов В.Н., 1995).

При дефиците полиеновых жирных кислот, главным образом  $\Omega$ -3 жирных кислот доминируют 2 процесса:

- изменение структуры и свойств мембран клеток и химической структуры биологически активных эйкозаноидов;
- патологическая компенсация, направленная на создание физиологического активного транспорта в клетки полиеновых жирных кислот.

Некроз мезенхимальных клеток запускает синдром воспаления.

Этапы формирования синдрома патологической компенсации:

1. Образование неоантигена (формирование модифицированных ЛПНП).
2. Активация клеточной и гуморальной звеньев иммунной системы.
3. Синдром воспаления (рис. 10).



Рис.10 Патогенез атеросклероза

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ**

1. Структура, классификация, функции липидов.
2. Атерогенность липопротеинов, маркеры увеличения смертности от ССЗ.
3. Уровни холестерина (желаемый, погранично-высокий, высокий).
4. Правила взятия крови для проведения исследований липидного обмена.
5. Дислипидемии, характеристика, классификация.
6. Первичные гиперлипидемии.
7. Вторичные гиперлипидемии.
8. Этапы диагностики нарушений липидного обмена.
9. ИБС, атеросклероз, понятия причинно-следственные связи.
10. Теории атеросклероза, механизм развития атеросклероза.
11. Алгоритм оценки риска ИБС.

### **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

1. Записать протокол практического занятия с указанием его цели и задачи, классификации липидов, липопротеинов, таблицы интерпретации исследований липидного спектра.
2. Рассмотреть клинические случаи, связанные с нарушением обмена липидов. Дать заключение с внесением в протокол.