

- genase to increase the ratio of NADPH to NADH oxidation by cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase // Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – Vol.364, N.2. – P.185-194.
10. Geck M.K., Kirsch J.F. A novel, definitive test for substrate channeling illustrated with the aspartate aminotransferase/malate dehydrogenase system // Biochemistry. – 1999. – Vol.38, N.25. – P.8032-8037.
 11. Hwang K., Jeong D.W., Lee J.W. et al. Alteration of the NAD⁺/NADH ratio in CHO cells by stable transfection with human cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase: resistance to oxidative stress // Mol. Cells. – 1999. – Vol.9, N.4. – P.429-435.
 12. Malini T., Arunakaran J., Aruldas M.M., Govindarajulu P. Effects of piperine on the lipid composition and enzymes of the pyruvate-malate cycle in the testis of the rat in vivo // Biochem. Mol. Biol.Int. – 1999. – Vol.47, N.3. – P.537-545.
 13. Meade D., Chess C., Welburne T.C. Glutamate transport and cellular glutamine metabolism: regulation in LLC-PK1 vs. LLC-PC1-F+ cell lines // Am.J.Physiol. – 1998. – Vol.274, N.6(Pt.1). – P.1616-1624.
 14. Tian W.N., Braunsyein L.D., Pang J. et al. Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity for cell growth // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol.273, N.17. – P.10609-10617.
 15. Vorobiev D.V., Vetrova E.G., Larina I.M. et al. Energy substrates, hormone responses and glucocorticoid binding in lymphocytes during intense physical exercise in humans following phosphocreatine administration // Eur. J. Appl. Physiol. – 1996. – Vol.74, N.6. – P.534-540.

© СМЕРНОВА И.П., КОНОВАЛОВА Т.Т., ГРИНШТЕЙН Ю.И., МАНЧУК В.Т., ТКАЧЕВА Л.М. –
УДК 616.12-005:615.224

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИПРОФИБРАТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В ДОЛГОСРОЧНОМ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

И.П. Смирнова, Т.Т. Коновалова, Ю.И. Гринштейн, В.Т. Манчук, Л.М. Ткачева.

(Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. – д.б.н. В.В. Фефелова, Красноярская государственная медицинская академия, ректор – акад. АН ВШ проф. В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФУВ, зав. – д.м.н. проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. Изучен мониторинг липидных спектров плазмы и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Проведено сравнение показателей больных ИБС с группой здоровых лиц, через 21 день, 3, 6, 12 месяцев приема ципрофибрата. Липидный статус у больных исходно: гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, активный липогенез, снижение процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, дестабилизация липидной структуры ядра и поверхностного слоя ЛПВП. Через 21 день лечения ципрофибратом формируется ауторегуляторный уровень липидов, близкий к здоровым лицам и остается таковым через 3, 6 и 12 месяцев. В течение 12 месяцев достигнута оптимизация в ключевых звеньях метаболизма липидов. Нормализация липидной структуры ЛПВП создает условия для увеличения обратного транспорта холестерина в печень. Результаты клинического анализа подтверждают гипополипидемическую эффективность ципрофибрата у больных ИБС.

Проблема коронарного атеросклероза остается актуальной в XXI веке в связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения промышленно развитых стран, в том числе и России [1,5,12]. Атеросклероз – многофакторное заболевание. Однако всеобщее признание получила теория патогенеза атеросклероза, связанная с нарушением липидного обмена и развитием дислипидемий [3,12]. Липопротеидная теория базируется на дисбалансе распределения холестерина между от-

дельными классами липопротеидов (ЛП) и тканями. В этой связи изучение физиологической функции ЛП, их роли в патогенезе атеросклероза и коррекции функциональных свойств с целью снижения уровней липидов в сыворотке крови является актуальным [3,11]. Среди известных способов лечения ИБС особое значение придается коррекции дислипидемий с помощью гипополипидемических препаратов. Воздействие на липидный профиль позволяет уменьшить проявления ИБС, отсрочить ее осложнения и увеличить про-

