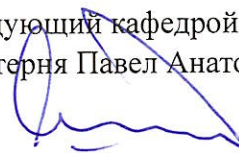


ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н.,
Шестерня Павел Анатольевич



Проверил: к.м.н.,
Пелипецкая Елена Юрьевна

Реферат на тему: Нарушения липидного обмена

Выполнила: врач-ординатор
2 года обучения, специальности общей
врачебной практики (семейной медицины),
Чернова Арина Дмитриевна

Красноярск, 2023

Содержание

Введение.....	3
Липиды и липопротеины плазмы крови человека	4
Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах разной плотности	12
Метаболические взаимоотношения между липопротеинами в плазме крови человека	15
Нарушения липидного обмена, атеросклероз и его клинические проявления	18
Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови	20
Список литературы	28

Введение

Липидный обмен – это сложный процесс, включающий поступление, переваривание и всасывание липидов, биосинтез специфических липидов, их расщепление и выведение конечных продуктов. Любое нарушение одного из этапов этого процесса приводит к тем или иным расстройствам в обмене липидов, которые проявляются качественными и количественными изменениями липидного состава крови. В свою очередь, нарушения липидного обмена (дислипидемии) играют ведущую роль в патогенезе атеросклероза.

Традиционно для оценки липидного обмена используются такие показатели как содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов. Однако в последнее время исследования установили, что эти показатели липидного обмена не в полной мере отражают проатерогенный потенциал крови. Описаны случаи развития атеросклероза у людей с нормальным уровнем холестерина (Genest et al., 1992; Haidari et al., 2001; Shukla et al., 2005; Noël, 2007; Ma et al., 2014). Также известно, что применение липид-снижающей терапии у 5 лиц с сердечно-сосудистой патологией в ряде случаев не приводит к положительным результатам (Superko, 1996; van Lennep et al., 2000; Choi et al., 2010). По данным литературы, определение содержания общего холестерина и триглицеридов способствуют выявлению только 50% нарушений липидного обмена. В связи с этим для повышения клинической информативности показателей липидного обмена исследователями было предложено использовать различные расчетные индексы (Castelli et al, 1986; Millán et al., 2009; Walldius, 2012). Большинство из известных индексов отражают соотношение основных классов липидов в плазме крови, другие являются суррогатными маркерами размера частиц липопротеинов.

Самым простым индексом липидного обмена и широко используемым в повседневной клинической практике является коэффициент атерогенности, предложенный академиком А.Н. Климовым (1977). Коэффициент атерогенности рассчитывается на основании двух показателей – общего холестерина и ХС-ЛПВП и отражает соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в плазме крови. Но в последние годы результаты ряда исследований свидетельствуют, что содержание ХС-ЛПВП не всегда корректно отражает функциональные свойства липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и количество циркулирующих частиц ЛПВП, которое является более объективным показателем антиатерогенного действия этой фракции липопротеинов, чем общее содержание в ней холестерина. Кроме того, при определенных условиях ЛПВП могут становиться

дисфункциональными и проатерогенными. Все это несколько снижает диагностическое и прогностическое значение коэффициента атерогенности.

Существенную роль в инициации и развитии атеросклеротического процесса также играет качественный состав липопротеинов. Каждый класс липопротеинов является гетерогенным и содержит частицы, различающиеся по физико-химическим характеристикам и функциональным свойствам. Например, во фракции липопротеинов низкой плотности 6 (ЛПНП) наиболее высоким атерогенным потенциалом обладают так называемые маленькие, плотные частицы этих липопротеинов. Между тем, оценка содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при преобладании в крови маленьких, плотных частиц ЛПНП приводит к существенной недооценке общего количества этих липопротеинов. Поэтому неоднородность липопротеинов обуславливает необходимость проводить не только количественную, но и качественную оценку липидного профиля крови. Существующие методы определения субфракций липопротеинов достаточно трудоемки и длительны по времени, в связи с этим они практически не используются в клинической практике. Более простым и доступным способом оценки качественного состава липопротеинов является использование индексов липидного обмена, являющихся суррогатными маркерами размера частиц липопротеинов. К таким индексам относятся, прежде всего, соотношение ХС-ЛПНП/аполипопротеин (апо) В и атерогенный индекс плазмы (AIP).

Липиды и липопротеины плазмы крови человека

Липиды – разнообразные по химическому строению вещества, проявляющие ряд общих физических, физико-химических и биологических свойств. Роль липидов в организме весьма разнообразна. Одни из них служат формой депонирования и транспорта веществ, при распаде которых высвобождается большое количество энергии, другие представляют собой важнейшие структурные компоненты клеточных мембран. Липиды участвуют в передаче нервных импульсов в синаптических структурах, процессах терморегуляции, предохранении жизненно важных органов от механических воздействий, в создании эластичности кожных покровов, защите их от избыточного удаления влаги. Некоторые из липидов являются биологически активными веществами, обладающими свойствами модуляторов гормонального влияния. Также липиды способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов, выступают в роли антиоксидантов во многих регулирующих процессах свободнорадикального окисления физиологически важных соединений, обуславливают проницаемость клеточных мембран по отношению к ионам и

органическим соединениям, служат предшественниками ряда стероидов. Роль липидов в физиологических процессах и в развитии патологических состояний наряду с другими факторами зависит от уровня их содержания, качественного состава, характера композиции с белками в плазме.

Основными липидами, находящимися в крови человека, являются неэтерифицированные жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, свободный и этерифицированный холестерин. Суммарное содержание всех перечисленных липидов (общие липиды) в плазме крови взрослых здоровых людей колеблется в пределах 4–8 г/л.

Таблица 1 – Содержание липидов в плазме крови взрослых здоровых людей

Название липида	Содержание г/л и ммоль/л	
Неэтерифицированные жирные кислоты	0,08 – 0,2	0,28 – 0,71
Триглицериды	0,5 – 1,9	0,56 – 2,15
Фосфолипиды	1,1 – 2,75	1,41 – 3,62
Холестерин общий	1,5 – 2,5	3,9 – 6,5
Холестерин неэтерифицированный	0,5 – 0,8	1,3 – 2,1
Холестерин этерифицированный	1,0 – 1,7	2,6 – 4,4

Практически все липиды крови можно рассматривать как составные молекулы, основным компонентом которых является жирная кислота, исключением является только неэтерифицированный холестерин.

Жирные кислоты – это алифатические карбоновые кислоты, число атомов углерода в них может достигать 22-24. У человека жирные кислоты имеют четное число атомов углерода, что обусловлено особенностями их синтеза. Жирные кислоты, как правило, имеют неразветвленную углеродную цепь. Они подразделяются на насыщенные жирные кислоты, не имеющие в своей структуре кратных углерод-углеродных связей, и ненасыщенные – имеющие в своей структуре двойные углерод-углеродные связи. По количеству двойных связей жирные кислоты подразделяются на мононенасыщенные (1 двойная связь) и полиненасыщенные жирные кислоты (2 и более двойных связей).

Жирные кислоты поступают с пищей и синтезируются в организме из продуктов распада углеводов, часть из них постоянно образуется в результате гидролиза триглицеридов в жировой ткани. Жирные кислоты в организме выполняют ряд функций.

Насыщенные кислоты и мононенасыщенная олеиновая кислота, окисляясь в митохондриях, поставляют клетке основное количество АТФ. В состоянии основного обмена окисление жирных кислот происходит в миокарде, печени и диафрагме, а во время физической нагрузки в скелетной мускулатуре. Полиненасыщенные жирные кислоты выполняют структурную функцию, определяют специфичность клеточных мембран высокодифференцированных клеток и являются предшественниками синтеза эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).

