

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.127-005.8=037-07:616.153.915

О.В. Груздева¹, В.Н. Каретникова^{1,2}, О.Е. Акбашева³, Ю.А. Дылева¹, Е.И. Паличева^{1,2}, Е.Г. Учасова¹, Е.В. Белик¹, Н.Г. Бразовская³, О.Л. Барбараш¹**МАРКЕРЫ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ ИНФАРКТА МИОКАРДА**¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово; ²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Кемерово; ³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Томск

В исследование включены 133 пациента с диагнозом инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Через год после перенесенного инфаркта миокарда у 38 пациентов зафиксированы такие неблагоприятные исходы заболевания как прогрессирующая стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, повторный инфаркт миокарда и летальный исход. Выявлено, что среди всех показателей липидного профиля, определяемых в госпитальном периоде инфаркта миокарда только 3 показателя – уровни свободных жирных кислот, окисленно-модифицированных липопротеинов низкой плотности и антител к ним – являются прогностически значимыми в группах пациентов с различными исходами. Повышение концентрации свободных жирных кислот, окислительно-модифицированных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в госпитальном периоде увеличивает риск развития отдаленных осложнений инфаркта миокарда. Предложена математическая модель, в которую в качестве предикторов входят свободные жирные кислоты и антитела к окислительно-модифицированным липопротеинам низкой плотности, позволяющая на основе биохимических данных, полученных в госпитальном периоде, рассчитать индивидуальный накопленный риск и составить долгосрочный прогноз вероятного исхода инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, стенокардия, свободные жирные кислоты, окисленно-модифицированные липопротеины низкой плотности, антитела к окисленно-модифицированным липопротеинам низкой плотности

O.V. Gruzdeva¹, V.N. Karetnikova^{1,2}, O.E. Akbasheva³, Yu.A. Dyleva¹, E.I. Palitcheva^{1,2}, E.G. Utchasova¹, E.V. Belik¹, N.G. Brazovskaya³, O.V. Barbarash¹

THE MARKERS OF LIPID TRANSPORT SYSTEM OF BLOOD AND ANNUAL PROGNOSIS OF CARDIAC INFARCTION

¹The research institute of complex problems of cardiovascular diseases of the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, Kemerovo, Russia; ²The Kemerovo state medical academy of Minzdrav of Russia, Kemerovo, Russia; ³The Siberian state medical university of Minzdrav of Russia, Tomsk, Russia

The sampling included 133 patients with diagnosis of cardiac infarction with peak of segment ST. After a year after old cardiac infarction, in 38 patients were established such unfavorable outcomes of disease as progressive stenocardia, decompensation of cardiac failure, repeated cardiac infarction and lethal outcome. It is established that among all indicators of lipid profile detected at hospital period of cardiac infarction only three indicators are prognostically significant in groups of patients with different outcomes - levels of free fatty acids, oxidized modified lipoproteins of low density and antibodies to them. During hospital period, augmentation of concentration of free fatty acids, oxidized modified lipoproteins of low density and antibodies to them increases risk of development of distant complications of cardiac infarction. The mathematical model is proposed comprising as predictors free fatty acids and antibodies to oxidized modified lipoproteins of low density. This model makes it possible on the basis of biochemical data obtained during hospital period, to calculate individual cumulative risk and to develop long-term prognosis of probable outcome of cardiac infarction.

Key words: cardiac infarction, stenocardia, free fatty acid, oxidized modified lipoproteins of low density, antibodies to oxidized modified lipoproteins of low density

Актуальность. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний инфаркт миокарда (ИМ) по-прежнему занимает лидирующие позиции [2]. Ведущим фактором развития ИМ является дислипидемия как пусковой механизм повреждения эндотелия сосудов, тромбообразования, нарушения гемодинамики и трофических функций миокарда. Традиционно липидный спектр включает определение общего холестерина (ХС) и ХС в липопротеиновых комплексах. Однако ИМ и его осложнения могут развиваться на фоне неизмененного липидного профиля [5]. Этот феномен указыва-

ет на необходимость, с одной стороны, поиска новых прогностических маркеров риска возникновения осложнений ИМ, ориентированных на патофизиологические аспекты развития и течения заболевания и, с другой – использования новых современных подходов к определению возможных рисков.

На современном этапе развития трансляционной медицины активно обсуждается патогенетическая роль свободных жирных кислот (СЖК). СЖК, выполняя в нормальных условиях важную физиологическую функцию – энергетическое снабжение кардиомиоцитов, при ишемии/реперфузии проявляют липотоксичность, что провоцирует развитие оксидативных и воспалительных процессов в миокарде, стенках сосудов, вызывает эндотелиальную дисфункцию [6]. Изменение их метаболизма в клетке и содержания в плазме может быть основой для использования СЖК в качестве прогностических маркеров для пациентов, перенесших острые коронарные события (ОКС).

