

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
(СООБЩЕНИЕ 1)**

Н.Н. Аверко*, Ф.В. Тузиков**, А.М. Чернявский*, Н.А. Тузикова**, И.Л. Волченко*,
Т.В. Кузнецова*, О.А. Синцова*, Р.В. Галимов**

* ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий»

** Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

Проведен анализ результатов клинико-инструментального обследования пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после операции коронарного шунтирования (КШ) с использованием показателей липидного спектра крови, определенных методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР). Получены результаты, свидетельствующие о перспективности использования метода МУРР для решения как теоретических, так и практических задач прогностического и лечебного плана у больных ИБС. В частности, получаемые при исследовании сывороточных липопротеинов (ЛП) крови у больных ИБС новые данные об их фракционном и субфракционном составе могут быть важны при определении риска хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений, а также при формировании дифференцированного подхода к программам реабилитации и определения научно обоснованных сроков назначения гиполипидемической терапии после операции КШ.

Коронарное шунтирование в настоящее время является общепризнанным эффективным методом лечения ИБС, широко вошедшим в клиническую практику [2–4, 12, 13]. Однако методы хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС не останавливают дальнейшего течения системного атеросклероза (АС), поэтому КШ считается лишь одним из этапов лечения ИБС [2]. Кроме того, послеоперационные осложнения раннего и позднего периодов требуют специального восстановительного лечения. В связи с этим актуальной проблемой становится выявление молекулярных маркеров [8–9], позволяющих прогнозировать характер дальнейшего течения АС, риск коронарных рестенозов и сердечно-сосудистых осложнений, возникающих после КШ.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлена выраженная связь между высоким уровнем холестерина (ХС), особенно ХС сывороточных липопротеинов (ЛП) низкой плотности (НП) и развитием АС. Фракции ЛП крови представляют собой гетерогенный класс биологических наноструктур (сложных белков), внутри которого обнаружены субпопуляции (субфракции) частиц различных по физико-химическим свойствам и биологическим функциям [1–3, 7–11, 13–15]. В связи с этим исследование ЛП крови имеет важное значение для понимания патогенетических механизмов АС и может быть использовано в практике

кардиохирургической клиники при прогнозировании послеоперационных осложнений и коронарных рестенозов у оперированных больных [2].

Цель данной работы – изучение изменений субфракционного состава сывороточных ЛП крови у больных ИБС после операции коронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Хирургическое лечение выполнялось у 18 больных ИБС с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК). До операции всем больным проводилась селективная коронарография на ангиографической установке «Advantex LS/LP Jeneral Electric» (США) по методике Judkins (1967) трансфеморальном доступом с селективным контрастированием коронарных артерий по Сельдингеру [1, 7]. Обследование проводилось непосредственно перед операцией КШ и на 11–16 сутки после операции.

Стенокардия напряжения ФК 2–3 по CCS (1976) была выявлена у всех 18 больных, ранняя постинфарктная стенокардия у 2 (11,1%) больных, инфаркт миокарда (Q+) до КШ перенесли 10 (55,6%) больных. Преобладало трехсосудистое поражение коронарного русла у 11 пациентов (61,1%), а у 12 (66,7%) больных была диагностирована сочетанная артериальная гипертензия (АГ) IV степени риска (ВОЗ/МОАГ, 1999). Осложненное течение послеоперационного

периода было отмечено у 5 (27,8%) больных: нарушения ритма у 4 человек, острое нарушение коронарного кровообращения с аритмией у 1 пациента. Мультифокальное (МФК) атеросклеротическое поражение сосудистого русла наблюдалось у 11 (61,1%) пациентов, у остальных 7 больных был изолированный коронарный АС.

Из факторов риска АС на первом месте по частоте были выявлены нарушения липидного обмена, на втором АГ, затем отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушения толерантности к углеводам, ожирение, сахарный диабет. Один фактор риска выявлен у одного пациента, два и более факторов – у 15 (83,3%) больных.

Кровь для анализа у больных ИБС брали утром натощак из локтевой вены (2 мл) не ранее чем через 12–14 ч после последнего приема пищи. Сыворотку крови готовили по стандартным методикам [1, 7]. Определение концентраций общего ХС, ХС-ЛПВП и общих ТГ сыворотки крови до и после проведения КШ проводили на биохимическом анализаторе «Konelab». Для контроля точности анализа сывороточных ЛП использовали стандартные образцы сывороток крови фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с известными значениями концентраций общего ХС, общих ТГ и ХС-ЛПВП.