Жирные кислоты являются гидрофобными соединениями, поэтому для транспорта в кровяном русле для них необходимы переносчики. Неэтерифицированные жирные кислоты переносятся кровью в виде комплексов с альбумином. Содержание свободных жирных кислот в крови человека невелико (менее 5%). Основная часть жирных кислот (около 95%) в плазме крови находится в этерифицированной форме: в составе моно-, ди- и триглицеридов примерно 45%, фосфолипидов – 35% и эфиров холестерина – 15%.

Глицериды представляют собой сложные эфиры глицерина и жирных кислот. Моно- и диглицериды являются промежуточными продуктами и в плазме крови человека содержатся в сравнительно небольшом количестве. Большая часть глицеридов плазме крови представлена триглицеридами. Триглицериды поступают в организм с едой (экзогенные триглицериды) и синтезируются в организме (эндогенные триглицериды). Они являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. Функция триглицеридов как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо. В состав триглицеридов входят насыщенные и ненасыщенные кислоты. Согласно данным литературы в триглицеридах преобладают олеиновая (37,7 моль%), пальмитиновая (29,5 моль%) и линоленовая (15,0 моль%) кислоты. Миристиновая, пальмитоолеиновая и стеариновая кислоты в триглицеридах представлены в равных пропорциях (около 5,0 моль%). Представленные выше данные о среднем содержании жирных кислот в триглицеридах приведены в обзоре, в котором проанализированы результаты пяти исследований. Между тем, следует отметить, что состав жирных кислот в триглицеридах в значительной мере зависит от потребляемой пищи.

Жирные кислоты, входящие в состав триглицеридов, определяют их физико-химические свойства, в том числе и скорость гидролиза триглицеридов. С наибольшей скоростью гидролизуются триглицериды, в состав которых входит олеиновая кислота. С низкой скоростью осуществляется гидролиз триглицеридов с пальмитиновой кислотой.

Фосфолипиды – разнообразная группа липидов, содержащих в своем составе остаток фосфорной кислоты. Их синтез происходит почти во всех тканях, но главным источником фосфолипидов плазмы служит печень. Фосфолипиды делят на глицерофосфолипиды, основу которых составляет трехатомный спирт глицерол, и сфингофосфолипиды – производные аминспирта сфингозина. Глицерофосфолипиды представляют собой молекулы, в которых две жирные кислоты связаны сложноэфирной связью с глицеролом в первой и второй позициях; в третьей позиции находится остаток фосфорной кислоты, к которому, в свою очередь, могут быть присоединены различные заместители, чаще всего аминспирты. В сфингофосфолипидах жирная кислота связана со сфингозином через аминогруппу. Основными фосфолипидами плазмы крови являются фосфотидилхолин и сфингомиелин. Состав жирных кислот в общих фосфолипидах плазмы крови приводится во многих эпидемиологических исследованиях. По литературным данным, в общем пуле фосфолипидов плазмы крови преобладают пальмитиновая и линолевая кислоты, содержание которых составляет 31,2 моль% и 21,9 моль% соответственно. В несколько меньших количествах обнаруживаются стеариновая (14,3 моль%), олеиновая (10,1 моль%) и арахидоновая (8,3 моль%) кислоты. Содержание длинноцепочечных полиненасыщенных кислот в общих фосфолипидах плазмы крови может составлять от 0,1 до 6,0 моль%. Фосфолипиды являются основными структурными компонентами всех клеточных мембран и внешнего слоя липопротеиновых частиц. В липопротеинах фосфолипиды поддерживают в растворенном состоянии неполярные липиды, такие как триглицериды и эфиры холестерина.

Холестерин является одноатомным вторичным спиртом и может находиться в неэтерифицированной форме и форме эфира. Свободный холестерин является компонентом всех клеточных мембран и той основной формой, в которой он присутствует в большинстве тканей. Исключение представляют кора надпочечников, плазма и атероматозные бляшки, где преобладают эфиры холестерина. Этерифицируется холестерин одной жирной кислотой. В плазме крови человека 70-80% общего холестерина представлено его эфирами. В эфирах холестерина преобладают полиненасыщенные жирные кислоты. Более половины (52,0 моль%) холестерина этерифицировано линолевой кислотой. Этерификация холестерина насыщенными жирными кислотами у человека, как правило, не происходит, поскольку нет ферментов, которые могли бы их гидролизовать. Большинство тканей обладает способностью к синтезу холестерина, но в норме практически весь холестерин синтезируется в печени и дистальной части тонкого кишечника. С пищей в организм поступает 20-30% холестерина. При этом существуют

реципрокные отношения между холестерином, поступающим с пищей, и синтезируемым в организме. Холестерин выполняет важные биохимические функции в организме человека. Он необходим для синтеза стероидных и половых гормонов, образования желчи. Холестерин входит в состав всех клеточных мембран организма, обеспечивая их стабильность и защищая внутриклеточные структуры от разрушительного действия свободных кислородных радикалов, которые образуются при обмене веществ и под влиянием внешних факторов. Также холестерин необходим для нормальной работы головного мозга и иммунной системы.

Все перечисленные выше липиды являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде, поэтому в плазме крови они, за исключением свободных жирных кислот, находятся в составе макромолекулярных комплексов, называемых липопroteинами. Липопroteины – это высокомолекулярные водорастворимые частицы, представляющие собой образованные слабыми, нековалентными связями комплексы белков и липидов, в которых полярные липиды (фосфолипиды, свободный холестерин) и белки составляют поверхностный гидрофильный мономолекулярный слой, окружающий и защищающий внутреннюю гидрофобную фазу (состоящую в основном из этерифицированного холестерина и триглицеридов) от воды. Липопroteины имеют сферическую форму и варьируют в размерах от 5 до 1200 нм. Размеры частиц определяются величиной гидрофобного ядра, в то время как поверхностный слой имеет постоянную толщину, близкую 2,2 нм. Липопroteины отличаются по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию холестерина и триглицеридов и составу аполипoteинов. Современная классификация липопoteинов основана на их плотности (которую оценивают путем ультрацентрифугирования) и подвижности при электрофорезе. Выделяют пять основных классов липопoteинов: хиломикроны, липопoteины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопoteины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП и ЛПВП. Размеры липопoteиновых частиц находятся в обратной зависимости от их плотности: чем крупнее частица, тем меньше ее плотность, и наоборот. В свою очередь, плотность липопoteиновой частицы определяется отношением аполипoteины/липиды: чем больше это отношение, тем выше плотность.

Таблица 2 – Биохимическая характеристика липопoteинов человека

Свойства	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Размер частиц, нм	75-1200	40-70	25-35	22-28	5-12

Плотность, г/см ³	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Подвижность при электрофорезе в агарозном геле	Остаются на старте	Пре-бета	Медленная пре-бета	Бета	Альфа
Состав, %					
Холестерин	3-7	20-30	30-50	51-58	18-25
Триглицериды	80-95	50-65	30-40	4-10	3-7
Фосфолипиды	3-6	15-20	20-25	18-24	24-32
Белок	1-2	6-10	10-15	18-22	45-55
Аполипопротеины	B48, AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, E	B100	AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E
Место образования или источник	Тонкая кишка, липиды пищи	Печень, тонкая кишка	ЛПОНП	ЛПОНП, ЛППП	Печень, тонкая кишка
Атерогенность	Не доказана	Не доказана	Весьма вероятна	Доказана	Антиатерогенные вещества

Хиломикроны являются основной транспортной формой экзогенных жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Это наиболее крупные и наиболее легкие липопротеиновые частицы. Их плотность составляет 0,95 г/мл, и они почти полностью (на 80-95%) состоят из триглицеридов. Они синтезируются в эпителиальных клетках слизистой тонкого кишечника, поступают в лимфатические сосуды и через грудной лимфатический проток попадают в большой круг кровообращения. Хиломикроны содержат апоВ-48, апоС и несколько подтипов апоА. Сами хиломикроны не обладают атерогенными свойствами, но их ремнанты, по-видимому, могут быть атерогенны. Хиломикроны быстро метаболизируются, поэтому плазма крови здоровых людей, при взятии крови натощак, не содержит хиломикронов.

