

**Закрытое акционерное общество
«Вектор-Бест»**

В.И. Пупкова

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Информационно-методическое пособие

Новосибирск
2006

П88 **Пупкова В.И.**
Гиперлипопротеинемия. – Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест». 2006. – 32 с.

Рассмотрены методы диагностики нарушений метаболизма липидов и современная точка зрения на «нормальные» и пограничные значения липидов в их связи с риском ишемической болезни сердца, основным фактором развития которой является гиперлипопротеинемия. Даны классификации гиперлипопротеинемии. Подробно описаны требования, предъявляемые к стандартизации и контролю качества лабораторных исследований липидов на аналитическом и преаналитическом этапе.

Пособие предназначено для врачей клинико-диагностических лабораторий, терапевтов и кардиологов.

ББК 28

© ЗАО «Вектор-Бест», 2006
© Пупкова В.И., 2006

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из наиболее значимых причин смертности населения, а также его инвалидизации. Среди заболеваний системы кровообращения максимальное распространение имеют атеросклероз и такое его проявление, как ишемическая болезнь сердца (ИБС). Под ИБС понимают 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. В экономически развитых странах ИБС занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения. Смертность от нее в 1,5 раза превышает смертность от всех онкологических заболеваний [1].

Эффективность борьбы с ИБС зависит от профилактических мероприятий на ранних стадиях ее развития и от устранения или снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, главное место среди которых занимает гиперлипопротеинемия (ГЛП). Термины «гиперлипопротеинемия» и «гиперлипидемия» указывают на повышенное содержание в крови липопротеинов (ЛП) и липидов одного или нескольких классов (в дальнейшем будем использовать термин «гиперлипопротеинемия», обозначая им повышенное содержание как ЛП, так и липидов). Нарушения метаболизма ЛП в значительной мере определяют вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноз жизни больных с коронарной патологией, что делает необходимым выделение категории пациентов, у которых эти нарушения выявлены.

Заболеваемость ИБС среди мужчин среднего возраста в 3–4 раза выше, чем у женщин, и в 2 раза выше, чем у лиц пожилого возраста. Однако и у молодых женщин риск ИБС повышается при гипертриглицеридемии (ГТГ), диабете и при оральном применении контрацептивов (особенно у курящих). Значительное число нарушений липидного метаболизма носит вторичный характер, поэтому, прежде чем использовать гиполипидемические препараты,

необходимо выяснить характер нарушения и основную терапию направлять на лечение первичной патологии. Во многих случаях успешное лечение первичного заболевания приводит к нормализации показателей липидов и ЛП.

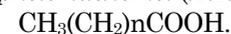
Для диагностики ГЛП необходимо клиническое и биохимическое исследование липидного спектра сыворотки крови: определение холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [2, 3].

Липиды и липопротеины

Липиды

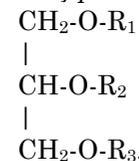
Липиды в плазме крови состоят, в основном, из жирных кислот (ЖК), холестерина, триглицеридов и фосфолипидов. Основную часть липидов составляют триглицериды, являющиеся важным энергетическим субстратом, и холестерин – основной компонент клеточных мембран и внутриклеточных органелл [4, 5].

Жирные кислоты (ЖК) имеют общую формулу:



В организме человека содержатся как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты, выполняющие различную роль: насыщенные ЖК в клетках являются энергетическим материалом, ненасыщенные ЖК выполняют пластическую функцию. Жирные кислоты в организме млекопитающих – основной поставщик энергии. В плазме крови они находятся, в основном, в этерифицированной форме: в составе моно-, ди- и триглицеридов; фосфолипидов и эфиров холестерина. Липазы, расщепляющие ТГ в пищеварительном тракте, с высокой скоростью гидролизуют эфиры глицерина, образованные ненасыщенными ЖК, и медленно расщепляют ТГ, образованные насыщенными ЖК. При высоком содержании ненасыщенных ЖК в составе ТГ его эфиры быстрее гидролизуются и удаляются из кровотока. В этой связи в пищу рекомендуется употреблять растительные масла, богатые полиеновыми ненасыщенными ЖК, обладающие антиатерогенным действием, вместо жиров животного происхождения, содержащих в основном насыщенные ЖК. Нормальные величины содержания жирных кислот в сыворотке крови составляют 0,4–0,8 ммоль/л.

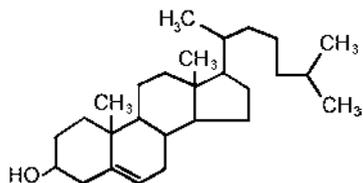
Триглицериды имеют общую формулу:



где R₁, R₂ и R₃ – остатки жирных кислот.

Триглицериды представляют собой трехатомный спирт-глицерин, этерифицированный длинноцепочечными ЖК, среди которых в организме человека преобладают ненасыщенные ЖК: олеиновая, стеариновая, пальмитиновая. Триглицериды составляют около 90% всех липидов, а интенсивность их обмена является наибольшей среди других липидов: в день подвергается превращению 75–150 г ТГ. Поэтому после приема жирной пищи уровень ТГ существенно повышается и остается высоким несколько часов. В норме все ТГ удаляются из кровотока в течение 12 ч. Длинноцепочечные ЖК, входящие в состав ТГ, являются оптимальным источником макроэргов, образуемых при β -окислении ЖК в митохондриях, поэтому большинство органов для энергетических потребностей использует именно ТГ, исключение составляет мозг, энергетическое обеспечение которого происходит за счет метаболизма глюкозы.

Холестерин



Холестерин представляет собой одноатомный вторичный спирт. При взаимодействии с жирными кислотами ХС образует эфиры. В организме человека находится примерно 80% свободного ХС; в сыворотке крови – 30% свободного и 70% эфиров ХС. Из пищи усваивается около 1,5 г экзогенного ХС, что составляет 35–40% от его суммарного количества, попавшего в организм с пищей в течение суток, еще 1 г ХС синтезируется в организме. Часть ХС окисляется в желчные кислоты, часть удаляется с калом. После потребления пищи уровень ХС в сыворотке крови практически не изменяется.