Определение фракционно-компонентного состава сывороточных липопротеинов крови проводили методом малоуглового рентгеновского рассеяния [6]. Измерения рентгенограмм МУРР от анализируемых образцов проводились на малоугловом рентгеновском дифрактометре совместного производства фирм «Siemens» (Германия), «Anton Paar» и «Necus-Braun» (Австрия) с малоугловой камерой Кратки с возможностью термостабилизации образцов от 0 до 70 °С с точностью до $\pm 0,1$ °С. Длина волны используемого излучения $\lambda = 1,54$ А (CuK $_{\alpha}$), температура образцов при измерении рентгенограмм 20 °С. Рентгенограммы МУРР измеряли в угловом диапазоне: $0,013 < h < 0,091$ А $^{-1}$, где $h = 4\pi \cdot \sin(\theta)/\lambda$, 2θ

– угол рассеяния. В рентгенограммы МУРР вносили поправки на фоновое рассеяние, поглощение, проводили сглаживание. Вычисление концентраций компонентов сывороточных ЛП крови, по данным МУРР, выполняли с использованием алгоритмов и вычислительных программ [8–10, 15].

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента для средних арифметических ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены сравнительные результаты определения концентраций основных липидов ЛП в крови больных (до операции) биохимическим методом (БХ) и методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) и коэффициенты корреляции (КК) этих же параметров.

Из табл. 1 видно, что в пределах доверительных интервалов средние значения концентраций общего ХС, ХС-ЛПВП и общих ТГ, определенных традиционным БХ методом и новым методом МУРР, достоверно не различаются. На это же указывают достаточно высокие (0,8) значения КК между массивами параметров ЛП исследуемой выборки пациентов, что согласуется с данными предыдущих исследований [8–10, 15].

Основываясь на клинических данных, мы сформировали следующие группы больных: первая (I) в зависимости от тяжести течения послеоперационного периода разделенная на подгруппы неосложненного (I-a) и осложненного (I-b) течения; вторая (II), по тяжести исходного состояния с разделением на подгруппы II-a (без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ)) и II-b (с ИМ в анамнезе); третья (III), по вовлеченности в атеросклеротический процесс различных бассейнов кровообращения с выделением группы изолированного поражения коронарно-

Таблица 1

Усредненные значения концентраций (С) и коэффициенты корреляции (КК) сывороточных липидов ЛП в крови пациентов (n=16) по данным БХ и МУРР (кровь из вены до операции, мг/дл)

Параметры	Общий ХС		Общие ТГ		ХС-ЛПВП	
Метод	БХ	МУРР	БХ	МУРР	БХ	МУРР
С, мг/дл	214,0 $\pm$ 24,9	192,3 $\pm$ 26,5	133,7 $\pm$ 27,5	179,7 $\pm$ 34,7	42,2 $\pm$ 4,8	40,9 $\pm$ 4,8
КК	0,8		0,8		0,75	

го бассейна (III-a) и группы с мультифокальным АС (III-b).

В табл. 2 приведены полученные методом МУРР значения концентраций фракций и субфракций сывороточных ЛП крови у больных ИБС. Видно, что после операции КШ происходит снижение большей части атерогенных показателей спектра ЛП, наиболее выраженное во фракции ЛПОНП.

Анализ липидного спектра сывороточных ЛП крови в зависимости от тяжести течения послеоперационного периода и исходного состояния показал как их общие черты, так и различия (рис.). Во всех клинических группах выявлено наличие достоверных изменений в концентрациях ЛП и в наибольшей степени – во фракциях ЛП высокой плотности (ЛПВП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и их субфракциях ЛПВП₃, ЛПВП₂, ЛПОНП₁₋₂, ЛПОНП₃₋₅. В субфракции ЛППП снижение концентрационного показателя во всех группах было недостоверно, выражено в меньшей степени, и еще меньше изменений было во фракции ЛПНП, где показатели субфракции ЛПНП₁₋₃ при более легких вариантах течения послеоперационного периода (I-a, II-a, III-a) даже возросли.

Снижение концентраций атерогенных субфракций ЛПОНП₃₋₅, ЛПОНП₁₋₂, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП₁₋₃ и ЛПНП после операции КШ преобладало в более тяжелых клинических подгруппах – осложненного раннего послеоперационного

периода (I-b), с ИМ в анамнезе (II-b) и мультифокального атеросклероза (III-b) (рис.). Обращает на себя внимание, что наибольшая степень достоверного снижения была характерна для фракции ЛПОНП и ее субфракций в группе осложненного послеоперационного периода I-b (рис.).