должительность жизни больных [5,12,13,14,15,16]. За рубежом широко применяются фибраты при полигенных, комбинированных гиперлипидемиях. Ципрофибрат (липанор, фирмы "Sanofi-Chinoïn") – представитель третьего поколения фибратов, существенно снижающий уровень триацилглицеридов (ТАГ) и воздействующий на умеренную гиперхолестеринемия со снижением концентрации холестерина ЛП низкой плотности (ХсЛПНП) и увеличением уровня холестерина ЛП высокой плотности (ХсЛПВП) [3,13,14]. В России имеются единичные сведения по применению ципрофибрата [9], подтверждающие результаты международного опыта. Однако, действие фибратов на липидный и липопротеидный обмен сложно и до конца не выяснено [3]. Поскольку отсутствуют сведения по изучению показателей липидов, наряду с холестерином, составляющих липидную структуру ЛП-частиц и их изменения под влиянием ципрофибрата, необходимо исследование липидного обмена на молекулярном уровне.

Целью настоящего исследования явился мониторинг липидных спектров плазмы и выделенных из нее ЛПВП у больных ИБС, получающих, наряду с традиционным лечением, ципрофибрат в течение 12 месяцев.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 101 больной (76 муж. и 25 жен.) в возрасте 33-69 лет с ИБС стабильной стенокардией II-IV функциональных классов (ФК) и первичной гиперлипидемией. Больные разделены на две группы: первая – больные с ИБС, принимающие ципрофибрат наряду с традиционной терапией (74 чел.), вторая – больные с ИБС, находящиеся только на традиционной терапии без гиполлипидемических препаратов (27 чел.). Группа контроля – практически здоровые лица в возрасте 20-44 лет (75 чел.). Соотношение мужчины/женщины 3:1 во всех группах. Первичную гиперлипидемию устанавливали по наличию высоких показателей общего холестерина (ОХС), триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови, ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза. Исключались больные с заболеваниями, обуславливающими вторичные нарушения липидного обмена. Кожные ксантомы, липоидная дуга роговицы, желтые стрии ладоней выявлены у 22 больных. Отягощенный семейный анамнез в отношении ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии у кого-либо из родственников первой степени родства имели 82 человека. Диагноз ИБС, стенокардия II ФК установлен у 58 человек, III-IV ФК – у 43 человек при клинико-функциональном исследовании. У 15 больных проведена коронарография, и у всех выявлено наличие коронарного атеросклероза. У 60 больных имеется постинфарктный кардиосклероз. Сочетание ИБС и гипертонической болезни II стадии по классификации ВОЗ имели 73 человека. У всех больных было получено согласие на участие в данном исследовании.

Для гиполлипидемической терапии применяли ципрофибрат (липанор, фирмы "Sanofi-Chinoïn") в дозе 100 мг в сутки утром после еды. Курс лечения составил 12 месяцев. Контроль за клиническим состоянием больных, биохимическими параметрами крови, липидным профилем проводили исходно, через 21 день, 3, 6 и 12 месяцев. Нагрузочная проба проведена у части больных исходно и через 12 месяцев. К концу года число пролеченных больных в I группе составило 48 человек. Показаний для отмены препарата не было, часть больных выбыла в связи с социально-экономическими трудностями. Для изучения липидных спектров плазмы и ЛПВП использовали венозную кровь, которая забиралась утром натощак после 12-14 часового голодания, с ЭДТА (1 мг/мл). ЛПВП получали путем гепарин-марганцевого осаждения апо-В содержащих липопротеидов [10]. Методом тонкослойной хроматографии с базовым определением общих липидов (по БИО-Л-ТЕСТу), получали липидные спектры [6]. Фракционировали: общие фосфолипиды (ОФЛ), свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триацилглицериды (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол (ФС+ФИ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), (рис.1). Хроматограммы денситометрировали в отраженном свете на "Chromoscan-200" (Hitachi). Вычисляли относительное содержание фракций липидов и их концентрации. О достоверности различий судили по критерию Т.Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