Для корреспонденции:

Груздева Ольга Викторовна, канд. мед. наук, зав. лаб. исследования гомеостаза

Адрес: 650002 Кемерово, Сосновый б-р, 6

E-mail: gruzov@cardio.kem.ru

Не менее перспективным направлением в изучении механизмов атеросклероза и последующих ОКС является возможность определения окислительно-модифицированных липопротеинов низкой плотности (омЛПНП) и антител к ним, вовлеченных в формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, инициацию тромбоза и воспаления. Это объясняется тем, что существенное значение в механизмах развития ИМ имеет активация окислительных процессов, в частности перекисное окисление липидов с повреждением клеточных мембран и усилением окислительной модификации ЛПНП, играющих ключевую роль в атеротромбозе [3].

Цель исследования – выявить наиболее информативные показатели липидтранспортной функции крови в годовом прогнозе у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы. В исследование включены 133 пациента (90 мужчин и 43 женщины в возрасте 60,2±1,12 года) с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Верификацию диагноза проводили на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и биохимических характеристик этого заболевания (ВНОК, 2007). Критериями исключения из исследования являлись тяжелые заболевания, влияющие на прогноз: анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения; аутоиммунные заболевания; длительное лечение кортикостероидами, а также сахарный диабет. В контрольную группу были включены 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту, полу с пациентами. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В анамнезе больных чаще фиксировали артериальную гипертензию, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, 21 пациент ранее уже перенес ИМ, а 12 человек – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). По локализации практически в 2 раза чаще регистрировали Q-образующий ИМ передней и задней стенки левого желудочка. В структуре осложнений ИМ в госпитальном периоде более чем у половины пациентов отмечена острая сердечная недостаточность (ОСН) с минимальными проявлениями (I класс по Killip), реже встречались II и III классы ОСН по Killip. Кардиогенный шок (ОСН IV класс по Killip) за время госпитализации развился у 6 больных. Кроме того регистрировали нарушения ритма сердца и проводимости и раннюю постинфарктную стенокардию (РПИС). Лечение больных проводили с учетом рекомендаций ВНОК 2007 г. Всем пациентам при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронароактивная, антитромботическая терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиангинальные препараты в соответствии со стандартной практикой. На госпитальном этапе лечения гиполипидемическую терапию получали 20% пациентов. В качестве реперфузионной терапии 68 (51,2%) пациентам применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство инфарктзависимой артерии, а при наличии противопоказаний – системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ или консервативную терапию ИМ (5,3%). После выписки в течение года продолжали наблюдение за пациентами. При этом на амбулаторном этапе пациенты принимали антиишемические и гиполипидемические препараты.

В течение года фиксировали осложнения ИМ, такие как показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных ИМ, прогрессирование стенокардии, декомпенсацию сердечной недостаточности – данные события расценивали как неблагоприятный исход. В зависимости от исхода ИМ через год все пациенты были разделены на 2 группы. В группу пациентов с благоприятным течением включены 95 (71,4%) человек, средний возраст которых составил 58,2±2,94 года. 38 (28,6%) пациентов вошли в группу с неблагоприятным исходом заболевания, средний возраст составил 61,5±1,14 года.

Данные клинических исследований через год сравнивались с биохимическими показателями, оцененными во время госпитализации на 1-е и 12-е сутки после приступа ИМ. Определяли содержание общего холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП), апопротеинов В и А (Апо В, Апо А), СЖК в сыворотке крови с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Содержание омЛПНП в сыворотке крови и антител к ним оценивали иммуоферментным методом с помощью наборов фирм Biomedica (Австрия).

Статистическая обработка полученных данных: результаты представлены в виде медианы (Ме) и значений 25 и 75% квартилей (Ме:Q1;Q3). Использовали непараметрические критерии Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального. Значение уровня $p < 0,05$ свидетельствовало о статистической значимости. Выявление наиболее информативных показателей в оценке прогноза с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводили методом пошагового логистического регрессионного анализа. С помощью регрессии Кокса была проведена оценка прогнозирования риска наступления неблагоприятного события, установлено влияние независимых переменных – предикторов на этот риск.

Результаты и обсуждение. Было установлено, что в структуре неблагоприятных исходов через 1 год после перенесенного ИМ преобладала прогрессирующая стенокардия, которая развилась у 71,1% больных (рис. 1). Повторные ИМ

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество	
	абс.	%
Пол/мужской	90	67,7
АГ в анамнезе	93	69,9
Отягощенный семейный анамнез ИБС	57	42,9
Гиперхолестеролемия	57	42,9
Клиника стенокардии до развития ИМ	72	54,1
ИМ в анамнезе	21	15,8
ОНМК/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	12	9,0
Q-образующий ИМ	88	66,2
Q-необразующий ИМ	45	33,8
Задняя стенка левого желудочка	50	37,6
Задняя стенка левого желудочка с захватом правого желудочка	9	6,8
Передняя стенка левого желудочка	74	55,6
Острая сердечная недостаточность, классы по Killip:		
I	102	76,7
II	21	15,8
III	4	3,0
IV	6	4,5
Нарушения ритма	14	10,5
Ранняя постинфарктная стенокардия	14	10,5
Хронический бронхит	5	3,8
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	15	11,3
Хронический пиелонефрит	5	3,8



Рис. 1. Структура неблагоприятных событий через 1 год после острого периода ИМ.

