

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Учебное пособие



Владивосток
Медицина ДВ
2020

ISBN 978-5-98301-213-4



9 785983 012134



Издательство «Медицина ДВ»
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: medicinaDV@mail.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тихоокеанский государственный медицинский университет

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Учебное пособие

*Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования
уровня специалитета по направлению подготовки
30.05.01 «Медицинская биохимия»*



Владивосток
Медицина ДВ
2020

УДК 616-01/09: 615.074– 008:575.822/.577.2.

ББК 53.5+28.07

Л 125

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

Федянина Л.Н. – д.м.н., профессор департамента
фундаментальной медицины Школы биомедицины
Дальневосточного федерального университета

Министерства образования и науки Российской Федерации

Бородин Е.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой химии
Амурской государственной медицинской академии
Минздрава России

Авторы:

Плехова Н.Г., Просекова Е.В., Зиновьев С.В., Долгополов М.С.

Л 125

Лабораторная диагностика липидного обмена: учебное пособие /Плехова Н.Г., Просекова Е.В., Зиновьев С.В. и др. – Владивосток: Медицина-ДВ, 2020. – 164 с.

ISBN 978-5-98301-213-4

В учебном пособии отражены современные взгляды на физиологические механизмы и нарушения липидного обмена, представлены принципы и оценка диагностической информативности лабораторных методов исследования липидного обмена в организме человека, рекомендации по актуализации и стандартизации лабораторных методов исследования липидного обмена.

Также представлены теоретические вопросы обмена липидов в организме, механизмы регуляции и патогенез нарушений липидного обмена. Отдельный раздел содержит описание валидных лабораторных методов оценки липидного обмена и особенностей преаналитического этапа исследования, требования к контролю качества, обоснование рекомендаций по практической значимости.

Учебное пособие составлено в соответствии с программой Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальностям 30.05.01. «Медицинская биохимия».

Издание предназначено для студентов, обучающихся по дисциплине «Клиническая лабораторная диагностика» и «Медицинская биохимия».

УДК 616-01/09: 615.074– 008:575.822/.577.2.

ББК 53.5+28.07

ISBN 978-5-98301-213-4

© Коллектив авторов, 2020

© «Медицина ДВ», 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 6 |
| Глава 1. Физиология липидного обмена в организме человека | 9 |
| 1.1. Механизмы липидного обмена | 10 |
| 1.2. Регуляция липидного обмена | 24 |
| 1.3. Тестовые задания и ситуационные задачи | 36 |
| Глава 2. Нарушения липидного обмена | 43 |
| 2.1. Классификация нарушений липидного обмена | 46 |
| 2.2. Частные проявления нарушений липидного обмена: ожирение, гиперлипидемии, гиперхолестеринемия, антифосфолипидный синдром | 51 |
| 2.3. Патогенез атеросклероза с позиции нарушения липидного обмена | 62 |
| 2.4. Тестовые задания и ситуационные задачи | 71 |
| Глава 3. Лабораторные методы исследования и оценки липидного обмена | 76 |
| 3.1. Преаналитический этап исследования липидного спектра | 76 |
| 3.2. Биохимические методы определения показателей липидограммы | 82 |
| 3.3. Метод иммуноферментного анализа | 91 |
| 3.4. Тестовые задания и ситуационные задачи | 126 |
| Глава 4. Актуальные вопросы и практические рекомендации оценки нарушений липидного обмена при социально значимых заболеваниях | 131 |
| Список литературы | 156 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-----------|--|
| АГ | – артериальная гипертония |
| АКК | – ацетил-СоА-карбоксилаза |
| АМФ | – аденозинмонофосфат |
| АТФ | – аденозинтрифосфат |
| АФЛ | – антитела к фосфолипидам |
| АХАТ | – ацилКоА холестеринацилтрансфераза |
| АМДА | – антитела к малому диальдегиду |
| БПЭХС | – белок-переносчик эфиров холестерина |
| ГМГ-КоА | – гидроксиметилглутарил-коэнзима А |
| ЖК | – жирные кислоты |
| ИР | – инсулинорезистентность |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| ЛП(а) | – липопротеин А |
| ЛПВП | – липопротеиды высокой плотности |
| ЛПНВ | – липопротеиды низкой плотности |
| ЛПОНП | – липопротеиды очень низкой плотности |
| ЛППП | – липопротеиды промежуточной плотности |
| МАТ | – моноклональные антитела |
| МДА | – малоновый диальдегид |
| ЛТ | – лейкотриены |
| ЛХАТ | – лецитин: холестеринацилтрансфераза |
| МАТ | – моноклональные антитела |
| НАД /НАДФ | – никотинамидадениндинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотидфосфат |

| | |
|---------|---|
| НЭЖК | – неэстерифицированные жирные кислоты |
| ОХ | – общий холестерин |
| ПНЖК | – полиненасыщенные жирные кислоты |
| ПОЛ | – перекисное окисление липидов |
| ПОХ | – продукты окисления холестерина |
| СТГ | – соматотропный гормон |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| ТГ | – триглицериды |
| ТМБ | – тетраметилбензидин |
| ФЛ | – фосфолипиды |
| ФСБ | – фосфатно-солевой буфер |
| ХМ | – хиломикроны |
| ЯМР | – ядерно-магнитно-резонансная спектроскопия |
| SREBP | – Sterol regulatory element binding proteins (белок, связывающий стерол-регуляторные элементы) |
| PGI | – prostacyclin (простациклин) |
| PDGF-BB | – platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста) |
| SNP | – single nucleotide polymorphism (полиморфизм одиночного нуклеотида) |
| TNF-α | – фактор некроза опухоли α |

ВВЕДЕНИЕ

Липидный обмен – один из сложнейших метаболических процессов организма человека и включает следующие этапы: расщепление поступивших в организм с пищей жиров и их всасывание в желудочно-кишечном тракте; превращение продуктов распада жиров в тканях с синтезом жиров необходимых для различных биохимических процессов; окисление жирных кислот, сопровождающееся освобождением биологически полезной энергии; и выделение продуктов обмена из организма.

На уровне клетки липидный обмен включает транспорт, поглощение, использование, синтез *de novo*, разрушение и выведение высокомолекулярных компонентов. В составе липидов пищи преобладают триглицериды, фосфолипиды и стерины, которые в пилорическом отделе желудка расщепляются при участии липазы с образованием жирных кислот и моноглицеридов, которые используются в эмульгировании жиров в двенадцатиперстной кишке. Также в желудке под действием протеиназ желудочного сока происходит частичное расщепление белковых компонентов липопротеидов. Поступающие в тонкий кишечник липиды подвергаются действию ряда ферментов. При расщеплении жиров под действием липаз панкреатического и кишечного секретов образуются свободные высшие жирные кислоты, моноацилглицерины и глицерол. Причем, 40-50% пищевых жиров расщепляется полностью, а 3-10% пищевых жиров могут всасываться в неизменном виде. Расщепление фосфолипидов идет гидролитическим путем при участии ферментов фосфолипаз, поступающих в двенадцатиперстную кишку с секретом поджелудочной железы.

К основным функциям липидов в организме относятся резервно-энергетическая, обеспечиваемая, преимущественно, триглицеридами; мембранообразующая, связанная, обычно, с метаболизмом глицерофосфолипидов; рецептор-опосредованная, обеспечиваемая гликосфинголипидами; и регуляторно-сигнальная, осуществляемая, в первую очередь, липидными спиртами – стероидами. Последние также регулируют подвижность и проницаемость мембран, активность

липидозависимых ферментов (аденилат- и гуанилатциклаз, Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca_2^+ -АТФазы, цитохромоксидазы), стимуляцию мембранных рецепторов (для катехоламинов, ацетилхолина, инсулина, цитокинов.

У населения развитых стран мира наиболее часто отмечаются метаболические расстройства, связанные с наследственными и приобретенными нарушениями липидного обмена. По данным ВОЗ, у 10 % населения Земли (а в Европе и Северной Америке – более 20 %) отмечается дислипидопропротеинемия. Доказано, что нарушения метаболизма липидов служат одним из важных факторов в развитии таких социально-значимых патологий, как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Своевременные, правильные диагностика и интерпретация измененного липидного профиля, оценка сопутствующих факторов риска ССЗ – необходимые условия, для организации рациональной профилактики, что относится к области превентивной медицины. Подобному выявлению предпосылок развития ССЗ способствует комплекс методов, направленных на определение липидного спектра плазмы крови – параметров липидограммы. Развернутая липидограмма включает в себя исследования следующих показателей: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (антиатерогенные), низкой и очень низкой плотности (атерогенные), коэффициент атерогенности, тест состояния сыворотки. Современные ферментативные методики и компьютерное обеспечение анализатора способствуют более качественному проведению анализа в минимальном объеме сыворотки или плазме крови. Наряду с этим, автоматизация исследования ускоряет получение результатов, не влияя на качество, что позволяет использовать показатели апопротеинов с диагностической целью. Отмечено достаточное количество данных, подтверждающих значимость выявления апобелков для диагностики риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом. Несмотря на появление нового поколения наборов реактивов для автоматических анализаторов, благодаря которым определение аполипидопротеинов может стать таким же рутинным тестом выявления нарушений липидного обмена, как определение холестерина и триглицеридов, Апо-А1 и Апо-В на сегодняшний день не входит в число обязательных тестов для выявления риска развития сердечно-сосудистой патологии. Возможно, определение концентрации апопротеинов в плазме позволило бы выявлять вероятность риска развития атеросклеротических осложнений в тех случаях, когда общепринятые показатели липидного обмена находятся в пределах нормы. Также на настоящий момент уточняется: можно ли отнести показатель концентрации ТГ в сыворотке крови к прогностическому критерию развития сердечно-сосудистой патологии. Показано, уровень