ЛПОНП образуются главным образом в печени и являются основной транспортной формой эндогенных триглицеридов. Время образования частиц ЛПОНП составляет приблизительно 40 минут. Их плотность варьирует от 0,95 до 1,006 г/мл. ЛПОНП содержат около 55% триглицеридов, 19% холестерина и 8% белка. Основными структурно-функциональными белками ЛПОНП являются апоВ-100, апоЕ и апоС. ЛПОНП отличаются большой гетерогенностью как по размерам частиц, так и по составу и физико-химическим свойствам. Размер частиц ЛПОНП влияет на конформационное состояние апоВ и апоЕ, что определяет их субстратное сродство к липолитическим ферментам и степень взаимодействия со специфическими рецепторами клеточных мембран. Роль ЛПОНП в патогенезе атеросклероза точно не установлена, но известно, что его развитие ускоряется при сахарном диабете и болезнях почек на фоне повышенной концентрации ЛПОНП. В клинической биохимии уровень липопротеинов в плазме крови оценивают по содержанию в них холестерина. Концентрацию холестерина ЛПОНП определяют расчетным путем по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972), основываясь на двух допущениях: 1) большая часть триглицеридов плазмы находится в ЛПОНП; 2) весовое отношение триглицеридов к холестерину в ЛПОНП равно 5:1.

ЛППП образуются в капиллярах скелетных мышц, миокарда и жировой ткани в результате расщепления ЛПОНП под действием липопротеинлипазы. Иными словами, ЛППП представляют собой ремнанты ЛПОНП, которые содержат большее количество холестерина. Плотность ЛППП составляет 1,006-1,019 г/мл. ЛППП содержат апоВ-100 и апоЕ. Повышенная концентрация в крови ЛППП проявляется гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией. ЛППП характеризуются коротким временем жизни в крови, так как в норме быстро поглощаются рецепторным путем печенью или превращаются в еще более мелкие ЛПНП под действием печеночной триглицеридлипазы.

ЛПНП являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и считаются самыми атерогенными липопротеинами. Их удельная плотность составляет 1,019-1,063 г/мл. ЛПНП представляют собой более гомогенный класс липопротеинов по сравнению с ЛПОНП. Существует несколько классификаций ЛПНП, отражающих их гетерогенность по различным признакам. Одна из них предусматривает деление ЛПНП на три подфракции в соответствии с их плотностью: легкие (1,018-1,029 г/мл), промежуточные (1,030-1,039 г/мл) и плотные (1,040-1,065 г/мл). Установлено, что маленькие, плотные ЛПНП обладают высокой атерогенностью. Они отличаются тем, что дольше циркулируют в кровотоке, имеют повышенный отрицательный заряд, более подвержены окислению и слабее взаимодействуют с апоВ,Е-рецепторами. ЛПНП содержат около 6% триглицеридов, 50%

холестерина и 22% белка. В их составе содержится примерно две трети всего холестерина плазмы. В отличие от других липопротеинов, ЛПНП содержат только один аполипопротеин – апоВ-100. Избыток ЛПНП – один из главных факторов риска атеросклероза. Раньше определение концентрации ХС-ЛПНП в крови являлось дорогостоящей и трудоемкой процедурой. Сейчас, благодаря появлению нового поколения диагностических наборов, определение содержания ХС-ЛПНП не представляет трудностей. Однако традиционно так сложилось, что и в клинической практике, и в исследовательских работах более часто концентрацию ХС-ЛПНП рассчитывают по формуле Фридвальда.

ЛПВП синтезируются в печени и кишечнике и содержат эфиры холестерина и фосфолипиды. Их плотность находится в пределах 1,063-1,210 г/л. По месту образования ЛПВП представляют гетерогенный класс. Главное место их секреции – паренхиматозные клетки печени и эпителиальные клетки кишечника, помимо этого они также образуются во внутрисосудистом пространстве. В состав ЛПВП входят 5% триглицеридов, 22% холестерина и 40% апобелков, из которых более 90% представлено разными подтипами апоА, а 10% приходится на апоА-IV, апоС, апоЕ и др.. Важнейшей функцией ЛПВП является удаление холестерина из тканей, т.е. обеспечение обратного транспорта холестерина. По современным представлениям, незрелые (наскентные) частицы ЛПВП – хорошие акцепторы свободного холестерина. Свободный холестерин на поверхности ЛПВП этерифицируется с образованием эфиров холестерина. В роли катализатора этерификации свободного холестерина выступает фермент лецитинхолестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), а в качестве кофактора – апоА-1, который является структурным белком ЛПВП. Образованные эфиры холестерина перемещаются с поверхности частиц ЛПВП в гидрофобное ядро, освобождая таким образом дополнительную поверхность для свободного холестерина. По мере накопления в ядре эфиров холестерина, дисковидные частицы ЛПВП преобразуются в сферические, богатые холестерином ЛПВП.

Пул ЛПВП в организме неоднороден. Традиционно выделяют более крупные сферические ЛПВП, содержащие 3 молекулы апоА-I, и мелкие дисковидные, в состав которых входит лишь 2 молекулы апоА-I. Дисковидные и сферические частицы ЛПВП классифицируются как ЛПВП₃ и ЛПВП₂. В настоящее время в зависимости от размеров и плотности ЛПВП выделяют пять основных субпопуляций: 2b, 2a, 3a, 3b и 3c, которые существенно различаются по своим антиоксидантным и антиатерогенным свойствам. Антиатерогенные свойства ЛПВП обычно связывают с их способностью осуществлять обратный транспорт холестерина из периферических органов и тканей в печень для

окисления в желчные кислоты и выведения с желчью. Однако, помимо этого, ЛПВП обладают также антиокислительными, противовоспалительными и антитромботическими свойствами. В популяционных и клинических исследованиях в качестве критерия содержания в крови ЛПВП используется величина ХС-ЛПВП, методы определения которого сравнительно просты, достаточно точны и не требуют дорогостоящей аппаратуры.

Также в плазме крови имеется своеобразный липид-белковый комплекс – липопротеин(а), относящийся к апоВ-содержащим липопротеинам. Липопротеин(а) по плотности (1,051-1,082 г/мл) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Средний диаметр их частиц колеблется в пределах 21,0-26,5 нм. Частицы липопротеин(а) похожи на молекулы ЛПНП, но основным отличием между ними является наличие в составе липопротеин(а) уникального аполипопротеина – апо(а), ковалентно связанного с молекулой апо В-100. Первичная структура активных участков апо(а) имеет 98% гомологии с молекулой плазминогена. Это структурное сходство обеспечивает участие липопротеин(а) в процессах атеротромбоза. Содержание липопротеин(а) в плазме крови может колебаться в очень широких пределах (0,3-300 мг%). Повышенной считают концентрацию липопротеина(а) более 25-30 мг%. Имеются данные, что липопротеин(а) образуется исключительно в печени, независимо от метаболизма ЛПОНП. Концентрация липопротеин(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. Липопротеин(а) рассматривается в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза.