наблюдались лишь в 2,6% случаев. У 18,4% пациентов диагностированы признаки декомпенсации сердечной недостаточности. Среди всех неблагоприятных исходов выявлено 10 летальных исходов в течение 1 года, что составило 26,3% (см. рис. 1). У пациентов с неблагоприятным исходом чаще регистрировали такие факторы сердечно-сосудистого риска, как гиперхолестеринемия и отягощенный семейный анамнез ИБС (табл. 2). Больные этой группы характеризовались большей частотой наличия в анамнезе стенокардии, перенесенных ИМ, ОНМК до индексной госпитализации. ИМ задней стенки левого желудочка чаще регистрировался у пациентов с благоприятным исходом, в то время как при неблагоприятном исходе ИМ развивался с захватом правого желудочка. В обеих группах пациентов независимо от исхода через 1 год среди осложненных ИМ в госпитальном периоде более чем у половины пациентов была отмечена ОСН с минимальными проявлениями (I класс по Killip). Однако у пациентов с неблагоприятным исходом в 5,3 % случаев наблюдалась ОСН IV класса по Killip, в 21% случаев – нарушения ритма и РПИС. Неблагоприятный годовой исход сочетался с развитием осложнений уже в раннем периоде госпитализации, что могло быть обусловлено нарушениями липидного метаболизма, характерными для сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и для ИМ. В связи с этим проведен сравнительный анализ показателей липидного профиля в остром периоде заболевания у пациентов с различными годовыми исходами ИМ. Была установлена взаимосвязь между отдаленными осложнениями и биохимическими показателями, оцененными в ранние сроки после развития ИМ (табл. 3). При анализе маркеров липидтранспортной функции крови у пациентов с благоприятным исходом ИМ было выявлено повышение уровня атерогенных маркеров в 1-е сутки исследования. На 12-е сутки исследования значимых изменений параметров липидного спектра выявлено не было. Более яркой была картина изменения содержания СЖК, омЛПНП и антител к ним. Так, концентрация СЖК в 1-е сутки ИМ была в 7 раз выше по сравнению с показателями группы контроля. В период стабилизации состояния наблюдалось снижение их уровня в 3,2 раза. Концентрация же омЛПНП и антител к ним, напротив, оставалась повышенной на протяжении всего госпитального периода. На 1-е сутки отмечалось повышение содержания данных маркеров в 1,2 и 1,6 раза соответственно относительно группы контроля. К 12-м суткам их концентрация возрастала в 1,7 и 1,2 раза относительно значений 1-х суток.

В группе пациентов с неблагоприятным исходом дислипидемия имела аналогичный характер изменения в 1-е сутки ИМ. Однако к 12-м суткам концентрация ТАГ и атерогенного Апо-В статистически значимо повышалась. Более того, при неблагоприятном исходе была выявлена максимальная концентрация СЖК, которая в 8,3 раза превышала показатели группы контроля, к 12-м суткам она снижалась в 2,4 раза, но

оставалась выше таковой в группе контроля в 4 раза. Кроме того, на протяжении всего госпитального периода у пациентов с неблагоприятным исходом ИМ был повышен уровень омЛПНП и антител к ним. Так, содержание омЛПНП повышалось в 1,6 и 1,4 раза на 1-е и 12-е сутки соответственно, а концентрация антител к омЛПНП возрастала при этом в 1,8 и 1,2 раза соответственно.

Таким образом, только 3 показателя – СЖК, омЛПНП и антитела к ним – в остром периоде ИМ были статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным годовым исходом по сравнению с благоприятным течением ИМ. Остальные традиционные показатели липидного профиля в группах с различными исходами значимо отличались от таковых в контрольной группе, но не различались между собой.

Результаты логистического регрессионного анализа сви-

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в острый период течения инфаркта миокарда, n (%)

Показатель	Пациенты с благоприятным исходом (n = 95)		Пациенты с неблагоприятным исходом (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужчины	62	65,3	28	73,7	≥ 0,05
АГ в анамнезе	66	69,5	27	71,0	≥ 0,05
Отягощенный семейный анамнез ИБС	35	36,8	23	60,5	0,017
Гиперхолестеро-лемия	37	38,9	20	52,6	0,016
Клиника стенокар-дии до развития ИМ	46	48,4	26	68,4	0,017
ИМ в анамнезе	13	13,7	9	23,7	0,021
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторные ишемические атаки в анамнезе	7	7,4	5	13,2	0,014
Q-образующий ИМ	65	68,4	23	60,5	≥ 0,05
Q-необразующий ИМ	30	31,6	15	39,5	≥ 0,05
Задняя стенка лево-го желудочка	38	40,0	12	31,6	0,031
Задняя стенка левого желудочка с захватом правого желудочка	5	5,3	4	10,5	0,02
Передняя стенка левого желудочка	52	54,7	22	57,9	≥ 0,05
ОСН, классы по Killip:					
I	73	76,8	29	76,3	≥ 0,05
II	15	15,8	6	15,8	≥ 0,05
III	3	3,2	1	2,6	0,015
IV	4	4,2	2	5,3	0,017
Нарушения ритма	6	6,3	8	21,1	0,011
Ранняя постин-фарктная стено-кардия	6	6,3	8	21,1	0,011

Примечание. p – достоверность различий между группами с различным исходом (Fisher, p ≤ 0,05).