Фосфолипиды (ФЛ) – несимметричные диэфиры фосфорной кислоты общей формулы: $RO(O)P(OH)OX$, где R – алкильные (ацильные, алкенильные) производные многоатомных спиртов – глицерина (диолюв, сфингозинов), X – остаток аминокспирта, аминокислоты, миоинозита или глицерина. Фосфолипиды – соеди-

нения, сходные с ТГ, в которых один из остатков ЖК замещен фосфатом с азотистым основанием. Молекулы фосфолипидов содержат неполярные гидрофобные «хвосты» и полярную гидрофильную «головку», благодаря чему неполярные цепи ЖК способны взаимодействовать с липидами, а полярные фосфатные «головки» – с водным окружением. В липопротеинах ФЛ поддерживают в растворенном состоянии неполярные липиды, такие как ТГ и эфиры ХС. Нормальные величины ФЛ в сыворотке крови составляют 2–3 ммоль/л у мужчин и несколько выше у женщин.

Липиды нерастворимы в воде, они транспортируются в крови в комплексе с белками. Основным переносчиком свободных ЖК является альбумин, в то время как другие липиды циркулируют в виде комплексов, известных под названием липопротеины [4].

Липопротеины

Липопротеины – растворимые в воде комплексы с высокой молярной массой, состоящие из липидов и одного или нескольких белков, называемых аполипипотеинами (апоЛП). Все ЛП образуются в печени и/или в кишечнике, их основная функция – транспорт липидов. Комплекс ЛП содержит неполярное ядро, состоящее из триглицеридов и эфиров холестерина, окруженное полярным слоем фосфолипидов, неэтерифицированного холестерина и аполипипотеинов. В зависимости от роли апоЛП их условно можно разделить на два класса.

К первому из них следует отнести апоЛП, которые формируют мицеллярную структуру ЛП комплексов и служат ядром ЛП частиц. В эту группу входят апоВ (апоВ-100 и апоВ-48) и апоА (А-1 и А-11), ответственные за осуществление транспорта липидов. АпоВ – структурный белок ЛП, богатый триглицеридами, не покидает мицеллярный комплекс в процессе последовательных метаболических превращений ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) в ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и далее в ЛП низкой плотности (ЛПНП), накопление которых в сосудистой стенке является патогенетическим звеном атеросклеротического процесса. Апопротеины А-1 и А-11 являются основными белками ЛП высокой плотности (ЛПВП).

К другому классу можно отнести апоЛП, которые регулируют метаболизм липидов. Эти апопротеины содержатся в ЛП в значительно меньших количествах и в процессе превращений ЛП в кровеносном русле перемещаются между ЛП разных классов в

Характеристика липопротеинов

Параметры	Фракции ЛПП			
	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПВП
Плотность, г/мл	<0,95	0,960–1,006	1,007–1,019	1,021–1,063
Средний диаметр, нм	500	43	27	22
Место образования	тонкая кишка	печень	катаболизм ЛПОНП	катаболизм ЛПОНП через ЛППП
Основная функция	транспорт экзогенных ТГ, доставка в печень пищевого ХС	транспорт эндогенных ТГ	предшественник ЛПНП	транспорт аполипопротеинов, ХМ, ЛПОНП; обратный транспорт ХС
Состав ЛП, %				
ТГ	90	65	20	5
ХС	5	15	25	50
ФЛ	4	10	35	25
Белок	1	10	20	20
Апобелки	A, B-48, C, E	B-100, C, E	B-100, E	B-100
				A, C, E

виде белок-липидных комплексов. Основные представители этой группы – апоЕ (с изоформами Е2, Е3, Е4) и апоС (С1, С11, С111). АпоЛП играют основную роль в метаболизме ЛП, являясь лигандами частиц, взаимодействующих с клеточными рецепторами для специфических ЛП [2, 4, 5].

Липопротеины были классифицированы на основании плотности, выявляемой в электрофорезе или при ультрацентрифугировании, и по ее величине разделены на 5 фракций: хиломикроны (ХМ), ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП (табл. 1) [4–6].

Хиломикроны – наиболее крупные ЛП, богатые триглицеридами. После поступления в кровоток они распадаются до ремнантных (остаточных) частиц, которые захватываются печенью. В физиологическом состоянии ХМ присутствуют в сыворотке крови только после приема жирной пищи, но не натощак. Триглицериды синтезируются в печени и поступают в кровоток в виде ЛПОНП, которые распадаются до ЛППП и далее частично преобразуются в ЛПНП. При определенных условиях метаболизма ремнанты ЛПОНП и ЛПНП накапливаются в крови и обуславливают риск ИБС; ЛПНП содержат 60–70% общего холестерина (ОХС) сыворотки крови и являются основным атерогенным классом ЛП; ЛПВП содержат 20–30% ОХС сыворотки крови. Показано, что существует обратная зависимость уровня ХС ЛПВП с риском ИБС [2].

Классификация гиперлиппротеинемий

Классификация Д. Фредриксона

Гиперлиппротеинемия характеризуется аномально высоким содержанием в крови липидов и/или ЛП. Поскольку их нормальные уровни меняются с возрастом, для выявления ГЛП необходимо определиться с понятием нормальных величин. У новорожденных концентрация ХС и ХС ЛПНП в крови не превышает 2,6 и 1,0 ммоль/л, соответственно. В первый год жизни ребенка уровень ХС повышается и остается неизменным до полового созревания, составляя, как правило, 4,1 ммоль/л. Затем концентрация ХС увеличивается с возрастом от 4,25 до 6,50 ммоль/л и выше: причем до 55 лет его концентрация выше у мужчин, после 55 лет – у женщин. Нормальные уровни ХС существенно варьируют в разных популяциях.

