

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В. Колбанов

12 сентября 2006 г.

Регистрационный № 070-0206

**МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЛИПОПРО-
ТЕИНЕМИЙ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Витебский государственный ордена Дружбы наро-
дов медицинский университет

Авторы: проф. Н.Ю. Коневалова, доц. С.П. Козловская, канд. биол. наук И.А.
Ядройцева, доц. С.С. Осочук, доц. А.Н. Щупакова, Н.Н. Янковская

Вторичные гиперлипопротеинемии (ГЛП) являются частым метаболическим синдромом при многих заболеваниях (работы школ Е.И. Чазова, Г.И. Сидоренко, А.Н. Климова, В.Н. Гурина, Н.Ю. Коневаловой и многих других). При вторичных ГЛП нет строго специфичных для определенной нозологии нарушений липидного спектра крови. Степень выраженности ГЛП определяется, с одной стороны, тяжестью патологического процесса и, с другой стороны, диапазоном метаболической адаптации организма больного. ГЛП не всегда следует расценивать как патологический признак, так как в начале заболевания изменения липидного состава крови часто носят адаптивный характер.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена при первичных и вторичных ГЛП необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. В специальных липидных центрах проводятся диагностические тесты с определением липидов, липопротеинов (ЛП), апопротеинов в крови; в случае необходимости анализируется ферментативная активность — лецитинхолестеринацилтрансфераза, липопротеинлипаза, печеночная триглицеридлипаза, эфиры холестерина, переносящий белок и др. Обследование родственников обеспечивает генетическую диагностику и выявление членов семьи, нуждающихся в лечении. Однако в условиях популяционных и клинических наблюдений осуществлять это практически трудно. Поэтому необходимо определить, как с помощью рутинных методов, доступных для любой лаборатории, можно определить степень нарушений липидтранспортной системы и наметить пути профилактики и лечения соответствующих изменений.

Лабораторные показатели, характеризующие транспорт холестерина, являются одной из основных составляющих диагностической информации как по объему объективных данных, так и по значимости в распознавании гиперлипопротеинемий, мониторинге и оценке эффективности лечебных мероприятий. Стремительное развитие средств вычислительной техники дает принципиально новые возможности и перспективы в получении информации, формировании и обработке баз данных. Это позволяет увеличить эффективность использования ресурсов лаборатории за счет исключения необоснованных назначений и дуб-

лирования исследований.

Предлагаемый нами комплекс методов исследования отражает новый подход к диагностике развития вторичных гиперлипопротеинемий различного генеза, что позволит осуществить своевременные меры профилактики.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Проведение профилактических осмотров пациентов с целью определения индивидуального риска развития вторичных гиперлипопротеинемий.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Персональный компьютер, инженерный калькулятор.
2. Полуавтоматический фотометр фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша), диагностические наборы этой же фирмы для определения общего холестерина, холестерина-ЛПВП и триацилглицеринов.
3. Спектрофотометр для определения белков.
4. Набор для определения липидов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Критерии исключения пациентов из исследования по данным анамнеза и биохимических исследований: в обследование не включаются пациенты младше 30 и старше 65 лет, с уровнем триацилглицеринов более 5,6 ммоль/л.

1. Забор крови, получение сыворотки.

У обследуемых утром натощак берут кровь из вены. Для получения сыворотки собранную кровь помещают на 10 мин в холодильник для образования сгустка. Форменные элементы удаляют центрифугированием при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 4 °С. Полученную сыворотку хранят до обработки в морозильной камере -20 °С. Обработку сыворотки осуществляют в течение 3-4 недель с момента забора крови. Уровень холестерина липопротеинов

низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП) рассчитывают математически. Уровень общего холестерина сыворотки крови (ОХС), ТГ и холестерина основных классов липопротеинов выражают в ммоль/л, количество белкового и липидного компонента липопротеинов – в г/л.

2. Определение уровня общего холестерина сыворотки крови (ммоль/л), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина высокой плотности (ХС-ЛПВП) крови определяют с помощью полуавтоматического фотометра фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша) с использованием диагностических наборов этой же фирмы.

3. Получение ЛПВП и ЛПНП + ЛПОНП.

Для выделения ЛПВП используют метод химической преципитации апо-В-содержащих липопротеинов под действием гепарина в присутствии ионов марганца (по Н.В. Перовой, 1983).

ЛПНП + ЛПОНП выделяют по методу М.П. Антонова, А.П. Тофило и К.И. Богдановой (1986).

4. Определение уровня белков основных классов липопротеинов.

Белки основных классов липопротеинов определяют спектрофотометрически при 275 и 295 нм.

5. Определение уровня липидов основных классов липопротеинов.

Липиды определяют с помощью наборов для определения общих липидов фирмы «Лахема».