Таблица 3

Биохимические показатели у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода в зависимости от исхода заболевания, Ме (Q1; Q3)

Параметр	Группа контроля (n = 33)	Пациенты с благоприятным исходом ИМ (n = 95)		Пациенты с неблагоприятным исходом ИМ (n = 38)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Общий ХС, ммоль/л	5,0 (4,8; 5,5)	6,0 (4,8; 7,0)*	5,7 (4,7; 6,3)	5,8 (4,6; 6,9)*	5,6 (4,6; 7,5)
ТАГ, ммоль/л	1,0 (0,9; 1,2)	1,7 (1,3; 2,4)*	2,2 (1,5; 2,9)	1,6 (1,1; 2,1)*	1,9 (1,3; 2,8)**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,4)	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1; 3,0)	2,9 (2,0; 3,6)*	3,0 (2,0; 3,4)	2,6 (2,3; 3,5)*	2,4 (2,1; 3,3)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,35; 0,61)	0,8 (0,6; 1,1)*	1,0 (0,7; 1,3)	0,7 (0,5; 0,9)*	0,9 (0,6; 1,3)
Апо-В, г/л	0,9 (0,81; 1,23)	1,2 (1,1; 1,6)*	1,4 (1,1; 1,6)	1,1 (0,9; 1,4)*	1,4 (1,0; 1,6)**
Апо-А, г/л	1,2 (1,1; 1,36)	1,3 (1,1; 1,4)	1,4 (1,2; 1,7)	1,3 (1,1; 1,4)*	1,3 (1,2; 1,6)
Апо-В/Апо-А	0,6 (0,55; 0,69)	1,0 (0,8; 1,3)*	0,9 (0,8; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)*	0,9 (0,8; 1,1)
СЖК, ммоль/л	0,2 (0,18; 0,24)	1,6 (1,2; 1,9)*	0,5 (0,4; 0,8)**	1,9 (1,6; 2,4)*#	0,8 (0,5; 1,1)**#
омЛПНП, нг/мл	298,6 (209,6; 368,2)	319,0 (265,1; 693,0)*	537,3 (267,2; 896,8)**	480,9 (189,4; 67,3)*#	653,4 (295,9; 998,6)**
Антитела к омЛПНП, МЕ/мл	206,8 (145,2; 299,1)	331,7 (221,6; 411,5)*	354,9 (254,1; 466,7)**	376,8 (248,8; 605,7)*#	388,3 (281,7; 613,3)**

Примечание. * – статистически значимые различия параметров с группой контроля ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимые различия параметров на 1-е и 12-е сутки ($p \leq 0,05$); # – статистически значимые различия параметров между исследуемыми группами ($p \leq 0,05$).

Таблица 4

Отношение шансов развития неблагоприятного исхода госпитального периода инфаркта миокарда

Показатель	1-е сутки ИМ			12-е сутки ИМ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
СЖК, ммоль/л	1,23	0,58–2,61	0,591	4,81	2,00–10,11	0,010
омЛПНП, нг/мл	1,00	1,00–1,00	0,062	2,00	2,00–2,01	0,002
Антитела к омЛПНП, МЕ/мл	1,00	1,00–1,01	0,060	2,20	2,00–2,01	0,003
Общий ХС, ммоль/л	1,31	0,75–2,31	0,118	2,10	0,99–4,48	0,064
ТАГ, ммоль/л	0,98	0,98–0,99	0,131	0,74	0,40–1,35	0,319
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,29	0,08–0,98	0,081	0,21	0,01–4,45	0,313
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,34	0,88–2,17	0,29	1,56	0,75–3,24	0,233
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,22	1,11–2,07	0,076	1,54	1,31–5,71	0,117
Апо-В, г/л	0,99	0,91–1,00	0,072	1,00	1,00–1,01	0,061
Апо-А, г/л	0,00	0,00–0,90	0,093	0,00	0,00–1,48	0,062
Апо-В/Апо-А	1,35	1,29–1,52	0,308	0,97	0,93–1,02	0,256

детельствуют о том, что наибольшую ценность в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов имеет содержание СЖК на 12-е сутки развития ИМ (табл. 4). Установлено, что повышение СЖК на 1 ммоль/л увеличивает риск развития неблагоприятного исхода в 4,8 раза, (ОШ = 4,8, 95% ДИ = 2,0–10,1, $p = 0,011$). В меньшей степени прогноз неблагоприятного исхода зависел от уровня омЛПНП и антител к ним (см. табл. 4). Остальные параметры липидтранспортной системы крови не обладали прогностической значимостью ($p > 0,05$).