Для установления типа гиперлиппротеинемии необходимы четкие биохимические критерии. В настоящее время существует два подхода к классификации ГЛП: первый состоит в установлении нормального уровня липидов и ЛП по результатам эпидемиологических исследований, второй подход основан на определении различных уровней ЛП в зависимости от риска развития ИБС.

В первом подходе к классификации ГЛП для каждой популяции определяют свои критерии нормы показателей липидного обмена, отбрасывая от 5 до 10% минимальных и максимальных значений содержания липидов в выборке при Гауссовом распределении. При этом гиперлипидемией считают такую концентрацию ХС и ТГ, которая превышает уровень 90 или 95% определенных значений концентрации липидов в соответствии с полом и возрастом в данном исследовании. При таком определении критериев «нормы» верхняя граница нормальных значений для ХС составляет 6,5 ммоль/л, и эта концентрация очень высока, так как риск развития ИБС увеличивается уже при уровне ХС 5,2 ммоль/л [2]. Таким образом, фактически «нормальные» значения ХС выше концентрации, способствующей развитию атеросклероза. Эти критерии значений нормы и патологии липидов и положены в основу классификации ГЛП, предложенной Д. Фредриксоном [7].

Используя методы электрофореза и препаративное ультрацентрифугирование, Д. Фредриксон с соавторами описали пять типов гиперлиппротеинемий, для каждого из которых характерен определенный фенотип ГЛП (подвижность в электрофорезе и количественные соотношения разных липопротеинов). Попытки провести классификацию ГЛП предпринимались неоднократно и ранее, но не нашли применения в практике из-за их несовершенства [8,9].

Однако классификация, предложенная Д. Фредриксоном, оказалась недостаточной для охвата всего разнообразия типов: основной ее недостаток – несоответствие фенотипов липопротеинов генетическим дефектам, определяющим эти фенотипы (один и тот же фенотип может обнаруживаться при различных заболеваниях). Кроме того, выраженность ГЛП зависит от пола, возраста, питания и многих факторов окружающей среды. Тип ГЛП может стать другим под влиянием диеты, изменения массы тела и лечения. И, наконец, гиперлиппротеинемия любого типа может быть первичной (генетически обусловленной, наследственной) и вторичной (приобретенной), чего не позволяла выявлять данная классификация [10].

Позднее специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), взяв за основу классификацию Д. Фредриксона, переработали ее, добавив дополнительный фенотип [8]. Классификация ВОЗ основана на фенотипических характеристиках сыворотки крови при нарушениях липидного обмена и содержит пять типов, а наиболее распространенный из них, II, подразделяется еще на два подтипа: II a и II b (табл. 2). Преимущество этой классификации состоит в том, что она описывает весь спектр ЛП при наиболее распространенных ГЛП. Главный недостаток (так же, как и классификации Д. Фредриксона) – с ее помощью нельзя установить, первичная или вторичная ГЛП стала причиной нарушений метаболизма. Она также не учитывает концентрацию холестерина ЛПВП, хотя эта величина существенно влияет на вероятность развития ИБС у пациентов с ГЛП (табл. 2).

Несмотря на указанные недостатки, данная система типирования имела огромное значение для выявления метаболических нарушений, вызывающих ГЛП, и позволяла рационально подходить к диагностике нарушений липидного обмена и лечению пациентов. Система ВОЗ до сих пор еще широко используется клиницистами.

Таблица 2

Классификация ГЛП

Тип ГЛП	ХМ	Ремнанты ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛППП	ХС	ТГ
I	↑		N	N		N	↑↑
II a	–		N	↑↑		↑↑	N
II b	–		↑	↑		↑	↑
III	–	↑			↑	↑	↑
IV	–		↑	N		N (↑)	↑
V	↑		↑	N		N (↑)	↑↑

N - норма; ↑ - выше нормы; ↑↑ - значительно выше нормы

Современная классификация ГЛП

Учитывая накопленные данные о взаимосвязи повышено содержания ХС и риска развития ИБС, экспертными группами Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program, NCEP) и Европейского общества по изучению атеросклероза предложена иная классификация ГЛП [11, 12]. В зависимости от риска ИБС эксперты рекомендуют:

1. Выделять несколько уровней ХС: желаемый – <5,2 ммоль/л, погранично-высокий – 5,2–6,2 ммоль/л и высокий – >6,2–6,5 ммоль/л (табл. 3).

2. Изменить (понизить) нормальные значения для ХС ЛПНП и оставить прежними «нормы» для ТГ и ХС ЛПВП. На основании этих критериев принято выделять гиперхолестеринемию умеренную – уровень ХС 6,2–7,5 ммоль/л – и тяжелую – уровень ХС >7,8 ммоль/л.

Таблица 3

Интерпретация результатов анализа

Уровень липидов и ЛП	Концентрация липидов и ЛП, ммоль/л				Индекс атерогенности
	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	
Желаемый	<5,2	<3,36	>1,0	<2,0	<3,0
Погранично-высокий	5,2–6,5	3,36–4,14	0,90–1,0	2,0–2,5	3,0–4,0
Высокий	>6,5	>4,14	<0,90	>2,5	>4,0

Позднее, на основании данных, полученных в ходе обширных исследований по первичной и вторичной профилактике ИБС, Европейским обществом по изучению атеросклероза опубликованы разработанные диаграммы для определения риска ИБС и «целевые» значения показателей липидного обмена. Исследователи используют термин «целевые значения», поскольку полагают, что при указанных значениях риск развития ИБС существенно снижается и, следовательно, достижение предлагаемых жестких критериев показателей липидного обмена является целью гиполипидемической терапии.