6. Вычисление холестерина липопротеинов очень низкой плотности.

Используя формулу Фридвальда, находят уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности: $ХС-ЛПОНП = ТГ/2,2$.

7. Вычисление холестерина липопротеинов низкой плотности.

Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности: $ХС-ЛПНП =$

ОХС – (ХС-ЛПВП + ХС-ЛПОНП)

8. Расчет отношения липиды/белки основных классов липопротеинов.

Используют подходы, рекомендованные М.А. Антоновым и соавт. (1986 г.).

9. Определение степени риска развития гиперлипидемии.

Граничные условия, коэффициенты логистической регрессии представлены в таблицах 1-6.

Таблица 1

Параметры логистической регрессии для больных псориазом

$$(\chi^2(9) = 54,479, p < 0,001)$$

Показатель	Коэффициент
Константа	- 6,95
Белки ЛПНП+ЛПОНП >1,93 г/л	2,70
Отношение липиды/белки ЛПВП <0,66	2,59
Триацилглицерины > 1,47 ммоль/л	2,32
Белки ЛПВП >2,22 г/л	1,65
Отношение липиды/белки ЛПНП+ЛПОНП <1,05	1,47
Липиды ЛПНП+ЛПОНП <2,08 г/л	1,16
ОХС >4,82 ммоль/л	0,76
ХС-ЛПВП <1,4 ммоль/л	0,70
ХС-ЛПНП >2,74 ммоль/л	0,11

Специфичность модели 95 %, чувствительность – 87 %, процент правильного прогноза – 91 %.

Таблица 2

Параметры логистической регрессии для больных с токсическим повреждением печени

$$(\chi^2(5) = 78,066, p < 0,001)$$

Показатель	Коэффициент
Константа	-3,35
ХС-ЛПВП <1,19 ммоль/л	2,36
Белки ЛПНП+ЛПОНП >2,22 г/л	2,25
Триацилглицерины > 1,84 ммоль/л	1,15
Отношение липиды/белки ЛПВП < 0,62	0,92
Белки ЛПВП > 1,87 г/л	0,11

Специфичность модели – 95,9 %, чувствительность – 91,7 %, процент правильного прогноза – 94,5 %.

Таблица 3

Параметры логистической регрессии для больных артериальной гипертонией 1-2 степени ($\chi^2(7) = 41,983, p < 0,001$)

Показатель	Коэффициент
Константа	-5,04
ОХС >5,14 ммоль/л	2,90
Липиды ЛПНП+ЛПОНП <1,69 г/л	2,75
Липиды ЛПВП <1,00 г/л	1,76
Триацилглицерины > 1,55 ммоль/л	1,63
Белки ЛПНП+ЛПОНП < 1,34 г/л	1,63
Отношение липиды/белки ЛПВП >1,22	1,27
ХС-ЛПВП < 1,34 ммоль/л	0,56

Специфичность модели 82 %, чувствительность – 97 %, процент правильного прогноза – 94 %

Таблица 4

Параметры логистической регрессии для больных ИБС ($\chi^2(5) = 92,874, p < 0,001$)

Показатель	Коэффициент
Константа	-1,84
ОХС >5,14 ммоль/л	2,14
ХС-ЛПВП <1,36 ммоль/л	1,56
Отношение липиды/белки ЛПВП <0,66	0,75
ХС-ЛПНП >3,12 ммоль/л	0,69
Липиды ЛПВП <1,09 г/л	0,51

Специфичность модели – 60 %, чувствительность – 96 %, процент правильного прогноза – 91 %

Таблица 5

Параметры логистической регрессии для больных сахарным диабетом II типа ($\chi^2(8) = 101,38, p < 0,001$)

Показатель	Коэффициент
Константа	-3,39
Триацилглицерины >2,15 ммоль/л	1,52
Липиды/белки ЛПВП <0,68	1,20
Липиды ЛПВП >1,21 г/л	0,63

ХС-ЛПНП >3,20 ммоль/л	0,92
Липиды/белки ЛПНП+ЛПОНП <1,14	0,65
Белки ЛПНП+ЛПОНП >1,88 г/л	0,51
ОХС >5,53 ммоль/л	0,34
Белки ЛПВП >1,95 г/л	0,06

Специфичность модели – 99,9 %, чувствительность – 98,9 %, процент правильного прогноза – 99,9 %.

Таблица 6

Параметры логистической регрессии для больных с аппендицитом

$$(\chi^2(8) = 10,71, p < 0,05)$$

Показатель	Коэффициент
Константа	-4,0
ОХС >4,34 ммоль/л	2,0
Белки ЛПВП >1,78 г/л	1,76
ХС-ЛПНП <2,20 ммоль/л	1,69
ХС-ЛПВП >1,49 ммоль/л	0,85
Триацилглицерины >1,22 ммоль/л	0,17
Липиды ЛПВП <1,15 г/л	0,16

Специфичность модели – 62 %, чувствительность – 72 %, процент правильного прогноза – 67 %.