С помощью регрессии Кокса был рассчитан индивидуальный прогноз риска прогрессирования стенокардии в течение 1,7 года после перенесенного ИМ. Из 11 изучаемых показателей в модель пропорциональных рисков Кокса вошли как независимые предикторы только два: концентрация СЖК и антител к омЛПНП:

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(0,870 \cdot \text{СЖК} + 0,002 \cdot \text{анти-омЛПНП}),$$

где $h(t)$ – кумулятивная функция риска прогрессирования стенокардии для конкретного пациента;

$h_0(t)$ – базовый риск, одинаков для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,02 до 0,6;

0,870 и 0,002 – коэффициенты β_1 и β_2 показывают влияние каждого предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз;

СЖК и анти-омЛПНП – предикторы X_1, X_2 соответственно, концентрация СЖК и антител к омЛПНП на 12-е сутки госпитализации;

$\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$ – экспоненциальная функция, показывает вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска. Модель статистически значима (-2 Log правдоподобия = 1322, $\chi^2 = 89$; $p < 0,001$).

Применение модели позволяет рассчитать на основании биохимических данных в госпитальном периоде риск развития прогрессирующей стенокардии у конкретного больного ИМ. Ниже приводятся примеры практического использования модели.

Пример 1: Пациент 1, 61 год. Дата госпитализации 25.03.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка неосложненного течения (Killip I). Анамнез отягощен АГ, гиперхолестеринемией, стенокардией I ФК. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Со-

путствующей патологии не выявлено. Лабораторные данные липидного спектра на 1-е сутки: Общий ХС 5,12 ммоль/л, ТАГ 1,26 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,25 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,66 ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,72 ммоль/л; Апо-В 1,22 г/л, Апо-А 1,29 г/л; Апо-В/Апо-А 0,95; СЖК 1,21 ммоль/л; омЛПНП 384,12 нг/мл; антитела к омЛПНП 311,02 МЕ/мл. На 12-е сутки: общий ХС 4,99 ммоль/л, ТАГ 1,33 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,15 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,06 ммоль/л, ХС ЛПОНП 1,12 ммоль/л; Апо-В 1,43 г/л, Апо-А 1,31 г/л; Апо-В/Апо-А 1,09; СЖК 0,42 ммоль/л; омЛПНП 421,31 нг/мл; антитела к омЛПНП 366,17 МЕ/мл.

Индивидуальный прогноз представлен в виде графика (рис. 2.). Каждая точка на кривой показывает накопленный риск возникновения стенокардии к рассматриваемому моменту времени. Через 1 год после приступа ИМ кумулятивный риск больного № 1 составил 0,12, при этом у него не было выявлено неблагоприятных коронарных событий. Со временем потенциальный риск прогрессирования возрастает и на 619-й день после приступа ИМ составляет 1,74.

Пример 2: Пациент 2, 53 года. Дата госпитализации 16.05.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (Killip II). Анамнез отягощен АГ, курением, гиперхолестеринемией, стенокардией III ФК. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Сопутствующей патологии не выявлено. Лабораторные данные на 1-е сутки: общего ХС 5,33 ммоль/л, ТАГ 1,34 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,31 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,83 ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,88 ммоль/л; апо-В 1,41 г/л, апо-А 1,30 г/л; Апо-В/Апо-А 1,08; СЖК 2,41 ммоль/л; омЛПНП 422,11 нг/мл; антитела к омЛПНП 389,42 МЕ/мл. На 12-е сутки: общий ХС 5,09 ммоль/л, ТАГ 1,51 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,25 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,29 ммоль/л, ХС ЛПОНП 1,30 ммоль/л; Апо-В 1,55 г/л, Апо-А 1,38 г/л; Апо-В/Апо-А1 1,12; СЖК 0,87 ммоль/л; омЛПНП 456,34 нг/мл; антитела к омЛПНП 471,00 МЕ/мл.

У пациента 2 концентрация СЖК выше, чем у пациента 1 в течение всего госпитального периода наблюдения в среднем в 2 раза. Концентрация антител к омЛПНП у данного пациента к концу госпитализации превышала аналогичные показатели пациента 1 в 1,3 раза. При этом кумулятивный риск через 1 год составляет 0,22, что в 1,8 раза выше, чем у пациента 1. Со временем потенциальный риск возрастает и на 619-й день после перенесенного ИМ составляет 3,13. В течение года (18.04.11) была повторная госпитализация данного пациента по поводу нестабильной стенокардии.

Известно, что нарушение липидного метаболизма является патогенетической основой атеросклероза, а дислипидемия представляет собой один из наиболее значимых предикторов сердечно-сосудистых заболеваний. Давно доказаны роль холестерина, его атерогенных фракций и Апо-В при ИБС и корреляция показателей с риском развития ИМ и летальным исходом в течение последующих пяти лет [10].

В настоящем исследовании у пациентов в острый период ИМ выявлено повышенное содержание общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТАГ. Однако дислипидемия по этим показателям проявлялась в равной степени независимо от исхода: неблагоприятного или благоприятного через 1 год. Полученные результаты согласуются с данными литературы об отсутствии прогностической ценности традиционных маркеров липидного спектра. Согласно данным U. Khot [4] не обнаружено сколько-нибудь значимой связи между неблагоприятным исходом ОКС и уровнем общего ХС и ХС ЛПНП. Вероятно, гиперхолестеринемия и увеличение атерогенных фракций липидов имеют важное значение как факторы инициации сердечно-сосудистой патологии, в то время как течение заболевания и формирование отдаленных осложнений связаны с другими показателями, имеющими непосредственное отношение к функционированию кардиомиоцитов.