Концентрация антиатерогенной фракции ЛПВП и ее субфракций ЛПВП₃, ЛПВП₂ имела иную динамику после операции. Так, например, концентрация субфракции ЛПВП₃ снизилась во всех подгруппах более тяжелого течения (I-b, II-b, III-b), в то же время в подгруппах с более легким течением послеоперационного периода (I-a, II-a, III-a) концентрация ЛПВП₃ увеличилась (рис.).

Концентрации субфракции ЛПВП₂ во всех группах при тяжелых вариантах течения (I-b, II-b, III-b) достоверно возросла на 22,7%, 45,5% и 44,0%, соответственно, в то время как при более легких вариантах течения послеоперационного периода (I-a, II-a, III-a) было отмечено ее достоверное снижение (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при кардиохирургических вмешательствах в ответ на агрессивное воздействие операционного стресса и периоперационного периода обычно развивается адаптивная генерализованная перестройка метаболизма, затрагивающая, согласно полученным результатам, и обмен липидов [2–4].

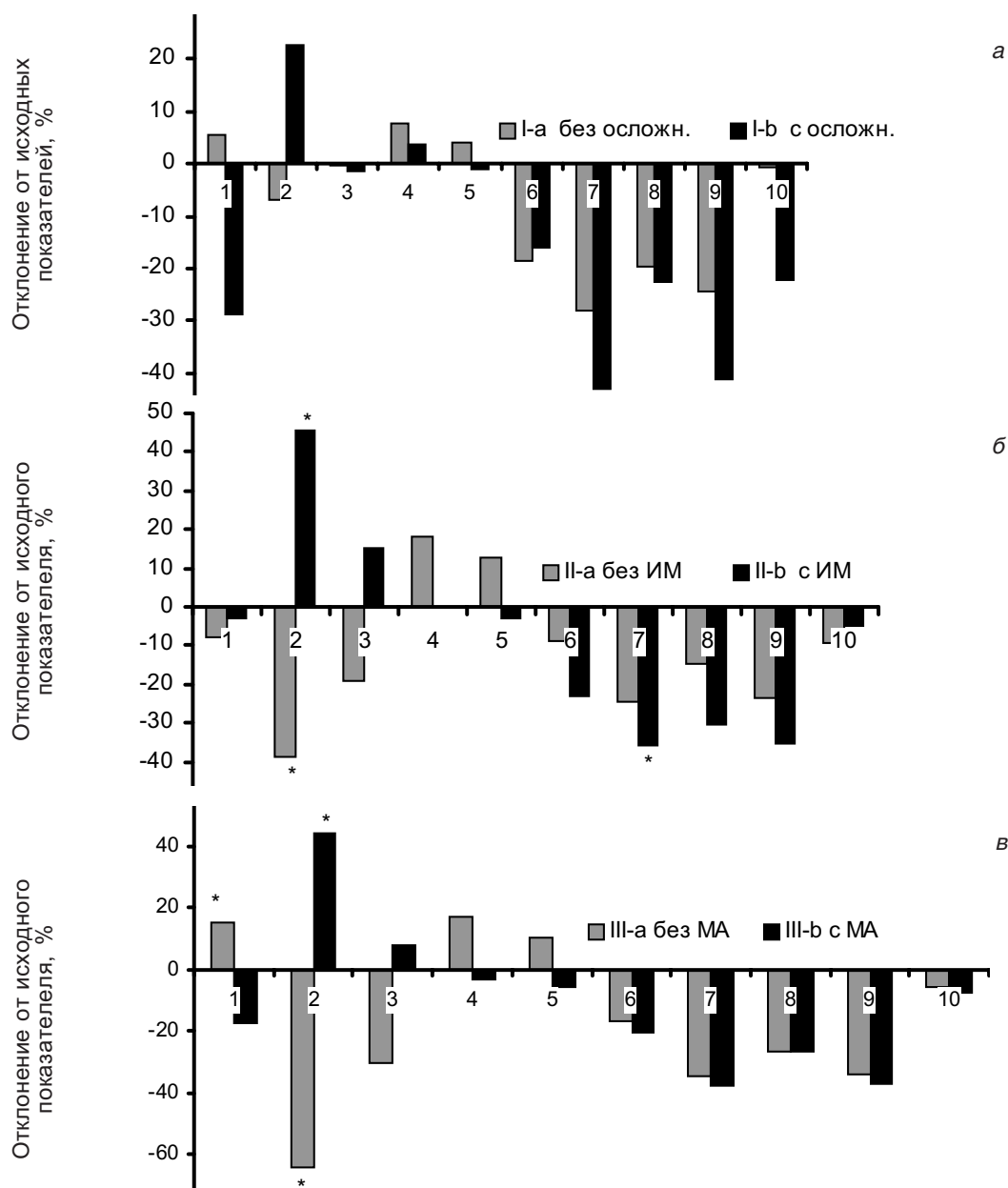
Снижение уровня ХС и ТГ в крови после хирургического вмешательства некоторыми авторами расценивается как прогностический критерий тяжести течения послеоперационного периода, отражающий процессы адаптации организма, вследствие повреждающего действия факторов хирургической агрессии и ИК [12, 13]. Анализ липидного спектра ЛП, полученных методом МУРР, в отличие от существующих работ [2–4, 11–14], впервые показал, что хирургическое вмешательство реваскуляризации миокарда (КШ) вносит существенные изменения в субфракционный состав сывороточных ЛП крови больных ИБС.