При выполнении условия (указаны в столбце «показатель») число из столбца «коэффициент» последовательно суммируется с константой. Если условие не выполняется, то вклад показателя в риск развития ГЛП равен нулю. По графику полученной суммы **S** находим риск развития гиперлипопротеинемии **p** (см. рис.) Коэффициент более 0,5 указывает на высокий риск развития гиперлипопротеинемии.

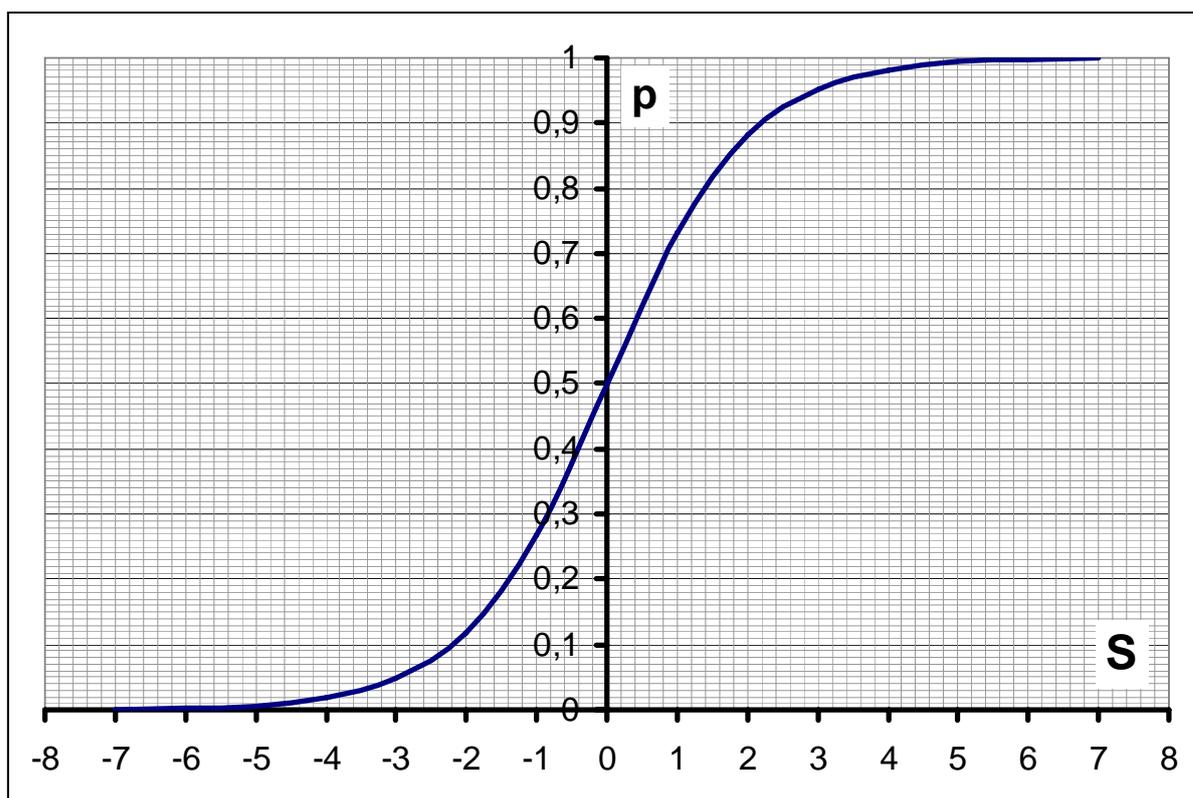


Рис. График риска развития гиперлипидемии

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОШИБКИ

1. Для более точного расчета риска развития гиперлипидемии p применяется формула: $p = \frac{e^S}{1+e^S}$, для чего в рабочем листе Excel, например, в ячейку A1 вводится полученная сумма S , а в ячейку B1 водится формула:

$$= \text{EXP}(A1) / (1 + \text{EXP}(A1))$$

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Абсолютные противопоказания – отсутствуют.

Приложение 1

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлипидемии у больного псориазом.

Пациент: белки ЛПНП + ЛПОНП 2,56 г/л;

отношение липиды/белки ЛПВП 0,48;

триацилглицерины 1,32 ммоль/л;

белки ЛПВП 1,98 г/л;

отношение липиды/белки ЛПНП + ЛПОНП = 0,41;

липиды ЛПНП + ЛПОНП 1,04 г/л;

ОХС = 4,80 ммоль/л;

ХС-ЛПВП = 1,20 ммоль/л;

ХС-ЛПНП = 2,99 ммоль/л.