Среди показателей липидного обмена весомый вклад в деятельность кардиомиоцитов вносят СЖК, которые наряду

с глюкозой участвуют в энергообеспечении миокарда. В отличие от глюкозы СЖК окисляются только в аэробных условиях, но при этом и энергетический эффект их сгорания значительно выше. В целом СЖК поставляют миокарду до 90% всей необходимой энергии. Метаболизм СЖК и глюкозы сбалансирован: в норме СЖК препятствуют окислению глюкозы за счет ингибирования пируватдегидрогеназного комплекса и образования ацетилКоА. В случае ишемии миокарда аэробное окисление СЖК снижается и основным источником энергии становится анаэробный гликолиз [2]. В ишемизированной ткани накапливаются СЖК, что может привести к нарушению метаболизма и возрастанию их концентрации в сыворотке крови больных. Действительно, по результатам нашего исследования концентрация СЖК в сыворотке крови больных возрастала в острый период ИМ в 7–8,3 раза по сравнению с таковым в группе контроля. В раннем восстановительном периоде уровень СЖК снижался, но не достигал значений здоровых лиц. Более того, у пациентов с высоким уровнем СЖК в период госпитализации и в дальнейшем, через год, развивались неблагоприятные сердечно-сосудистые события: летальные исходы, повторные ИМ, декомпенсация сердечной недостаточности, среди которых превалировала прогрессирующая стенокардия. Нами показано, что высокий уровень СЖК в подостром периоде ИМ ассоциировался почти с пятикратным риском развития неблагоприятного исхода ИМ. Прогностическая значимость СЖК при сердечно-сосудистой патологии ранее обсуждалась другими авторами. Результаты проспективного исследования “The Québec Cardiovascular Study” [11] свидетельствуют о наличии тесной связи между повышением в плазме концентрации СЖК и риском развития ИБС. В течение 5 лет наблюдали 2103 мужчин, исходно не имевших ИБС. За этот период у 144 из них развилась ИБС. Как оказалось, повышенные натощак уровни СЖК были связаны с повышением риска ИБС в 2 раза (ОШ = 2,1; $p = 0,05$) [11].

По нашим данным, СЖК не только приводят к развитию ИБС, но и определяют варианты течения постгоспитального периода ИМ и формирование годовых осложнений. Полученные результаты могут свидетельствовать о вовлечении СЖК в повреждение миокарда, индуцированного ишемией/реперфузией. По-видимому, увеличение в острый период концентрации СЖК запускает каскад внутриклеточных нарушений, что может отразиться на развитии осложнений в отдаленном периоде [9]. В качестве предполагаемого биохимического механизма негативного влияния СЖК на работу сердечной мышцы и формирования осложнений обсуждается нарушение транспорта СЖК в митохондрии и увеличение уровня цитозольного ацетилКоА, который используется в синтезе как диацилглицерола (ДАГ), так и церамида. ДАГ – аллостерический активатор нескольких изоформ протеинкиназы С, среди которых и протеинкиназа, активирующая ТАГ-липазу, что дополнительно увеличивает содержание СЖК. Н. Taegtmeyer и соавт. [12] наблюдали увеличение уровней ДАГ и ак-

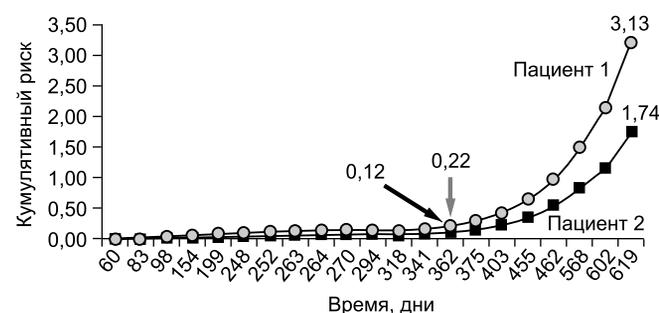


Рис. 2. Индивидуальный накопленный риск прогрессирования стенокардии после перенесенного ИМ (пояснения в тексте).

тивности протеинкиназы С в изолированных миоцитах диабетических животных. Авторы предлагают, что хроническая активация протеинкиназы С играет роль в развитии инсулинорезистентности, а церамиды могут инициировать апоптоз кардиомиоцитов и развитие сердечной дисфункции.