Выбор более низких значений нормы липидов оправдан с точки зрения первичной и вторичной профилактики ИБС. Применение единых критериев для диагностики ГЛП позволяет сопоставить ее распространенность в популяциях с различным средним уровнем ХС, так как 95% лиц, у которых ГЛП выявлена по эпидемиологическим критериям, имеют наследственно обусловленную форму. Соответственно, по мере снижения нормальных значений липидов будет возрастать доля лиц, ГЛП у которых обусловлена только факторами окружающей среды.

Уровни липидов и липопротеинов в современной интерпретации

Пересмотр уровней липидов, направленный на снижение «нормальных» величин, которые определяют степень риска ИБС, происходит регулярно: в 1998 г. опубликован второй [13–15], а в 2001 г. – третий Доклады экспертов NCEP [16–18]. Третий Доклад экспертов NCEP в США посвящен выявлению и оценке высокого уровня ХС у взрослых (Adult Treatment Panel III, АТР III). Что же нового предлагается в АТР III по сравнению с предыдущими Докладами?

1. Изменены (ужесточены) нормальные уровни для ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ (табл. 4).

Таблица 4

Классификация уровней липидов и ЛП

Уровень липидов и ЛП	Концентрация липидов и ЛП, ммоль/л			
	ХС ЛПНП	ХС	ХС ЛПВП	ТГ
Желаемый	< 5,17			
Нормальный	<1,70			
Оптимальный	<2,58			
Близкий к оптимальному	2,59–3,33			
Погранично высокий	3,36–4,11	5,17–6,18		1,70–2,25
Высокий	4,13–4,88	>6,20	>1,55	2,26–5,64
Очень высокий	>4,91			
Низкий	<1,03			

2. Главным фактором риска ИБС признан уровень ХС ЛПНП (а не уровни ХС и ХС ЛПВП, как считалось ранее). Классификация ХС ЛПНП предлагает 5 уровней с очень узкой градацией его концентрации.

3. Впервые триглицеридемия признана независимым фактором риска ИБС: по предложенной классификации выделено 4 уровня концентрации ТГ. Нормальные величины для ТГ стали ниже – 1,70 вместо 2,26 ммоль/л. Различия между уровнями 1,70 и 2,26 ммоль/л столь незначительны, что требуют существенного улучшения про-

цедуры проведения анализа и снижения коэффициента вариации результатов измерений. Гипертриглицеридемия существенно значима в формировании патологии периферических и церебральных сосудов. Концентрация ТГ более 11,30 ммоль/л ассоциируется с панкреатитом и требует немедленного медицинского вмешательства.

4. Введен новый показатель липидного обмена – non-HDL Cholesterol (non-HDL Chol). Non-HDL Chol – это ХС, входящий во все фракции ЛП, за исключением фракции ЛПВП. Его рекомендуют рассматривать в качестве вторичного маркера риска ИБС и учитывать в том случае, когда уровень ХС ЛПНП «оптимальный» или «близкий к оптимальному», а уровень ТГ – «высокий» (>2,26 ммоль/л). Non-HDL Chol указывает на содержание ХС в атерогенных фракциях: ЛПНП и ЛПОНП и вычисляется как концентрация ХС+0,78. Данные об уровне ХС в этих фракциях позволяют надежнее выявлять степень риска ИБС [19–21].

5. «Нормальным» уровнем ХС ЛПВП рекомендовано считать концентрацию 1,03 ммоль/л (вместо 0,90 ммоль/л). Концентрация ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л свидетельствует о повышенном риске ИБС у пациентов, даже если общий ХС при этом не повышен. На основании результатов популяционных исследований показано, что в настоящее время около 40% мужчин и 15% женщин имеют высокий риск ИБС именно по этому показателю. Низкое содержание ХС ЛПВП – наиболее общая липидная патология среди мужчин с холестеринемией и может быть связана с другими факторами риска, такими как высокая концентрация ТГ, диабет, малоподвижный образ жизни, курение, диета, определенные лекарства. При уровне ХС ЛПВП более 1,55 ммоль/л существует обратная зависимость с риском ИБС [22].

6. Всем взрослым людям старше 20 лет рекомендуется каждые 5 лет выполнять полное исследование липидного спектра: ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и non-HDL Chol.

Значения показателей липидного обмена, рекомендованные АТР III, близки к таковым, предложенным в 1998 г. Европейским обществом по изучению атеросклероза. В обоих документах уровни ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л и ОХС менее 5,0 ммоль/л, называют не «нормальными», а – «оптимальными» и «желаемыми», соответственно. Кроме этого, низкий уровень ХС так же нежелателен, как и высокий: он может свидетельствовать о различной патологии: анемии, гипертиреозе, некрозе клеток печени, онкологических за-

болеваниях и др. В этой связи в бланке-заказе на проведение анализа должны быть указаны верхние и нижние границы нормы ХС.

С изменением уровня «нормальных» величин для липидов, принятых АТР III, значительно возрастает число пациентов, которые могут быть отнесены к категории лиц с повышенным фактором риска ИБС. В докладе АТР III так же, как и в докладах Европейского общества по изучению атеросклероза, подчеркивается необходимость индивидуальной работы с каждым пациентом. У каждого человека содержание липидов меняется изо дня в день и от недели к неделе, поэтому при выборе лечения даже в хорошо оснащенной лаборатории необходимо проводить определение липидного профиля не менее двух раз в разное время (с интервалом в 2 недели) и учитывать результаты двух и более измерений. Уровень липидов в сыворотке крови изменяется также при беременности, физической активности, инфекционных заболеваниях, хирургических вмешательствах, инфаркте миокарда, гормональной терапии.