Сегодня наиболее изучены функции ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП и их субфракции. Так, например, антиатерогенная субфракция ЛПВП₃ участвует в образовании иммунных комплексов IgG, IgM [5] и поэтому тенденция к снижению концентраций этой субфракций после операции КШ, выраженное при тяжелых вариантах ИБС (I-b, II-b, III-b), может отражать иммунодепрес-

Таблица 2

Концентрации общего холестерина, фракций и субфракций сывороточных ЛП (по ХС) в венозной крови у больных ИБС (n=16) до и после операции КШ

Фракции и субфракции ЛП, мг/дл	До операции КШ	После операции КШ	Разница %
ЛПОНП	26,4±7,4	18,2±6,7	-31,2
ЛПОНП ₁₋₂	2,0±0,6	1,6±0,5	-24,1
ЛПОНП ₃₋₅	24,4±7,0	16,6±6,4	-31,7
ЛППП	21,4±6,2	18,0±8,4	-16,0
ЛПНП	123,7±16,8	128,4±17,1	+3,8
ЛПНП ₁₋₃	102,7±15,2	110,5±15,5	+7,6
ЛПВП	35,5±4,9	35,0±2,7	-1,3
ЛПВП ₂	16,7±5,4	16,0±6,2	-4,1
ЛПВП ₃	18,8±4,3	19,0±5,5	+1,1
Общ. ХС	185,6±21,3	181,6±21,4	-2,1
Общ. ТГ	164,5±25,2	134,0±25,7	-18,5



Отклонение от значений (%) исходных показателей липидного спектра сывороточных ЛП (по ХС) после операции КШ у больных ИБС при неосложненном и осложненном течении:
а – I группа; б – II группа; в – III группа.

1 – ЛПВП₃; 2 – ЛПВП₂; 3 – ЛПВП; 4 – ЛПНП₁₋₃; 5 – ЛПНП; 6 – ЛППП; 7 – ЛПОНП₃₋₅; 8 – ЛПОНП₁₋₂; 9 – ЛПОНП; 10 – ХС.

* $p < 0,05$ различия достоверны

сию, вызванную операционной травмой и ИК, отмечаемую при исследовании иммунновоспалительного ответа после операций на открытом сердце [4]. Известно также, что белок апо-А1 из субфракции ЛПВП₃ идет на регенерацию тканей организма, поэтому снижение концентрации ЛПВП₃ может свидетельствовать не только об ослаблении противоинфекционной защиты после операции, но и о снижении возможностей организма по регенерации тканей (заживление

послеоперационной раны) [5]. Субфракция ЛПВП₂ отвечает за вывод (катаболизм) отработанных липидов из клеток всех тканей, поэтому повышение ее концентрации после операции при тяжелых вариантах (I-b, II-b, IIIb) может свидетельствовать об адаптационной трансформации липидного метаболизма в связи с хирургической травмой и ИК. Другая субфракция – ЛПНП₁₋₃ с выраженными атерогенными свойствами является акцептором эфиров холесте-

рина [11], поэтому после операции КШ она играет, скорее, защитную, чем проатерогенную роль. Может быть, поэтому в проведенном исследовании во всех группах больных ИБС снижение ЛПНП₁₋₃ было минимальным, достоверным и наблюдалось только в тяжелых вариантах заболеваний (I-b, II-b, III-b). Также известно, что субстратами для ЛПВП и ЛПНП1-3 являются ЛППП и ЛПОНП1-2 [11, 14]. Именно в связи с этим, по-видимому, концентрации фракции ЛПОНП и субфракций ЛППП, ЛПОНП1-2 и ЛПОНП3-5 после операции КШ достоверно снижались практически во всех исследуемых группах больных ИБС.