Содержание аполипопротеина-Е в липопротеинах разной плотности

АпоЕ – один из ключевых аполипопротеинов, регулирующих уровень липидов в плазме крови. АпоЕ относится к группе «динамических» апобелков, которые активно перемещаются между липопротеинами разной плотности в процессе их циркуляции в кровеносном русле. Полагают, что содержание метаболически активных аполипопротеинов в составе липопротеинов определяет их функциональные свойства. Изначально апоЕ поступает в плазму крови в составе "насцентных" ЛПВП, затем он переносится на хиломикроны и ЛПОНП. В результате гидролиза триглицеридов, образующих липидное ядро ЛПОНП, образуются ЛППП, при этом в их составе сохраняется большая часть апоЕ. Таким образом, в крови человека выделяют три основных класса липопротеинов, содержащих апоЕ – ЛПОНП, ЛППП и ЛПВП.

Природа молекулярной связи апоЕ с липопротеинами детально не изучена, но полагают, что ее характер в ЛПОНП и ЛПВП отличается. Это предположение основано на том факте, что при ультрацентрифугировании наблюдается диссоциация апоЕ с ЛПОНП, тогда как комплексы апоЕ с ЛПВП проявляют достаточную стабильность. Все количество апоЕ, находящиеся в крови, связано с липопротеинами, в свободном состоянии апобелок не обнаруживается.

Считается, что у взрослого здорового человека при нормолипидемии большая часть апоЕ (до 60%) находится в составе ЛПВП. У новорожденных детей доля апоЕ в составе ЛПВП значительно больше и составляет 87%, при этом общее содержание апоЕ в крови у них выше (примерно в два раза), чем у взрослых людей.

Изменение перераспределения количества апоЕ между фракциями липопротеинов с преимущественным его накоплением в триглицерид-богатых липопротеинах наблюдается как при нормальных физиологических процессах, так и при ряде патологий. Наиболее типичный случай переноса значительного количества апоЕ с ЛПВП на триглицерид-богатые липопротеины отмечается после приема пищи. Развитие алиментарной липемии, проявляющейся повышением в крови уровня триглицеридов, как правило, не приводит к изменению общей концентрации апоЕ в крови, но сопровождается его аккумуляцией преимущественно в триглицерид-богатых липопротеинах. Как показали исследования С.В. Blum (1982), у добровольцев через 5 часов после принятия 100 г кукурузного масла доля апоЕ, связанного с триглицерид-богатыми липопротеинами, увеличивается в среднем на 44%. При этом отмечается прямая зависимость содержания апоЕ в триглицерид-богатых липопротеинах от общей концентрации триглицеридов в плазме крови. Таким образом, циркулирующие в крови ЛПВП являются источником апоЕ, необходимого для эффективного удаления триглицерид-богатых липопротеинов.

Восстановление количества апоЕ в составе ЛПВП после жировой нагрузки до исходного уровня происходит в пределах 4-8 часов. Это происходит, с одной стороны, за счет вновь синтезируемых и секретируемых молекул апоЕ, но, в большей мере, в результате обратного транспорта апобелка на ЛПВП, который наблюдается при превращении триглицерид-богатых липопротеинов в ЛПНП. Трансформация ЛПОНП в ЛПНП осуществляется под действием липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы. В связи с этим полагают, что активность этих ферментов предопределяет обратный перенос молекул апоЕ на частицы ЛПВП.

Не только прием пищи, но и состав потребляемых продуктов может оказывать влияние на количественное распределение апоЕ между отдельными классами

липопротеинов. Оценка двух диет, богатых кукурузным или кокосовым маслом, показала, что преобладание в рационе насыщенных жирных кислот (кокосовое масло) способствует повышению доли apoE в составе ЛПОНП, и наблюдается это на фоне развития гиперлипидемии и увеличения общей концентрации апобелка в крови. Потребление кукурузного масла, богатого ненасыщенными жирными кислотами, не оказывало влияние на распределение apoE между липопротеинами. Влияние обеих диет на липидный профиль крови исследовалось на одной и той же группе здоровых людей с интервалом месяц, продолжительность каждой из диет составляла 18 дней, кровь брали натощак.

Прием стероидных гормональных препаратов также может оказывать влияние на перераспределение apoE между липопротеинами. В исследовании M. Starck et al. (2001) показано, что прием оральных контрацептивов снижает общую концентрацию apoE (на 14%), а также влияет на количественное распределение апобелка между отдельными классами липопротеинов. Так, у женщин, принимающих оральные контрацептивы, по сравнению с контролем отмечалось более низкое содержание apoE (на 31%), входящего в состав ЛПВП и повышение концентрации апобелка (на 19%) в триглицерид-богатых липопротеинах. Аналогичные изменения наблюдались и у женщин в постменопаузе при приеме гормон-заместительной терапии. Высокое содержание apoE в триглицеридбогатых липопротеинах является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее существенное изменение распределения apoE между фракциями липопротеинов отмечается при нарушениях липидного обмена. В частности, при гипертриглицеридемии практически все количество apoE (70-90%) связано с триглицерид-богатыми липопротеинами. Такая преимущественная аккумуляция apoE в триглицерид-богатых липопротеинах, с одной стороны, свидетельствует о замедлении элиминации этих частиц, а с другой указывает на снижение обратного транспорта апобелка на ЛПВП. Длительная циркуляция триглицерид-богатых липопротеинов с высоким содержанием апобелка наблюдается, в первую очередь вследствие того, что избыточное содержание триглицеридов не позволяет молекуле принять нужную конформацию для формирования кооперативного лиганда – apoE/B-48 или apoE/B-100, обеспечивающего активное рецепторное поглощение липопротеинов клетками. Нарушение гидролиза триглицеридов в хиломикронах и ЛПОНП не только замедляет их рецепторный эндоцитоз, но и тормозит их дальнейшее метаболические превращения, что приводит к снижению обратного транспорта apoE на ЛПВП.

Изменение количественного распределения апоЕ между липопротеинами наблюдается и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, при этом в ряде случаев показатели липидного обмена могут сохраняться в пределах нормальных значений. В исследовании Barbagallo C.M. et al. (2006) показано, что, по сравнению со здоровыми людьми, у больных ишемической болезнью сердца, но с нормолипидемией, отмечается повышение доли апоЕ-обогащенных триглицерид-богатых липопротеинов в общем пуле данных липопротеинов. Снижение процентного содержания апоЕ в составе ЛПВП, без изменения общей концентрации апоБелка в крови, наблюдается у больных, перенесших инсульт.

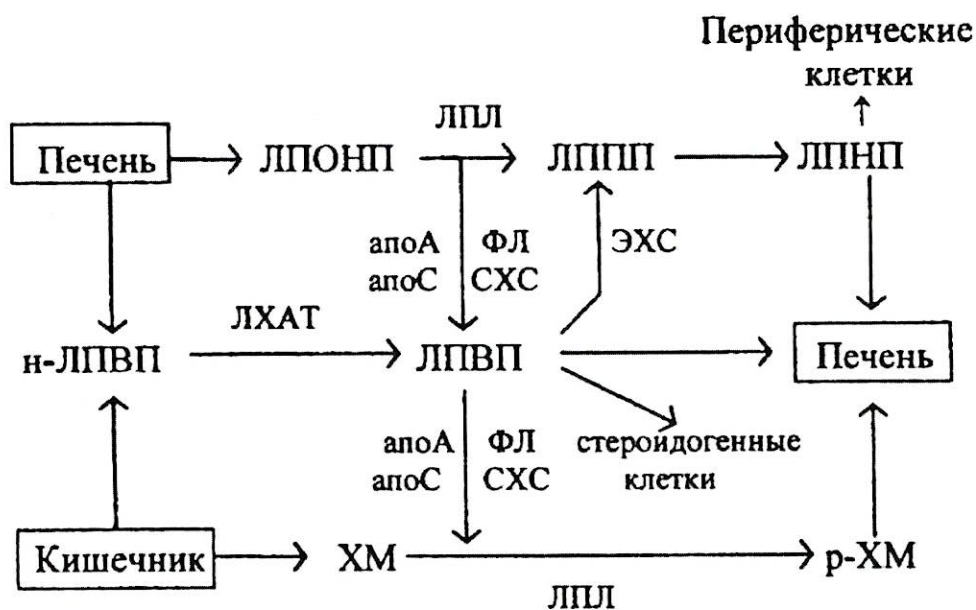
Таким образом, определение содержания апо-Е в отдельных классах липопротеинов наряду с общей концентрацией апоБелка в крови может иметь важное клинко-диагностическое значение.