Клиницисты Европы и США единодушно признают значение контроля показателей липидного обмена для первичной и вторичной профилактики ИБС. Такой подход требует расширения липидных исследований, внедрения новых методов диагностики нарушений липидного обмена, улучшения точности и воспроизводимости результатов анализа, строгого выполнения программы контроля качества исследований в КДЛ. В этой связи необходимо изменить формат заказа в КДЛ на исследование липидов: бланк заказа должен содержать перечень липидов и ЛП с указанием их классификации по уровням, соответствующим рекомендации АТР III [23–26].

Зависимость категории риска ИБС от содержания ХС ЛПНП и ХС

В Докладе АТР III особое внимание уделяется первичной профилактике ИБС для пациентов с множественными факторами риска. Таких пациентов в зависимости от факторов риска ИБС в ближайшие 10 лет предлагается разделить на три категории, для каждой из которых представлены «целевые» значения ХС ЛПНП и non-HDL Chol [17] (табл. 5).

Таблица 5

Связь категории риска ИБС с уровнем ХС ЛПНП

Категория риска	Риск ИБС в ближайшие 10 лет, %	Целевые значения	
		ХС ЛПНП, ммоль/л	non-HDL Chol (для пациентов с уровнем ТГ > 2,26 ммоль/л)
Первая (больные ИБС или пациенты, имеющие эквивалентный риск)	>20	<2,58	<3,36
Вторая (пациенты с двумя и более факторами риска ИБС)	10–20	<3,36	<4,13
Третья (пациенты с 0–1 фактором риска ИБС)	<10	<4,13	<4,91

Наименьшие целевые значения ХС ЛПНП для пациентов первой категории, риск ИБС для которых превышает 20%. Это означает, что у более чем 20% пациентов этой категории в ближайшие годы возможна смерть от ИБС или развитие нефатального инфаркта миокарда. Эту категорию риска составляют больные ИБС, имеющие в анамнезе: стабильную/нестабильную стенокардию; инфаркт миокарда; ангиопластику или аортокоронарное шунти-

рование. АТР III относит к этой категории и пациентов без ИБС, с риском коронарных поражений в ближайшие 10 лет также более 20%. Это пациенты, у которых выявлены [27]: атеросклероз периферических артерий, аневризма аорты, стеноз сонной артерии; диабет типа 2; множественные факторы риска.

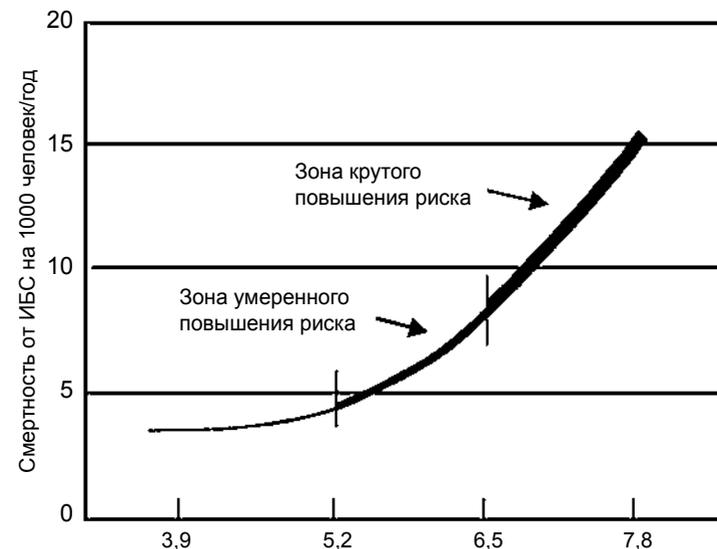
Ко второй категории относят пациентов с более высокими целевыми значениями ХС ЛПНП, у которых обнаружены два или более факторов риска, но при этом риск ИБС, рассчитанный на основании базы данных Фрамингемского исследования, не превышает 20%.

Основными факторам риска ИБС у таких пациентов, кроме высокого уровня ХС ЛПНП, считают: курение; гипертонию; низкий уровень ХС ЛПВП (менее 1,03 ммоль/л); семейный анамнез – раннее развитие ИБС у родственников первой степени родства (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет).

Помимо вышеуказанных, на риск ИБС в этой категории пациентов оказывает влияние и ряд других факторов, наличие которых не меняет целевых значений ХС ЛПНП: ожирение, недостаточная физическая активность, атерогенная диета. У пациентов, имеющих менее двух факторов риска ИБС, самые высокие целевые значения ХС ЛПНП; риск ИБС у них не превышает 10%.

В результате клинических исследований было показано, что повышение содержания ХС и ХС ЛПНП способствует развитию ИБС и смертности от нее; снижение уровня ХС уменьшает риск возникновения ИБС (рис.). Смертность от ИБС в популяциях с высоким и низким содержанием ХС различается почти в 4 раза. Вывод о том, что высокий уровень ХС ЛПНП приводит к повышенному риску ИБС, вытекает из результатов многочисленных исследований, и гиперхолестеринемия – подтвержденный фактор риска коронарного атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда. Ранняя ИБС может возникнуть из-за высокого уровня ХС ЛПНП даже в отсутствие каких-либо других факторов риска: наиболее наглядно это проявляется у детей – при уровне ХС ЛПНП более 2,59 ммоль/л атеросклероз и ИБС развиваются в молодом возрасте – до 20 лет [28].

Уменьшение уровня ХС и ХС ЛПНП у пациентов с ранее высокой их концентрацией снижает частоту возникновения ИБС, приводит к уменьшению смертности, увеличивает продолжительность жизни. При снижении концентрации ХС с 6,5–7,8 ммоль/л только на 1% количество случаев заболевания ИБС у пациентов уменьшается на 2%.