Очевидно, что в сложных молекулярных механизмах изменения субфракционного спектра ЛП после операций КШ у больных с ишемической болезнью сердца многое еще остается не ясным. Поэтому процессы нарушения липидного метаболизма после операции КШ и его восстановления в процессе реабилитации, происходящие в субфракциях ЛП, требуют дальнейшей клинической оценки и продолжения исследования с определением субфракционного состава ЛП крови.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности данного направления исследований для решения целого ряда как теоретических, так и практических задач прогностического и лечебного плана у этой тяжелой категории больных. В частности, этот подход может быть важен при определении риска хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений, при формировании дифференцированных программ реабилитации и определении научно обоснованных сроков назначения гиполипидемической терапии после операции КШ.

ВЫВОДЫ

1. Уровень общего ХС, ХС-ЛПВП, общих ТГ, полученных традиционным биохимическим методом и методом малоуглового рентгеновского рассеяния у больных ИБС, достоверно не различаются, что свидетельствует о сопоставимости этих методов анализа сывороточных ЛП крови.
2. Впервые получены данные о субфракционном составе сывороточных ЛП венозной крови больных ИБС после операций КШ. Операции КШ сопровождаются тенденцией к снижению концентраций большинства фракций и субфракций ЛП и общих липидов крови, наиболее выраженное в ЛПОНП.
3. Концентрация субфракции ЛПВП2 в группах больных с осложненным течением послеопера-

ционного периода, с перенесенным инфарктом миокарда и с мультифокальным атеросклерозом достоверно возрастает, а в группах больных без мультифокального атеросклероза и перенесенного инфаркта миокарда ЛПВП2 достоверно снижается.

4. Концентрация субфракции ЛПВП3 достоверно снижается в группе больных с осложненным течением послеоперационного периода, а достоверно повышается только в группе с изолированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник. Минск: Интерпрессервис, 2003. Т. 1. 495 с.
2. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз. Патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: SST, 1999. 656 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. М. Харьков. Минск: Питер, 1999. 505 с.
4. Мухомедова Т.В. Кинетика иммунновоспалительного ответа после операций на открытом сердце: Автореф. дисс ... д-ра мед. наук. 2002. Новосибирск. 290 с.
5. Панин Л.Е., Клейменова Е.Ю., Русских Г.С. // Бюл. СО РАМН. 2005. № 4. С. 42–45.
6. Свергун Д.И., Фейгин Л.А. Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М.: Наука, 1986. 279 с.
7. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Даниловой Л.А. СПб.: Питер, 2003. 736 с.
8. Тузиков Ф.В. Анализ биологических наноструктур в системах метаболизма белков и липидов: строение, дисперсный состав и механизмы равновесных взаимодействий макромолекул: Автореф. дисс ... д-ра биол. наук. 2005. Новосибирск. 364 с.
9. Тузиков Ф.В., Рагино Ю.И., Тузикова Н.А. и др. // Вопросы мед. химии. 2002. Т. 48. № 1. С. 84–93.
10. Тузиков Ф.В., Тузикова Н.А., Галимов Р.В. и др. // Всероссийская конференция «Фундаментальные науки – медицине». 4–8 сентября 2005 г. Новосибирск. С. 112.
11. Холодова Ю.Д., Чаяло П.П. Липопротеины крови. Киев: Наукова думка, 1990. 208 с.
12. Цветовская Г.А., Сергеева Г.И., Князькова Л.Г. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2003. № 3. С. 3–12.
13. Chapman M.J. // Ann. Med. 1994. V. 52. P. 1–12.
14. Gotto A.M., Pownall H.J., Havel R.J. // Methods Enzymology. 1986. V. 128. Part A. P. 3–122.
15. Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.V. et al. // Med. Sci. Monit. 2002. V. 8 (6). № 6. P. 79–88.