Метаболические взаимоотношения между липопротеинами в плазме крови человека

Метаболизм липопротеинов – это сложный динамический процесс, включающий в себя как разнообразные перемещения липидов и аполипопротеинов между отдельными классами липопротеинов, так и целый ряд реакций, катализируемых ферментами. В момент выхода из энтероцитов и гепатоцитов в лимфу и кровоток nascentные липопротеины являются липид-транспортными молекулами, состоящими только из одного транспортного апоБелка. АпоА-I входит в состав nascentных ЛПВП, апоВ-48 – nascentных хиломикрон, а апоВ-100 – nascentных ЛПОНП. В крови с каждым из nascentных липопротеинов сразу ассоциируются несколько динамичных апоБелков, каждый из которых обладает специфичной функциональной активностью. Динамичные аполипопротеины инициируют в крови биохимические превращения липопротеинов (гидролиз и этерификацию липидов).

Кишечник и печень рассматриваются как главные органы синтеза липопротеинов. Попадая в сосудистое русло, липопротеины подвергаются метаболическим превращениям с участием ферментов. Кроме того, между липопротеинами происходит постоянный обмен липидными компонентами посредством липид-переносящих белков, и обмен аполипопротеинами, которые, с одной стороны, являются кофакторами ферментов внутрисосудистой трансформации липопротеинов, с другой служат лигандами для специфических рецепторов на поверхности клеток. В зависимости от свойств

липопротеинов, они захватываются клетками тканей и органов рецептор-опосредованным путем либо путем нерегулируемого эндоцитоза.



н-ЛПВП – насыщенные ЛПВП; р-ХМ – ремнанты ХМ

Ключевые этапы: гидролиз ТГ-насыщенных ЛП липопротеинлипазой (ЛПЛ); превращение ЛПОНП в ЛППП; перенос поверхностных липидов и аполипопротеинов, высвобождаемых при липолизе, к ЛПВП; прогрессирующее насыщение ЛППП и ЛПНП эфирами ХС, переносимых от ЛПВП и образуемых в результате ЛХАТ-реакции; удаление ЛПНП и р-ХМ печенью и периферическими клетками.

Рисунок 1 – Упрощенная схема метаболизма липопротеинов

Хиломикроны, попадая в кровоток, обмениваются с ЛПВП аполипопротеинами (отдают часть апо-А и получают апо-С и апо-Е) и подвергаются липолизу. Период полужизни хиломикронов составляет 10-15 мин. Гидролиз триглицеридов в хиломикронах происходит под действием липопротеинлипазы, которая активируется апоС-II. Высвобождаемые при этом жирные кислоты проникают в прилежащие жировые или мышечные клетки, в которых либо реэтерифицируются в триглицериды, либо окисляются. В результате действия липопротеинлипазы количество триглицеридов в хиломикронах снижается на 90%, при этом размеры их частиц уменьшаются, а апоС переносятся обратно на ЛПВП. Образовавшиеся частицы называются ремнантами хиломикрон. Они содержат в себе фосфолипиды, холестерин, жирорастворимые витамины, апоВ-48 и апоЕ. Удаление ремнантов хиломикрон происходит в печени путем специфического эндоцитоза при участии апоЕ-рецепторов гепатоцитов. В клетке белки и липиды ремнантных частиц гидролизуются ферментами лизосом, а затем утилизируются. Общий результат транспорта

липидов хиломикронами заключается в доставке пищевых триглицеридов в жировую ткань, а холестерина в печень.

В кровеносном русле ЛПОНП, как и хиломикроны, подвергаются действию липопротеинлипазы. ЛПОНП в норме очень быстро метаболизируются (период полужизни менее 2-4 ч). Под действием липопротеинлипазы триглицериды ЛПОНП расщепляются на глицерин и незатерифицированные жирные кислоты, которые используются жировой тканью, миокардом и скелетной мускулатурой в качестве энергетического субстрата. Наряду с процессом делипидизации ЛПОНП, происходит частичная депротеинизация этих липопротеинов, которая проявляется, прежде всего, в переносе апоС на ЛПВП. При этом показано, что не все апоС с одинаковой скоростью покидают ЛПОНП в процессе гидролиза триглицеридов; апоС-II быстрее, чем апоС-III, удаляются с ее поверхности. Обогащение ремнантных частиц холестерином способствует удержанию на их поверхности апоЕ, обладающего большим по сравнению с апоС-II, сродством к данному стерину. В результате ферментативного катаболизма ЛПОНП образуются ремнанты этих липопротеинов.

ЛППП или ремнанты ЛПОНП имеют два пути метаболизма. В норме около 30-40% ЛППП удаляется из кровотока печенью посредством апоВ,Е-рецепторов. Другая часть ЛППП подвергается воздействию печеночной триглицеридлипазы, что ведет к гидролизу оставшихся триглицеридов с образованием ЛПНП. В процессе образования ЛПНП большая часть апоЕ и апоС покидает ЛППП и ассоциируются с ЛПВП.

При нормальных физиологических условиях все ЛПНП у человека образуются в результате катаболизма ЛПОНП в кровеносном русле. ЛПНП метаболизируются двумя основными путями, период полужизни этих липопротеинов в крови в среднем составляет 2,5 дня. Первый путь метаболизма – связывание с апоВ/Е-рецепторами печени, надпочечников и периферических тканей, включая гладкомышечные клетки и фибробласты. В норме рецептор-опосредованным путем удаляется около 75% ЛПНП из циркуляции. После проникновения в клетку частицы ЛПНП подвергаются деградации с высвобождением свободного холестерина, который выполняет регуляторную роль. При избытке внутриклеточного холестерина он через взаимодействие с геном рецептора ЛПНП подавляет синтез рецепторов к ЛПНП, и, наоборот, при низком уровне внутриклеточного холестерина синтез рецепторов к ЛПНП возрастает.

Второй путь катаболизма ЛПНП — это свободнорадикальное окисление ЛПНП. Перекисно-модифицированные ЛПНП слабо распознаются апоВ/Е-рецепторами, но быстро распознаются и захватываются так называемыми сквенджер-рецепторами макрофагов.

Этот путь катаболизма ЛПНП, в отличие от рецептор-зависимого пути, не подавляется при увеличении количества внутриклеточного холестерина. Продолжение этого процесса приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами холестерина пенистые клетки — компоненты жировых пятен. Последние являются предшественниками атеросклеротических бляшек.

Катаболизм триглицерид-богатых липопротеинов (хиломикроны и ЛПОНП) имеет непосредственное отношение к образованию ЛПВП. В токе крови хиломикроны и ЛПОНП под действием липопротеинлипазы превращаются в ремнанты, теряя значительную часть триглицеридов, что приводит к уменьшению объема ядра частицы. При этом в поверхностном слое создается избыток полярных компонентов: белков, фосфолипидов и холестерина. Показано, что они образуют выпячивание и своеобразные отростки на поверхности таких частичнодеградированных липид-белковых комплексов. Излишки полярных компонентов, в том числе апоА, уходят с поверхности частиц, образуя самостоятельные структуры везикулярной или дискоидальной формы. С другой стороны, перенос эфиров холестерина и фосфолипидов с ЛПОНП и ЛПНП на ЛПВП обеспечивает превращения дисковидных насцентных частиц данных липопротеинов, синтезированных в печени, в зрелые, сферические молекулы ЛПВП. Впоследствии ЛПВП связываются с рецепторами печени и разрушаются. Период полужизни ЛПВП составляет 2,5 суток.