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

Скрининг уровня общего ХС наиболее полезен в тех случаях, когда он проводится в группах населения с высокой степенью риска смертности от ИБС, например у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у мужчин среднего возраста со многими факторами риска ИБС. Данные, основанные на результатах Фрамингемского и других популяционных исследований [29], позволяют выявить следующие закономерности при снижении уровня ХС: у мужчин среднего возраста, особенно имеющих другие факторы риска ИБС, степень снижения смертности весьма значительна; у женщин среднего возраста смертность от ИБС снижается очень незначительно; у лиц пожилого возраста польза снижения ХС и влияние его на смертность невелики; ожидаемая польза от снижения ХС невелика для молодых мужчин и женщин, даже имеющих другие факторы риска, так как риск развития ИБС в молодом возрасте слишком низок.

Очень важно надежно оценивать содержание ХС ЛПНП, так как его значение является основанием для заключения врача о назначении гипохолестеринемической терапии [30].

Диагностика нарушений липидного обмена

Многочисленные нарушения метаболизма ЛПП характеризуются повышением липидов и ЛПП в крови (гиперлипопротеинемия), снижением (гиполипопротеинемия) или изменением соотношения классов ЛПП (дислипопротеинемия).

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; а также в случае липидимической сыворотки крови. Диагностику нарушений липидного обмена целесообразно проводить в три этапа [2, 6].

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

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. Уровень ХС ЛПНП рассчитывают по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2).$$

Формулой можно пользоваться, если концентрация ТГ менее 4,5 ммоль/л, а кровь для исследования взята натощак. Индекс атерогенности для оценки соотношения атерогенных и антиатерогенных ЛПП рассчитывается по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

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.

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.

Механизмы формирования первичной ГЛП можно выяснить только в специализированных лабораториях (липидных центрах), оснащенных высокотехнологичным оборудованием и имеющих высококвалифицированный персонал.

Факторы, влияющие на качество лабораторных анализов

Для выявления лиц с ГЛП и правильной интерпретации получаемых результатов, по которым оценивается степень риска ИБС, необходимы воспроизводимые и правильные результаты определения липидов и ЛП. Основой их получения является проведение стандартизации и контроля качества лабораторных исследований на аналитической и преаналитической стадиях.

Преаналитическая стадия [2, 31]:

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. Пробу 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 ЛП мешают гемолиз и иктеричность. Аналитическая стадия [17, 26]:

1. Для выявления лиц с повышенным риском ИБС все КДЛ должны руководствоваться едиными критериями по уровню липидов и ЛП.

2. Методы определения липидов должны быть стандартизованы. Правильность определения липидов и воспроизводимость методов необходимо контролировать, используя референтные материалы: калибровочные образцы и контрольные сыворотки.

3. Для выполнения анализов необходимо использовать только сертифицированные наборы реагентов.

4. Смещение результата, обусловленное методами определения липидов, применяемыми в настоящее время, должно быть не более 5% от истинного значения.

При проведении аналитических измерений в лаборатории наиболее важны два аспекта: воспроизводимость методов и правильность результатов анализа. Аналитические методы должны быть воспроизводимы, т.е. вариабельность результатов при повторных анализах одного и того же образца не должна превышать допустимых значений. Определения должны быть правильными: определяемое значение в принятых пределах не должно отличаться от «истинного» значения. Нельзя достичь правильности, если метод не воспроизводим. Таким образом, первоначальные усилия исследователей должны быть сконцентрированы на достижении того, чтобы система анализа была воспроизводимой. Использование невоспроизводимого метода – коэффициент вариации (КВ) $\geq 10\%$ – при исследовании одного и того же образца в разное время приводит к получению результатов, отличающихся друг от друга на величину $\pm 10\%$. Такой метод непригоден для надежных определений уровня липидов или для контроля за их содержанием у больного при мониторинге эффективности лечения. Группа экспертов по лабораторной стандартизации рекомендует в качестве первоначальной задачи достижение клиническими лабораториями воспроизводимости результатов, при которой КВ не превышал бы 5%. Целью лабораторий является получение результатов измерений с КВ не более 3% [32].

Правильность, или совпадение определяемого значения с истинным, – второй важный компонент надежной аналитической системы. Количественные измерения в КДЛ основаны, как

правило, на сравнении исследуемого образца с контрольным (референтным) материалом с известной концентрацией анализируемого вещества, которая была установлена ранее с помощью референтного метода. Применение референтных материалов обеспечивает преемственность результатов в различных лабораториях в определенном диапазоне правильности и воспроизводимости, достаточном для обеспечения потребностей практической медицины [33].

Для определения уровня липидов и ЛП в КДЛ используются разнообразные методы, и для каждого из них характерны свои особенности. Применение разных методик, каждая из которых основана на разных принципах анализа или предполагает использование различных реагентов, калибраторов и приборов, для одного и того же метода может привести к неправильному определению или смещению данных. Особое внимание в лаборатории должно быть обращено на методику проведения измерений и калибровку. Неправильные определения могут стать причиной клинически ошибочного диагноза. Надежное определение липидов и ЛП необходимо для эффективного осуществления программы по снижению заболеваемости и смертности от ИБС.

В настоящее время во многих европейских странах, в том числе и в России, в каждой лаборатории устанавливается и используется в практической работе свой собственный уровень «нормальных» величин исследуемых компонентов. Референтные диапазоны широко варьируют между лабораториями и во многих случаях превышают рекомендованные экспертами значения. В этой связи всем лабораториям необходимо принять единый способ оценки результатов определения липидов как фактора риска ИБС, рекомендованный АТР III. Для того чтобы правильно пользоваться едиными значениями уровней липидов, лаборатории следует свести к минимуму методически обусловленное смещение результатов и достичь адекватной воспроизводимости методов [34].