Предполагается, что избыток СЖК вызывает в митохондриях эндотелиальных клеток сверхсинтез активных форм кислорода (АФК), которые индуцируют окисление ЛПНП с образованием атерогенных оМЛПНП, обладающих цитотоксическим и иммуногенным потенциалом [6]. Известно, что оМЛПНП вызывают хемотаксис моноцитов, стимулируют образование металлопротеиназ, продукцию провоспалительных цитокинов и индуцируют апоптоз в эндотелиальных клетках коронарных сосудов [13]. По нашим данным, у пациентов с ИМ, имеющих высокий уровень СЖК в острый период заболевания, увеличивается содержание оМЛПНП в раннем восстановительном периоде. При этом на 12-е сутки концентрация оМЛПНП значительно больше в группе больных с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным течением постгоспитального периода. Кроме того, результаты нашего исследования показывают, что такой показатель как оМЛПНП в госпитальном периоде ИМ независимо ассоциирован с двукратным увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде заболевания. В литературе имеются единичные данные, о том, что уровень оМЛПНП служит независимым маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование С. Meisinger и соавт. показало, что повышение концентрации оМЛПНП связано с риском развития ИБС, однако после корректировки ковариат по полу, возрасту, уровню общего ХС и ХС ЛПВП этот эффект оказался недостоверным.

Появление в организме оМЛПНП стимулирует наработку аутоантител к ним, роль которых в атерогенезе активно обсуждается. Предполагается, что антитела обладают защитными свойствами и в естественных физиологических условиях призваны нейтрализовать иммуногенное действие оМЛПНП [14]. В то же время некоторые авторы относят антитела к оМЛПНП к факторам повреждения сосудистой стенки и расценивают их как предикторы развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Известно, что антитела к оМЛПНП могут являться фактором повреждения эндотелиоцитов через активацию системы комплемента [14]. Согласно данным R. Laczik и соавт. [7] увеличение антител к оМЛПНП при ишемии миокарда ассоциировано с более обширным поражением коронарного русла, что, вполне вероятно, может служить объяснением высокой частоты повторных инфарктов при данном типе повреждения миокарда [7].

Результаты настоящего исследования показали значительное увеличение в плазме больных ИМ концентрации антител к оМЛПНП как в острый период, так и в период относительной стабилизации, что согласуется данными Л.В. Васиной [1], обнаружившей подобную закономерность у пациентов с ИМ в остром периоде заболевания. Кроме того, уровень антител к оМЛПНП значимо повышался в группе пациентов с неблагоприятным исходом и был связан с риском развития сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде заболевания. По-видимому, концентрация антител к оМЛПНП не только отражает окислительные процессы, но и служит интегральной характеристикой активации воспаления, эндотелиальной дисфункции и тромбогенеза при ОКС. Патфизиологическую значимость определения уровня антител к оМЛПНП подтверждают также результаты математического моделирования. С помощью регрессии Кокса создана математическая модель долгосрочного прогнозирования индивидуального риска неблагоприятного исхода, в частности прогрессирующей стенокардии, в которую вошли СЖК и антитела к оМЛПНП. Сам факт создания модели подтверждает не только важную роль изучаемых маркеров в патогенезе ИМ, но и их значение в прогнозе заболевания. Применение такого

подхода позволяет количественно оценить риск неблагоприятного исхода и, на наш взгляд, будет способствовать в реальной клинической практике повышению комплаентности пациентов с ИМ к назначаемому на амбулаторном этапе лечению.

Таким образом, через год после перенесенного ИМ у пациентов выявлены такие неблагоприятные исходы заболевания, как прогрессирующая стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, повторный ИМ и летальный исход. Неблагоприятный годовой прогноз ИМ ассоциирован с высоким уровнем СЖК, оМЛПНП и антител к ним, наличием отягощенного анамнеза и осложненного течения госпитального периода. Увеличение концентрации СЖК, оМЛПНП и антител к ним в госпитальном периоде увеличивает в 2–4 раза риск развития отдаленных осложнений ИМ. Создана математическая модель, в которую в качестве предикторов вошли СЖК и антитела к оМЛПНП, позволяющая на основе биохимических данных, полученных в остром периоде, рассчитать индивидуальный накопленный риск и составить долгосрочный прогноз вероятного исхода ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л.В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008.
2. Карпов Р.С., ред. Коронарная и сердечная недостаточность. Томск: STT; 2005.
3. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112: 651–7.
4. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290 (7): 898–904.
5. Aras O, Dilsizian V. Targeting ischemic memory. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2007; 18: 46–51.
6. Schonfeld P., Wojtczak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med*. 2008; 45 (3): 231–41.
7. Laczik R., Szodoray P., Veres K. et al. Assessment of IgG antibodies to oxidized LDL in patients with acute coronary syndrome. *Lupus*. 2011; 20: 730–5.
8. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N., Loewel H., Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112: 651–7.
9. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ. Res*. 2007; 100: 460–73.
10. Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart*. 2005; 91: 1541–4.
11. Pirro M., Mauriege P., Tchernof A. et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 377–84.
12. Taegtmeyer H., McNulty P., Young M.E. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I, General Concepts. *Circulation*. 2002; 105: 1727–33.
13. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol*. 2006; 98: 9–17.
14. Shoenfeld Y., Wu R., Linda D. Dearing and eiji matsuura. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation*. 2004; 110: 2552–8.