Взаимопревращение липопротеинов, переход их компонентов из одного класса в другой, роль аполипопротеинов как кофакторов ферментных систем тесно взаимосвязаны и представляют звенья одного гомеостатического механизма, нарушения которого может быть одной из причин патологии липидного обмена.

Нарушения липидного обмена, атеросклероз и его клинические проявления

Нарушения липидного обмена (дислипидемии) включают все разновидности изменения метаболизма липопротеинов, проявляющееся модификацией липидного состава крови. Более узким понятием является гиперлипидемия, отражающая увеличение уровня липидов в крови. Чаще всего рассматриваются такие ее разновидности, как гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Нарушения липидного обмена могут быть первичными или вторичными. Первичные (наследственные) дислипидемии детерминированы единичными или множественными мутациями соответствующих генов, в результате которых наблюдается гиперпродукция или нарушение утилизации липидов. Вторичные (приобретенные) дислипидемии

возникают из-за неправильного образа жизни, на фоне ряда заболеваний и при приеме некоторых лекарств. Под неправильным образом жизни понимается снижение физической активности (гиподинамия), наличие диетических погрешностей (высокое содержание в пище насыщенных жирных кислот и дефицит полиненасыщенных жирных кислот) и вредных привычек. Вторичные дислипидемии часто связаны не только с изменением абсолютных уровней липидов и липопротеинов, но также и с изменениями их качественного состава. Вторичная дислипидемия при отсутствии адекватного лечения, в конечном итоге, ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Атеросклероз – хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеинов в интиму сосудов. Клиническими проявлениями атеросклероза являются различные широко распространенные сосудистые заболевания разных органов: сердца, аорты, головного мозга, почек, нижних конечностей. Атеросклеротическая бляшка затрудняет кровоток и вызывает ишемию и гипоксию органа, а при полной закупорке сосуда бляшкой или индуцированным ею тромбом возникают грозные осложнения атеросклероза: инфаркт миокарда, инсульт, гангрена конечностей.

Атеросклеротическим изменениям подвержены все артериальные сосуды крупного и среднего калибра. Атеросклероз в зависимости от преимущественной локализации может быть причиной разнообразных заболеваний. Поражение коронарных артерий ведет к развитию ишемической болезни сердца. При атеросклерозе сосудов мозга повышается утомляемость, снижается работоспособность, ухудшается память, повышается возбудимость, ухудшается сон ночью и повышается сонливость днем. Атеросклеротический процесс в аорте может привести к атрофическим изменениям мышечного слоя в зоне поражения, в результате чего формируется аневризма аорты. Следствием атеросклероза мезентериальных сосудов может быть гангрена кишечника. Атеросклеротический процесс в периферических артериях нижних конечностей может быть причиной перемежающейся хромоты. Последствием атеросклероза почечных артерий является стойкая ишемия почек, которая приводит к уменьшению почечного кровотока и стабильно-высокой артериальной гипертензии.

Также считается, что нарушения липидного обмена могут быть причиной целого комплекса нейродегенеративных заболеваний – болезней, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель нервных клеток в определенных областях центральной нервной системы. К числу данных заболеваний относится сенсоневральная тугоухость,

возникающая вследствие дегенеративно-атрофических процессов в чувствительных нервных клетках внутреннего уха, слухового нерва и центральных образованиях слуховой системы. Диагноз сенсоневральная тугоухость устанавливается при снижении слуха более чем на 30 дБ по крайней мере на трех смежных частотах на протяжении 3-х дней. К настоящему моменту патогенез сенсоневральной тугоухости до сих пор не выяснен. В качестве этиологических факторов этого заболевания рассматриваются инфекционные заболевания, токсические воздействия, травмы, шум, вибрация, а также ишемические сосудистые нарушения на разных уровнях слухового анализатора. Считается, что нарушения микроциркуляции внутреннего уха могут быть обусловлены атеросклеротическими поражениями стенки сосудов и изменениями реологических свойств крови.

Первые сообщения о взаимосвязи липидов плазмы крови со слуховой функцией появились более 50 лет назад. Они были основаны на том, что у пациентов с сенсоневральная тугоухостью в качестве сопутствующего симптома часто наблюдалась гиперлипидемия. Впоследствии многочисленными исследованиями было показано, что уровень липидов оказывает влияние на вероятность развития сенсоневральной тугоухости, в том числе и при воздействии внешних неблагоприятных факторов (шум, вибрация), а также определяет степень потери слуха и исходы лечения сенсоневральной тугоухости. О важной роли липидов в патогенезе сенсоневральной тугоухости свидетельствуют и результаты успешного лечения больных путем коррекции липидного обмена. Существуют и экспериментальные работы на животных, показывающие структурные изменения в улитке при индуцированной гиперлипидемии. Причем изменения в слуховом аппарате отмечаются как на морфологическом, так и функциональном уровнях. Между тем, ряд исследователей сообщают об отсутствии причинно-следственной связи между дислипидемией и сенсоневральная тугоухостью. Поэтому до сих пор вопрос о том, способствуют ли нарушения липидного обмена развитию сенсоневральной тугоухости, остается спорным.

Индексы липидного обмена: информативность и клиническое значение при оценке атерогенности липидного профиля крови

Для характеристики нарушений липидного обмена в клинической практике используют показатели содержания общего холестерина, триглицеридов и ХСЛПВП. Однако в последнее время исследования установили, что традиционные показатели липидного обмена не в полной мере отражают проатерогенный потенциал крови. Известно,

что атеросклероз может развиваться при нормальном содержании липидов в крови или же, напротив, отсутствовать у лиц с высокими уровнями общего холестерина. Во многом это связано с тем, что в развитии атеросклероза большое значение имеет не абсолютное содержание липидов в крови, а баланс атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. В связи с этим в практике стали широко использоваться различные расчетные показатели и индексы.

Коэффициент атерогенности и индексы Castelli. Наиболее известными индексами, отражающими соотношение между атерогенных и антиатерогенных липопротеинами, являются коэффициент атерогенности и индексы Castelli 1 и Castelli 2.

- коэффициент атерогенности – $(\text{общий холестерин} - \text{ХС-ЛПВП})/\text{ХС-ЛПВП}$
- индекс Castelli 1 – $\text{общий холестерин}/\text{ХС-ЛПВП}$
- индекс Castelli 2 – $\text{ХС-ЛПНП}/\text{ХС-ЛПВП}$

Первые два индекса являются аналогами: коэффициент атерогенности, предложенный академиком А.Н. Климовым (1977), широко используется в России, тогда как на Западе в основном применяется индекс Castelli 1. Преимущество этих индексов заключается в том, что они рассчитываются на основании относительного простого определения двух показателей – общего холестерина и ХС-ЛПВП. Тогда как при расчете индекса Castelli 2 используется показатель ХС-ЛПНП, который обычно не определяют, а рассчитывают по формуле Фридвальда (Friedewald et al., 1972), что может вносить дополнительную погрешность в вычисление коэффициента.

Введение А.Н. Климовым коэффициента атерогенности было обосновано тем, что он более логичен и понятен врачам, чем индекс Castelli 1, поскольку отражает отношение не всего холестерина, а только холестерина атерогенных липопротеинов к холестерину антиатерогенных липопротеинов.