Анализируем: выполняются все условия таблицы 1, кроме 3 и 7, следовательно, соответствующие им коэффициенты не берутся в расчет суммы

$$S = -6,95 + 2,7 + 2,59 + ~~2,32~~ + 1,65 + 1,47 + 1,16 + ~~0,76~~ + 0,70 + 0,11 = 3,32.$$

По графику для $S = 3,32$ находим $p = 0,97$ – индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии у больного псориазом.

Приложение 2

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлиппротеинемии у больного с токсическим повреждением печени.

Пациент: ХС-ЛПВП 1,25 ммоль/л;

белки ЛПНП + ЛПОНП 2,46 г/л;

триацилглицерины 2,39 ммоль/л;

отношение липиды/белки ЛПВП 0,5;

белки ЛПВП 2,29 г/л.

Анализируем: выполняются все условия таблицы 2, следовательно, все коэффициенты берутся в расчет суммы

$$S = -3,35 + 2,36 + 2,18 + 1,15 + 0,92 + 0,11 = 1,01$$

По графику для $S = 1,01$ находим $p = 0,75$ – индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии.

Приложение 3

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлиппротеинемии у больного артериальной гипертензией 1-2 степени.

Пациент: ХС-ЛПВП 1,25 ммоль/л;

белки ЛПНП + ЛПОНП 2,46 г/л;
триацилглицерины 2,39 ммоль/л;
отношение липиды/белки ЛПВП 0,5;
белки ЛПВП = 2,29 г/л.

Анализируем: выполняются все условия таблицы 3, кроме условия на ОХС и отношение липиды белки ЛПВП, следовательно, эти коэффициенты не берем в расчет суммы:

$$S = -5,04 + ~~2,90~~ + 2,75 + 1,76 + 1,63 + 1,63 + ~~1,27~~ + 0,56 = 3,29$$

Индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии больного с артериальной гипертензией 1-2 степенью $p = 0,96$.

Приложение 4

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлиппротеинемии у больного ИБС.

Пациент: ОХС = 5,25 ммоль/л;
ХС-ЛПВП = 1,45 ммоль/л;
отношение липиды/белки ЛПВП = 0,49;
ХС-ЛПНП = 3,23 ммоль/л;
липиды ЛПВП = 1,14 г/л

Анализируем: не выполняются условия таблицы 4 по показателям уровня ХС-ЛПВП, липиды ЛПВП, следовательно, эти коэффициенты не берем в расчет суммы:

$$S = -1,84 + 2,14 + ~~1,56~~ + 0,75 + 0,69 + ~~0,51~~ = 1,74$$

Индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии больного ИБС $p = 0,85$.

Приложение 5

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлиппротеинемии у больного сахарным диабетом II типа.

Пациент: триацилглицерины = 2,11 ммоль/л;

липиды/белки ЛПВП = 0,44;

липиды ЛПВП = 0,90г/л;

ХС-ЛПНП = 3,66 ммоль/л;

липиды/белки ЛПНП+ЛПОНП = 0,65;

белки ЛПНП+ЛПОНП = 1,26г/л;

ОХС = 6,75 ммоль/л; белки ЛПВП = 2,02 г/л.

Анализируем: не выполняются условия таблицы 5 по показателям уровня липидов ЛПВП, белки ЛПНП+ЛПОНП, следовательно, эти коэффициенты не берем в расчет суммы:

$$S = -3,39 + 1,52 + 1,20 + ~~0,63~~ + 0,92 + 0,65 + ~~0,51~~ + 0,34 + 0,06 = 1,3$$

Индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии больного сахарным диабетом II типа 0,785.

Приложение 6

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлиппротеинемии у больного с аппендицитом.

Пациент: ОХС = 5,10 ммоль/л;

белки ЛПВП = 1,85 г/л;

ХС-ЛПНП = 2,25 ммоль/л;

ХС-ЛПВП = 1,20 ммоль/л;

Триацилглицерины = 1,33 ммоль/л;

липиды ЛПВП = 1,04.

Анализируем: не выполняются условия таблицы 6 по показателям уровня липидов ЛПВП, белки ЛПНП + ЛПОНП, следовательно, эти коэффициенты не берем в расчет суммы:

$$S = -4,0 + 2,0 + 1,76 + ~~1,69~~ + 0,85 + 0,17 + 0,16 = 0,94$$

Индивидуальный риск развития гиперлиппротеинемии больного с аппендицитом $p = 0,71$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коневалова, Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы и методы ее изучения / Н.Ю. Коневалова // Материалы работы респ. пленума и семинара специалистов клинической лабораторной диагностики, Минск, 9-11 ноября 1994 г. - Минск, 1996. – С. 14-25.

2. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов: учеб. пособие / Рос. Кардиолог. НПК; РосМАПО; сост. В.В. Титов [и др.]. – М.: АО Аналитика, [1999]. – 55 с.