REFERENCES

1. Vasina L.V. Mechanisms of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome: Dr. med. nauk. sci. diss. Saint Petersburg; 2008 (in Russian).
2. Karpov R.S., ed. Coronary and heart disease. Tomsk: STT; 2005 (in Russian).

3. Meisinger C., Baumert J., Khuseyinova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112: 651–7.
4. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290 (7): 898–904.
5. Aras O, Dilsizian V. Targeting ischemic memory. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18: 46–51.
6. Schonfeld P., Wojtczak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 45 (3): 231–41.
7. Laczik R., Szodoray P., Veres K. et al. Assessment of IgG antibodies to oxidized LDL in patients with acute coronary syndrome. *Lupus*. 2011; 20: 730–5.
8. Meisinger C., Baumert J., Khuseyinova N., Loewel H., Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005; 112: 651–7.
9. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2007; 100: 460–73.
10. Parodi G., Memisha G., Valenti R. et al. Five year outcome after primary coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results from a single centre experience. *Heart*. 2005; 91: 1541–4.
11. Pirro M., Mauriege P., Tchernof A. et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2002; 160: 377–84.
12. Taegtmeyer H., McNulty P., Young M.E. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I, General Concepts. *Circulation*. 2002; 105: 1727–33.
13. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 9–17.
14. Shoenfeld Y, Wu R., Linda D. Dearing and eiji matsuuru. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation*. 2004; 110: 2552–8.

Поступила 05.03.13

© Т.И. КОТКИНА, В.Н. ТИТОВ, 2014

УДК 612.015:547.295

Т.И. Коткина, В.Н. Титов

ПОЗИЦИОННЫЕ ИЗОМЕРЫ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В МАСЛАХ, ЖИРАХ И аПОВ-100 ЛИПОПРОТЕИНАХ. ПАЛЬМИТИНОВЫЙ И ОЛЕИНОВЫЙ ВАРИАНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ – СУБСТРАТОВ ДЛЯ НАРАБОТКИ ЭНЕРГИИ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552, Москва

Сходство состава жирных кислот (ЖК) в триглицеридах (ТГ), даже полное, означает не только их функциональное единение, но даже сходства их физико-химических свойств. Этерификация ЖК в разных позициях трехатомного глицерина разделяет ТГ на пальмитиновые и олеиновые субстраты для наработки клетками энергии. Кинетические параметры биохимических реакций при пальмитиновом варианте метаболизма ЖК всегда низкие; миоциты в биологической реакции экзотрофии испытывают дефицит экзогенных ЖК, который in vivo приходится постоянно, компенсаторно восполнять путем активации биологической реакции эндотрофии – усиления липолиза в адипоцитах. Биологическая роль инсулина (ИНС) – не допускать формирования in vivo пальмитинового варианта метаболизма насыщенных и моноеновых ЖК. Необходимость при этом состоянии активировать липолиз и повысить в плазме крови концентрацию неэтерифицированных ЖК формирует синдром резистентности к ИНС. Избыток в пище пальмитиновой ЖК и недостаток ИНС оказывают in vivo однонаправленное афизиологичное действие. Формирование пальмитинового варианта метаболизма субстратов энергии – часть патогенеза атеросклероза, метаболического синдрома, ожирения, неалкогольной жировой инфильтрации печени и отчасти эссенциальной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: жирные кислоты, триглицериды, метаболизм

Т.И. Kotkina, V.N. Titov

THE POSITIONAL ISOMERS OF TRIGLYCERIDES IN OILS, FATS AND APOB-100 LIPOPROTEINS: PALMITIC AND OLEIC MODES OF METABOLISM OF FATTY ACIDS-SUBSTRATES FOR ENERGY ACQUIRING

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdraz of Russia, 121552 Moscow, Russia

Even total resemblance of content of fatty acids in triglycerides has both no standing for their functional unity nor even identity of their physical chemical characteristics. The etherification of fatty acids in various positions of three-atomic glycerin separates triglycerides on palmitic and oleic substrates for energy acquiring by cells. The kinetic parameters of biochemical reactions under palmitic mode of metabolism of fatty acids are always low. The myocytes in biological reaction of exotrophy experience deficiency of exogenous fatty acids which in vivo is to permanently supply through activation of biological reaction of endotrophy - enhancement of lipolysis in adipocytes. The biological role of insulin is to prevent formation in vivo of palmitic mode of metabolism of saturated and monoenic fatty acids. Under this condition, the necessity to activate lipolysis and to increase in blood plasma concentration of unesterified fatty acids forms syndrome of resistance to insulin. The surplus of palmitic fatty acid in food and deficiency of insulin show in vivo unidirectional aphysiologic action. The formation of palmitic mode of metabolism of energy substrates - portion of pathogenesis of atherosclerosis, metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic fatty infiltration of liver, and partially essential arterial hypertension.

Key words: fatty acid, triglyceride, metabolism

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Когда произошло формирование одноклеточных организмов, да и у многоклеточных холоднокровных животных, разные по физико-химическим свойствам жирные кислоты (ЖК) и спирт холестерин (ХС) стали факторами длительной и краткосрочной адаптации к температуре окружающей сре-