ТГ связан с риском развития ССЗ при проведении однофакторного анализа, однако этот эффект ослабевает при учете других факторов, прежде всего уровня ЛПВП.

Консенсусные рекомендации Европейского общества атеросклероза (ЕОА) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (ЕФЛМ) представили руководство по использованию современных методов определения содержания липидов, липопротеинов и аполипопротеинов с целью оказания содействия врачам-клиницистам в диагностике и определении стратегии терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Эти рекомендации учитывают сильные и слабые стороны тестов с точки зрения ключевых критериев их диагностической значимости. Представлены дополнительные критерии с учетом содержания компонентов липидного профиля не относящихся к ЛПВС, и неучтенного остатка липопротеинов, а также «расширенное» тестирование апоВ, ЛПНП и ЛП(а), что имеет потенциал для удовлетворения потребностей врачей клиницистов. Причем, предлагается тестирование указанных критериев в образцах крови пациентов без условия их предварительного голодания. В рекомендациях демонстрируется, что диагностическая информация, предоставленная определением «расширенного» или «продвинутого» липидного профиля, в достаточной степени оказывает большое влияние на клиническое ведение пациента с целью снижения риска развития и стоимости терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в большей степени, чем стандартный подход, ориентированный на выявление содержания только ЛПНП.

Диабет и абдоминальное ожирение, расстройства, лежащие в основе клинического проявления сложных дислипидемий без повышенной ЛПНП, достигают масштабов эпидемии. Следовательно, новые и продвинутое исследования липопротеинов будут все более полезными в будущем. Это подчеркивает необходимость стандартизации и валидации продвинутых тестов липопротеинов, таких как количество и размер частиц ЛПНП и ЛПОНП на основе ядерно-магнитного резонанса или ионной подвижности, а также мультиплексных профилей аполипопротеинов. Такие новые технологии предоставляют дополнительную диагностическую информацию, касающуюся сложных молекулярных основ дислипидемий, и как таковые могут использоваться для изучения и оценки подходов точной медицины для выявления лучших и индивидуальных вариантов лечения для пациентов с высоким риском развития ССЗ.

ГЛАВА 1

Физиология липидного обмена В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Липиды (от др.-греч. λίπος – жир) группа органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества, содержится во всех живых клетках, общее свойство – способность не растворяться в воде, но растворяться в органических жидкостях. Согласно химическому определению, липиды – это гидрофобные или амфифильные молекулы, полученные путем конденсации тиоэфиров или изопренов.

В организме человека липиды представлены следующими классами: 1) гликолипиды, содержащие углеводный компонент; 2) жиры, к которым относят эфиры глицерина и высших жирных кислот – ацилглицерины, с преобладанием триацилглицеринов; 3) минорные липиды, включающие свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины, биологически активные вещества липидной природы. К липидам также относят некоторые жирорастворимые вещества, которые не содержат жирные кислоты, например, терпены, стерины.

В таблице 1 приведено содержание различных фракций ЛП, общего ХС и ТГ в плазме здорового человека.

Таблица 1

Содержание различных фракций липидов в плазме здорового человека

| Фракции липидов | Содержание в плазме | |
|-----------------------|---------------------|---------|
| | мг/дл | ммоль/л |
| Общий холестерин | < 200 | < 5,2 |
| Триглицериды | < 200 | < 2,3 |
| ЛНП | < 130 | < 3,4 |
| ЛВП (мужчины) | > 35 | > 0,9 |
| ЛВП (женщины) | > 40 | > 1,0 |
| Хиломикроны (натошак) | Следы | |

Липиды считаются основным компонентом биологических мембран и оказывают влияние на их проницаемость и активность многих ферментов. Помимо этого, липиды принимают участие в передаче нервного импульса, в создании водоотталкивающих и термоизоляционных по-