Многочисленные клинические исследования показали, что вышеперечисленные индексы являются хорошими индикаторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их прогностическая значимость выше, чем у показателей общего холестерина и ХС-ЛПВП по отдельности. Оптимальным считается, чтобы у здоровых людей величина коэффициента атерогенности не превышала 3, индекса Castelli 1 – 4, и индекса Castelli 2 – 2,5. Чем выше значения этих индексов, тем больше вероятность возникновения, наличия и прогрессирования атеросклероза и его клинических проявлений.

ХС-нелПВП. На основании значений общего холестерина и ХС-ЛПВП можно рассчитать еще один показатель – холестерин, не связанный с ЛПВП (ХСнелПВП). ХС-

неЛПВП отражает количество холестерина во всех атерогенных липопротеинах, к которым относятся как триглицерид-богатые липопротеины, так и обогащенные эфирами холестерина ремнанты этих липопротеинов, а также липопротеин(а). В 2001 году этот показатель был добавлен в рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) США в качестве вторичной терапевтической мишени у лиц с высокими уровнями триглицеридов ($>2,3$ ммоль/л). Показано, что у лиц с высоким содержанием триглицеридов, вычисление ХС-ЛПНП по формуле Фридвальда приводит к неверным результатам, и в этом случае рекомендовано рассчитывать ХС-неЛПВП. ХС-неЛПВП использовался в ряде исследований в качестве маркера кардиоваскулярного риска, при этом было показано, что он являлся более лучшим предиктором развития патологии по сравнению с ХСЛПНП, а также как диагностический критерий метаболического синдрома. Верхней границей нормы ХС-неЛПВП считается 4 ммоль/л.

Соотношение apoB/apoA-I. Баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами также может быть оценен на основании определения содержания в крови apoB и apoA-I и расчета соотношения apoB к apoA-I. Изучение концентрации аполипопротеинов при различных патологиях было начато еще в конце 70-х годов. Особое внимание уделялось определению аполипопротеинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 80-е годы многими исследованиями было установлено, что концентрация apoA-I ниже, а apoB выше у больных ишемической болезнью сердца по сравнению с лицами без этого заболевания. При обследовании лиц с ангиографически документированным атеросклерозом показано, что определение в крови содержания apoA-I и apoB имеет большое значение для выявления факторов риска атеросклероза коронарных артерий, при этом соотношение apoB/apoA-I является более чувствительным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем уровень отдельных аполипопротеинов.

Самым крупным проспективным исследованием, в котором изучалось прогностическое значение соотношения apoB/apoA-I, является шведский проект – AMORIS (Apolipoprotein-related MOrtality RISk), продолжавшийся 25 лет и включающий более чем 175,000 индивидов. Первоначально в это исследование отбирали практически здоровых людей, возникающие впоследствии у них сердечно-сосудистые заболевания соотносили с лабораторными показателями, полученными при первом посещении врача. В результате было установлено, что соотношение apoB/apoA-I является мощным предиктором риска развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта и риска смерти от аневризмы аорты. В то же время было

показано, что соотношение apoB/apoA-I не связано с риском возникновения рака и деменции.

Другое широкомасштабное стандартизированное исследование острого инфаркта миокарда (INTERHEART), построенное по принципу случай-контроль, включало 15,125 пациентов с инфарктом миокарда и 14,820 здоровых людей из 52 стран. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы определить, какой из девяти наиболее распространенных факторов риска имеет самое сильное отношение к развитию инфаркта миокарда. В качестве факторов риска рассматривались липидный состав крови, курение, алкоголь, диабет, гипертензия, абдоминальное ожирение, потребление овощей и фруктов, психосоциальные условия и уровень физической нагрузки. Все перечисленные факторы были в той или иной степени связаны с риском возникновения инфаркта миокарда. Но наиболее высокую прогностическую значимость показало соотношение apoB/apoA-I, даже в сравнении с уровнями общего холестерина и ХС-ЛПВП и традиционно используемыми индексами Castelli 1 и Castelli 2 (Yusuf et al., 2004; McQueen et al., 2008).

Среди других крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалось соотношение apoB/apoA-I в качестве предиктора сердечно-сосудистой патологии, можно отметить стандартизированное исследование по типу случай-контроль INTERSTROKE, проведенное в 22 странах (O'Donnell et al., 2010), шведское исследование (ULSAM – Uppsala Longitudinal Study of Adult Men), основанное на наблюдении за изначально здоровыми 50-летними мужчинами (n=1108) на протяжении 27 летнего периода, датское исследование (EPIC-Norfolk study) (van der Steeg et al., 2007), аугсбургское исследование (MONICA/Kora) и многие другие.

В клинических исследованиях соотношение apoB/apoA-I также успешно используется. Показано, что соотношение apoB/apoA-I является независимым предиктором инсулинорезистентности, коррелирует с количеством проявлений компонентов метаболического синдрома и ангиографически документированного атеросклероза, со степенью ожирения. Также это соотношение используется при мониторинге результатов гиполипидемической терапии.

Считается, что общепринятый способ оценки уровня липопротеинов в крови путем измерения содержания холестерина в их составе не всегда адекватно отражает число липопротеинов. Это связано с тем, что количество холестерина в составе липопротеинов может сильно варьировать вследствие активного обмена липидных компонентов между липопротеиновыми частицами. В отличие от холестерина липопротеинов, липид-транспортные apoB и apoA-I не покидают молекулу липопротеина, в формировании

которой они участвуют. В связи с этим апоВ и апоА-I считаются лучшими маркерами нарушений липидного профиля крови. АпоВ является структурным компонентом ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, причем каждая частица липопротеина содержит только одну молекулу апобелка. Поэтому уровень апоВ отражает общее количество атерогенных частиц в крови. АпоА-I является структурным компонентом антиатерогенных ЛПВП, на каждую частицу липопротеина приходится 2-3 молекулы апобелка. Таким образом, соотношение апоВ/апоА-I отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами в крови и служит ранним потенциальным маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Пороговые значения соотношения апоВ/апоА-I, которые определяют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, составляют 0,9 для мужчин и 0,8 для женщин.

Соотношение ХС-ЛПНП/апоВ. Соотношение ХС-ЛПНП/апоВ является суррогатным маркером размера частиц. Оно основано на том, что основная часть всего апоВ содержится в ЛПНП, а каждая их частица имеет в своем составе только одну молекулу апобелка. Поэтому уровень апоВ позволяет оценить общее количество частиц ЛПНП. В связи с этим соотношение ХС-ЛПНП к апоВ обеспечивает приблизительную информацию о размере частиц ЛПНП. Установлено, что соотношение ХС-ЛПНП/апоВ менее 1,2 указывает на наличие в плазме крови значительного количества маленьких, плотных частиц ЛПНП. Как показали проспективные эпидемиологические исследования, большое количество маленьких, плотных частиц ЛПНП в крови связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Между тем, существуют противоположные мнения о возможности использования соотношения ХС-ЛПНП/апоВ в качестве маркера размера частиц ЛПНП. Одни авторы заявляют о высокой корреляции значений соотношения ХС-ЛПНП/апоВ с измеренными размерами частиц ЛПНП, тогда как другие не рекомендуют использовать это соотношение в качестве маркера маленьких, плотных частиц ЛПНП.

Атерогенный индекс плазмы (AIP). Атерогенный индекс плазмы (AIP) отражает баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами и теоретически указывает на скорость этерификации холестерина в ЛПВП и размер частиц ЛПВП и ЛПНП. Он был предложен М. Dobiasova с коллегами в 2001 году и представляет собой логарифм отношения триглицеридов к ХС-ЛПВП. Показатели атерогенного индекса плазмы (AIP) могут варьировать от отрицательных до положительных значений, это связано с тем, что логарифм чисел меньше единицы является отрицательным. По сути, атерогенный индекс плазмы (AIP) является аналогом соотношения триглицериды/ХС-ЛПВП, которое тоже используется для оценки риска развития атеросклероза. Но как показали исследования,

прологарифмированные значения соотношения триглицериды/ХС-ЛПВП проявляют большую статистическую значимость при выполнении многомерных сравнительных анализов, чем показатели этого соотношения до преобразования.