К факторам, определяющим приемлемую воспроизводимость исследований и обеспечивающим гарантированное качественное выполнение анализов, относятся: принятая в целом в лаборатории установка на качественное выполнение анализов; использование методов, основанных на надежных аналитических принципах; стабильных реагентов; надежных приборов с высокими техническими характеристиками и тщательно разработанными программами по уходу за ними; наличие жесткого расписания профилактики при-

боров со строго установленным порядком ее выполнения; использование программ, обеспечивающих эффективный контроль качества исследований; наличие компетентного, хорошо обученного персонала, выполняющего анализы и осознающего необходимость получения надежных результатов; единообразный подход к сбору, обработке и хранению образцов крови; наличие механизмов обнаружения и коррекции возникающих затруднений в работе; использование референтных материалов с аттестованными значениями концентрации липидов, предназначенных для контроля качества лабораторных исследований; подбор соответствующей системы реагентов, базирующейся на четких принципах аналитической химии, позволяющей получить истинное значение, если этот метод специфичен для определения соответствующего компонента, определяет липиды полностью, сохраняет линейность в определенном диапазоне, не чувствителен к эффектам матрикса, на результат анализа не влияют примесные биологические вещества, такие как билирубин, гемоглобин, витамин С и др.

Современные представления о необходимости организации мероприятий по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в случае нарушений липидного обмена однозначно требуют от КДЛ высокой точности и воспроизводимости получаемых результатов анализа, применяемых для диагностики ГЛП. При подготовке программ по определению липидов или лечению больных следует руководствоваться следующим [35, 6]:

1. Выполнение анализов всех пациентов, включенных в программу, должно быть проведено одним методическим приемом, на одном и том же оборудовании, с использованием реагентов, стандартных образцов и контрольных сывороток одной и той же фирмы.

2. В протоколе исследования должны быть четко оговорены условия взятия крови: время последнего приема пищи, время взятия крови, обработки (доставка в лабораторию, время центрифугирования) и хранения крови (температура и длительность хранения образцов).

3. При анализе результатов исследования необходимо учитывать физиологическое состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний и прием лекарственных препаратов.

Международные требования к аналитическому измерению липидов год от года становятся жестче; так, в настоящее

Таблица 6

Рекомендации для приемлемого измерения липидов

Липиды и ЛП	КВ, %	Смещение, %	Общая ошибка, %
ТГ	5	5	15
ХС	3	3	9
ХС ЛПНП	4	4	12
ХС ЛПВП			
<1,03 ммоль/л	5	5	13
>1,03 ммоль/л	4	4	12

время рекомендуется принять все меры для снижения КВ измерений и смещения результатов исследования до 3–5% [16, 35, 36] (табл. 6).

Современный уровень клинической лабораторной диагностики позволяет любой лаборатории при наличии соответствующего оборудования и реагентов выполнять анализы для выявления нарушений липидного обмена, руководствуясь описанными рекомендациями экспертов.

Литература

1. Захаров В.Н. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1999. № 2. С. 1–8.
2. Долгов В.В., Титов В.Н., Творогова М.Г. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. Тверь: Губернская медицина, 1999. 55 с.
3. Лутай М.И. http://rql.net.ua/cardio_i/2003/4/Lutai.htm.
4. Маршалл Дж. // Клиническая биохимия / Пер. с англ. / Под ред. Новиковой Н.И. СПб.: Mosby, 2002. С. 254–261.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. // Липиды, липопротеиды и атеросклероз / Под ред. Усманова В.С. СПб.: Питер Пресс, 1995. С. 94–181.
6. Творогова М.Г. // Лабораторная медицина. 2001. № 4. С. 67–74.
7. Fredricson D.S., Levy R.I., Lees R.S. et al. // 1967. V. 276. P. 34–44; 94–103; 148–156; 215–224; 273–281.
8. Gofman J.W., Rubin L., McGinley J.P. et al. // Am. J. Med. 1954. V. 17. С. 514–520.
9. Havel R.J. // Atherosclerosis. 1970. V. 11. P. 3–6.
10. Beaumont J.L., Carlson L.A. // Bull. WHO. 1970. V. 43. P. 891–908.
11. Caudill S. P., Cooper G.R. // Clin. Chem. 1998. V. 44. № 4. P. 1650–1658.
12. McNamara J.R., Leary E.T. // Clin. Chem. 1997. V. 43. № 3. P. 1306–1314.
13. Wood D., De Backer G., Gaergeman O. et al. // Eur. Heart J. 1998. V.19. P. 1434–1503.
14. Caudill S. P., Cooper G.R. // Clin. Chem. 1998. V. 44. № 1. P. 1063–1066.
15. McNamara J.R., Shan P.K. // Clin. Chem. 1998 V. 44. № 6. P. 1224–1232.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Special Communication // JAMA. 2001. V. 285. № 19. P. 2486–2497.
17. Warnick G. R., Myers G. L., Cooper G.R. et al. // Clin. Chem. 2002. V. 48. № 1. P. 11–17.
18. Творогова М.Г. // Лабораторная медицина. 2002. № 5. С. 20–23.
19. Gotto A.M., DPhil MD. // Am. Heart J. 2002. V. 144. № 6. Part 2. P. 33–42.

20. Hirsch G.A., Vaid N., Blumenthal R.S. // *Prev. Cardiol.* 2002. V. 5. № 3. P. 156–159.
21. Brewer H.B. Jr. // *Clin. Cardiol.* 2003. V. 26. № 4. Suppl. 3. P. 19–24.
22. Guinchard-Foulon E., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R. // *Ann. Biol. Clin.* 2003. V. 61. № 5. P. 549–556.
23. Secchiero S., Sciacovelli L. // *Clin. Chim. Acta.* 2003. V. 15. № 333 (2). P. 221–230.
24. Natio H.K. // *Am. J. Card.* 1985. V. 56. P. 69–93.
25. Rosenbaum J.M. // *Arch. Path. Lab. Med.* 1985. V. 109. P. 485–495.
26. Wynder E.L., Field F., Haley N.J. // *JAMA.* 1986. V. 256. P. 2839–2842.
27. McKenney J.M. // *Pharmacotherapy.* 2003. V. 23. № 9. Pt. 2. P. 26–33.
28. Выявление, количественная оценка и терапия высокого уровня холестерина у взрослых: Доклад экспертной группы, председатель Герберт К. Нэйто / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 127 с.
29. Garter A.M., Browner W.S. // *Ann. Intern. Med.* 1995. V. 122. P. 515–517.
30. Garter A.M., Browner W.S. // *Ann. Intern. Med.* 1996. V. 124. P. 1–26.
31. Гудер В.Г., Нарайанан С., Виссер Г. и др. // Пробы: от пациента до лаборатории / Пер. с англ. München: GIT Verlag, 2001. 105 с.
32. Hainline A. Jr., Hill P. // *Clin. Chem.* 1985. V. 31. P. 261–263.
33. Группа экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза // Диагностика и лечение гиперлипидемии у взрослых: рекомендации европейского общества по изучению атеросклероза, председатель Герберт К. Нэйто: / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 123 с.
34. McManus B.M. // *Arch. Pat. Lab. Med.* 1986. V. 100. P. 469–473.
35. Fallest-Strobl P.C., Olafsdottir E. // *Clin. Chem.* 1997. V. 43. P. 2164–2168.
36. Доклад экспертной группы по лабораторной стандартизации Национальной образовательной программы по холестерину. Состояние вопроса. Определение уровня холестерина в крови в клинических лабораториях, председатель Герберт К. Нэйто / Пер. с англ. Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, 1996. 117 с.

Содержание

Введение	3
Липиды и липопротеины.....	5
Классификация гиперлипидемий	10
Уровни липидов и липопротеинов в современной интерпретации.....	14
Зависимость категории риска ИБС от содержания ХС ЛПНП и ХС.....	17
Диагностика нарушений липидного обмена	20
Факторы, влияющие на качество лабораторных анализов.....	22
Литература	27

Информационно-методическое пособие

Валентина Ивановна Пупкова
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

Редактор *В.И. Офицеров*
Оригинал-макет: *А.В. Ласская*

Подписано в печать 15.02.06. Бумага офсетная. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 2. Уч-изд. л. 1,85. Тираж 3000.

Отдел оперативной печати ЗАО «Вектор-Бест».
630559 Новосибирская обл., гпт. Кольцово, а/я 121.

Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест»

Федеральные лицензии № 15/0033-Л/02, № 99-04-000086
на производство, хранение и реализацию лекарственных средств
Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485

КРУПНЕЙШИЙ В РОССИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ДИАГНОСТИКУМОВ

ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты А, В, С, D, E и G; ККГЛ;
клещевой энцефалит; токсоплазмоз; ЦМВ-инфекция; герпесная инфекция;
лихорадка Западного Нила; сифилис; хламидиоз; трихомониаз; туберкулез;
краснуха; корь; токсокароз; эхинококкоз; трихинеллез; кандидоз; описторхоз;
лямблиоз; хеликобактериоз; гонорея; гарднереллез; микоплазмоз;
уреаплазмоз; боррелиоз; аспергиллез; цитокины; аутоиммунные и
системные заболевания; гормоны; беременность и её мониторинг;
опухолевые маркёры; гуморальный иммунный статус

НАБОРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

глюкоза, холестерин, мочевины, мочевая кислота, креатинин, общий
белок, белок в моче, альбумин, билирубин, ГГТ, креатинкиназа, щелочная
фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ, железо, а-амилаза, кальций, хлориды, фосфор,
триглицериды, гемоглобин гемихромным методом

**Качество и точность
для Вашей лаборатории!**

ЗАО «Вектор-Бест»

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
тел.: (383) 332-37-58, 332-36-34
тел./факс: 332-67-49, 332-67-52
e-mail: vbmarket@vector-best.ru
Internet: <http://www.vector-best.ru>

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА

- г. Москва**
«Вектор-Бест-Европа» 125212, г. Москва, а/я 49
ул. Адмирала Макарова, д. 10, оф. 618
Тел./факс: (495) 234-03-37 (многоканальный)
Тел. (495) 980-98-87 (многоканальный)
Тел.: (800) 200-28-23 (бесплатный междугородний)
E-mail: zakaz@zavlab.ru
- г. Санкт-Петербург**
«Вектор-Бест-Балтика» 195265, г. Санкт-Петербург, а/я 50
Тел./факс: (812) 336-30-01,
495-55-99 (многоканальные)
E-mail: vbbalt@vbest.ru
- г. Ростов-на-Дону**
«Вектор-Бест-Юг» 344111, г. Ростов-на-Дону, а/я 2804
Тел./факс: (863) 295-13-19,
Тел.: (863) 295-15-61
E-mail: vectorbest@aaanet.ru
- г. Екатеринбург**
«Вектор-Бест-Урал» 620135, г. Екатеринбург,
ул. Старых Большевиков, 75
Тел./факс: (343) 372-90-60
Тел.: (343) 372-90-50
E-mail: vbural@olympus.ru
- г. Уфа**
«Вектор-Бест-Агидель» 450078, г. Уфа,
пр-т Салавата Юлаева, д. 59, оф. 202.
Тел./факс: (347) 264-18-14, 252-36-88
Тел.: (347) 274-28-43, 257-18-51,
228-35-03, 264-18-48
E-mail: vbestagidel@ufacom.ru
- г. Хабаровск**
«Вектор-Бест-Амур» 680031, г. Хабаровск,
ул. Карла Маркса, 203, оф. 225
Тел./факс: (4212) 335-946, 335-972
E-mail: vbamur@vb.khv.ru
- г. Нижний Новгород**
«Вектор-Бест-Волга» 603074, г. Нижний Новгород,
ул. Маршала Воронова, 1А
Тел./факс: (8312) 723-546, 723-605
Тел.: (8312) 723-547, 637-675
E-mail: vbvolga@rol.ru