Значения атерогенного индекса плазмы (AIP) одинаково высоко коррелируют с размерами частиц липопротеинов, как измеренными непосредственно с помощью градиентного гель-электрофореза, так и определенными путем не прямой оценки по скорости этерификации холестерина в ЛПВП. Высокие значения атерогенного индекса плазмы (AIP) являются показателем увеличения количества маленьких частиц ЛПВП и маленьких, плотных частиц ЛПНП. Согласно градации, предложенной M. Dobiasova (2006), значения атерогенного индекса плазмы (AIP) до 0,1 отражают низкий риск, значения в пределах от 0,11 до 0,21 соответствуют среднему риску, тогда как показатели выше 0,21 определяют высокий атерогенный риск.

Клинические и популяционные исследования выявили тесную взаимосвязь атерогенного индекса плазмы (AIP) с повышенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе и с инфарктом миокарда), гипертензией, диабетом, ожирением. Кроме того, показано, что атерогенный индекс плазмы (AIP), как маркер атерогенности липидного профиля, успешно использовался для мониторинга результатов гиполипидемической и гормональной терапии, при коррекции инсулинорезистентности.

Атерогенный индекс (ATH index). Более сложным индексом, отражающим баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами, является атерогенный индекс (ATH index). В нашей стране данный индекс практически не используется. Атерогенный индекс (ATH index) рассчитывается по формуле A.T. Høstmark et al. (1990).

По сути, этот индекс объединяет два индекса – коэффициент атерогенности и соотношение apoB/apoA-I. Атерогенный индекс (ATH index) был предложен норвежскими учеными в 1990 году. В своих исследованиях они показали для этого индекса высокую дискриминирующую способность в отношении пациентов с наличием и отсутствием стенозов. При этом значения атерогенного индекса (ATH index) коррелировали с количеством стенозов коронарных артерий. Кроме того, было показано, что использование атерогенного индекса (ATH index) обеспечивает лучшее определение степени коронарного атеросклероза не только по сравнению с индивидуальными показателями липидов (общий холестерин, ХС-ЛПВП, apoB и apoA-I), но также и по сравнению с такими интегральными индексами, как соотношение apoB/apoA-I, индекс Castelli 1 и коэффициент атерогенности.

Норвежские авторы установили, что пороговое значение для атерогенного индекса (ATH index), определяющее риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, равняется 4,5. Расчет данного порогового значения производился путем подстановки в формулу для вычисления атерогенного индекса (ATH index) предельно допустимых значений показателей. Однако в своих расчетах они использовали несколько иные, чем принято в настоящее время, значения нормы для показателей, используемых для вычисления атерогенного индекса (ATH index). Так, в качестве пороговой величины для общего холестерина рассматривалось значение 6,5 ммоль/л, для ХС-ЛПВП – 0,9 ммоль/л, для apoB и apoA-I – 130 мг/дл и 180 мг/дл соответственно.

В заключение следует отметить, что введение в практику интегральных показателей липидного обмена обусловлено тем, что, в отличие от отдельных показателей, они отражают, как правило, не статическую картину, а процесс. Поэтому считается, что индексы липидного обмена обладают высокими дифференциально-диагностическими свойствами. Интегральные показатели, обеспечивая более углубленную оценку состояния липидного обмена, способствуют более ранней диагностике факторов риска, приводящих к возникновению атеросклеротического процесса. Из всех вышеперечисленных индексов липидного обмена наиболее информативным и точным считается соотношение apoB/apoA-I. В связи с этим в настоящее время многие зарубежные исследователи продвигают идею о необходимости включить соотношение apoB/apoA-I в новые рекомендации экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов по профилактике атеросклероза.

Диагностике и лечению нарушений липидного обмена в последнее время уделяют большое внимание. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика и лечение дислипидемий замедляет рост атеросклеротических бляшек и может даже вызывать их регрессию. Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах развития атеросклероза. Установлено, что клинические проявления и тяжесть дислипидемий в значительной мере зависят от факторов окружающей среды, в частности, от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Нарушения липидного обмена возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени. В связи с этим особую актуальность представляет поиск новых чувствительных маркеров и обоснование их использования для ранней диагностики и профилактики нарушений липидного обмена. Между тем, в литературе мало информации об особенностях варьирования индексов липидного обмена у здоровых людей при нормолипидемии, недостаточно исследованы функциональные взаимосвязи между различными показателями липидного обмена.

Выводы

1. Метаболическим условием повышения атерогенности липидного профиля при нормолипидемии является пониженное содержание аполипопротеина-Е в плазме крови, приводящее к замедлению элиминации и накоплению в крови триглицерид-богатых липопротеинов. Ослабление регулирующего эффекта аполипопротеина-Е на метаболизм триглицерид-богатых липопротеинов при низком его содержании в плазме крови потенцируется механизмами перераспределения апобелка между липопротеинами.

2. Индексы липидного обмена, отражающие состояние отдельных звеньев метаболизма липопротеинов, обладают высокой чувствительностью и способны выявлять изменения атерогенной направленности в липидном профиле крови даже при нормолипидемии.

3. Количественные и качественные изменения липидного профиля крови, наблюдаемые у мужчин с повышенными значениями соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину-АI, происходят на фоне низкого содержания аполипопротеина-Е.

4. Аполипопротеин-Е, регулируя время нахождения в крови триглицеридбогатых липопротеинов, предопределяет размер частиц липопротеинов низкой плотности.

5. Идиопатическая хроническая сенсоневральная тугоухость у обследуемых пациентов, развивающаяся на фоне нарушения микроциркуляции внутреннего уха, ассоциирована с дислипидемией. Повышение атерогенности липидного профиля у пациентов с сенсоневральной тугоухостью, связанное с увеличением значений соотношения аполипопротеина-В к аполипопротеину АI, атерогенного индекса плазмы (AIP) и атерогенного индекса (ATH index), происходит без существенных изменений основных показателей липидного обмена. Наибольшей прогностической значимостью в отношении риска развития сенсоневральной тугоухости обладает комплексный показатель – атерогенный индекс (ATH index).

6. Абсолютное содержание аполипопротеина-Е в составе липопротеинов высокой плотности отличается стабильностью и не зависит от общей концентрации апобелка в плазме крови. Поддержание определенного уровня аполипопротеина-Е в липопротеинах высокой плотности имеет адаптивную природу и обеспечивает сохранение оптимальных функциональных свойств данных липопротеинов.

Список литературы

1. Канева, А.М. Атерогенный индекс (ATH index) – комплексный показатель липидного обмена / А.М. Канева // Новая наука: от идеи к результату. – 2016. – № 10-2. – С. 27-29.
2. Каштанова, Е.В. Исследование комплекса биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом / Е.В. Каштанова, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнёва, А.В. Кургузов, И.С. Мурашов, О.В. Каменская, Ю.И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 130. № 2. – С. 60-64.
3. Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. Т. 11. №. 1 (38).
4. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018. 11(2): 221–230.
5. Trialists CT et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials // The Lancet. 2015. Vol. 385. №. 9976. P. 1397–1405.
6. Jukema JW et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial // J Am Coll Cardiol. 2019. Vol. 74. №. 9. P. 1167–1176.
7. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. Circulation. 2013. 129(25 suppl 2): S76–S99.
8. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults. Ann Intern Med. 2013. 158(7): 515–525.
9. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia. PLoS One. 2014. 9(6): e98611.
10. Mach F, Baigent C, Catapano A.L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019.