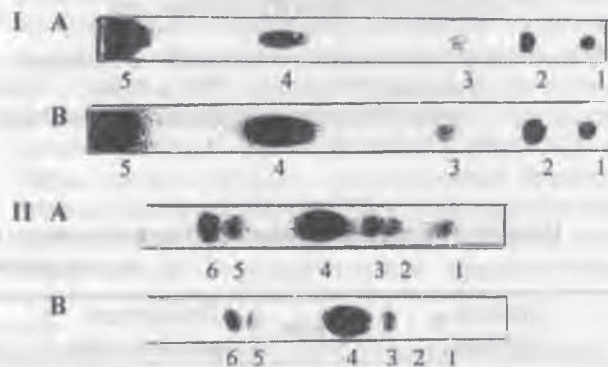


Рис.1. Хроматограммы: А – здорового, В – больного ИБС; I – фракции нейтральных липидов: 1 – общие фосфолипиды (ОФЛ), 2 – свободный холестерин (СХ), 3 – свободные жирные кислоты (СЖК), 4 – триацилглицериды (ТАГ), 5 – эфиры холестерина (ЭХС).

II – фракции фосфолипидов: 1 – лизофосфатидилхолин (ЛФХ), 2 – неидентифицированные (НИ), 3 – сфингомиелин (СМ), 4 – фосфатидилхолин (ФХ), 5 – фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол (ФС+ФИ), 6 – фосфатидилэтаноламин (ФЭ).

Результаты и обсуждение

Проведено сравнение показателей липидных спектров плазмы и ЛПВП у больных ИБС по сравнению с контролем. На хроматограммах наглядно представлен фракционный состав нейтральных липидов и фосфолипидов плазмы у здо-

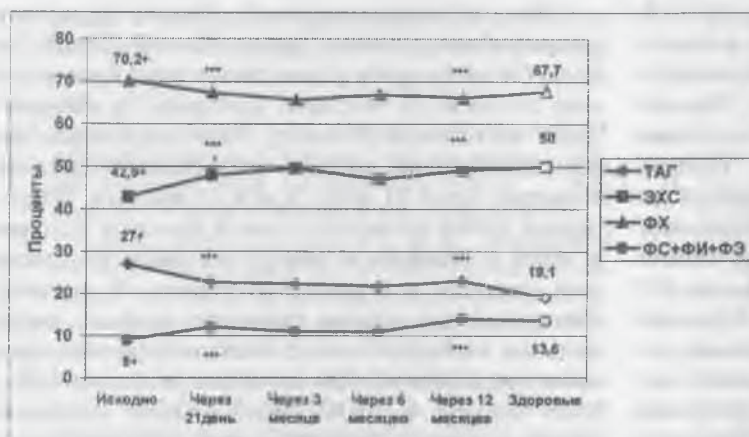


Рис.2. Динамика показателей липидов плазмы у больных с ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц

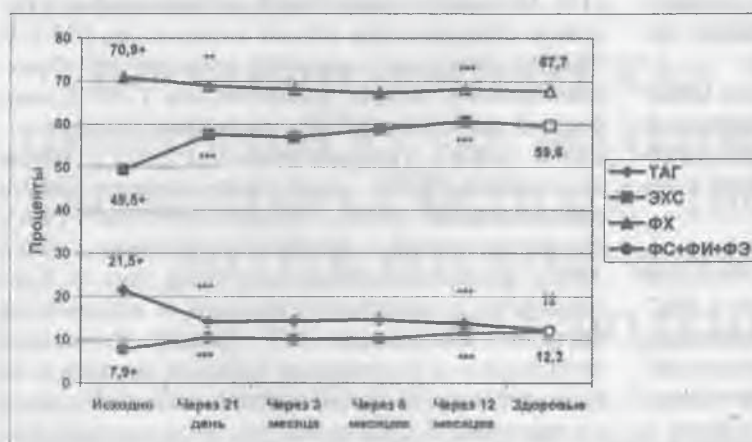


Рис.3. Динамика показателей липидов ЛПВП у больных с ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц

Примечание: Р – достоверность различий по сравнению с исходными данными ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; + – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми

ровых и больных ИБС (рис.1). Исходно у больных в плазме достоверно увеличены показатели относительного содержания ТАГ ($p < 0,001$) и снижены – ЭХС ($p < 0,001$); в спектре фосфолипидов – увеличено содержание ФХ ($p < 0,001$) и снижено легкоокисляемых фракций (ФС+ФИ+ФЭ) ($p < 0,001$) (рис.2). В ЛПВП изменения аналогичные плазме с увеличением ТАГ, ФХ и снижением ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$), (рис.3). До лечения у больных выявлены высокие уровни общих липидов (ОЛ) в плазме и концентрации липидных составляющих ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ ($p < 0,001$) и снижены – ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$), (табл.1). При этом значения ТАГ превышают показатели у здоровых в 2,5 раза, ЭХС – на 33,6%, ФХ – на 25%, а легкоокисляемые ФЛ – ФС+ФИ+ФЭ снижены на 25%. Используя соотношения липидных фракций и их комбинации предпринята попытка косвенно охарактеризовать процессы в липидном обмене. Показателем СЖК/ТАГ определяли направленность в системе “липогенез – липолиз”. У больных значения СЖК/ТАГ снижены ($p < 0,001$) за счет повышения ТАГ. В своих исследованиях мы используем показатель – величину окисляемости липидов (ВОЛ), как отношение легкоокисляемых фосфолипидов к трудноокисляемым (ФС+ФИ+ФЭ/ФХ+СМ), который определяем в плазме и ЛПВП [8]. У больных ВОЛ в плазме и ЛПВП снижены ($p < 0,001$). Активность процессов эстерификации хо-

Таблица 1

Показатели концентраций липидов плазмы у больных ИБС на фоне лечения ципрофибратом и у здоровых лиц ($M \pm m$)

Липиды Плазмы	Ед. изм.	Показатели здоровых лиц	Показатели у больных ИБС		
			Исходно	Через 21 день	Через 12 месяцев
Кол-во человек	Чел.	n=75	n=101	n=48	n=48
ОЛ	г/л	4,2±0,1	6,9±0,1 +	5,0±0,1***	4,4±0,1***
ОФЛ	сг/л	95,1±1,0	116,6±2,0 +	97,2±1,4***	87,8±1,2***
СЖК	сг/л	19,1±0,7	29,7±2,2 +	21,2±1,1***	21,3±1,5***
ТАГ	сг/л	79,1±2,0	200,2±10,1 +	114,6±6,6***	101,9±4,3***
СЖК/ТАГ	Отн. ед	0,24±0,01	0,148±0,01 +	0,185±0,01***	0,209±0,01***
ЭХС	сг/л	211,9±4,2	283,2±6,9 +	236,9±6,8***	214,0±4,3***
ЛФХ	сг/л	4,98±0,1	6,7±0,2 +	5,1±0,2***	4,9±0,2***
СМ	сг/л	10,1±0,3	13,9±0,5 +	12,0±0,5**	9,7±0,4***
ФХ	сг/л	64,2±0,7	82,2±1,7 +	65,9±1,3***	58,2±1,1***
ФС+ФИ+ФЭ	сг/л	13,0±0,2	10,4±0,3 +	11,6±0,3**	12,3±0,4***
ВОЛ	Отн. ед	0,175±0,003	0,11±0,003 +	0,15±0,003***	0,18±0,003***

Примечание: Р – достоверность различий по сравнению с исходными данными ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.
+ – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми

лестерина в плазме косвенно оценивали соотношениями СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС, которые вычисляли из процентного содержания фракций. У больных показатели увеличены: СХ/ЭХС ($0,396 \pm 0,01$ против $0,334 \pm 0,01$), за счет снижения ЭХС ($p < 0,001$) и ФХ/ЭХС ($1,64 \pm 0,01$ против $1,34 \pm 0,01$), за счет увеличения ФХ и уменьшения ЭХС ($p < 0,001$).

Через 21 день приема ципрофибрат в липидном спектре плазмы снизилось содержание % ТАГ, ФХ ($p < 0,001$), увеличились ЭХС и легкоокисляемые ФЛ (ФС+ФИ+ФЭ) ($p < 0,001$) (рис.2). Также увеличились показатели СЖК/ТАГ и ВОЛ, уменьшились СХ/ЭХС и ФХ/ЭХС ($p < 0,001$). В ЛПВП изменение фракций аналогично плазме: уменьшились ТАГ, ФХ ($p < 0,001$) и увеличились ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$) (рис.3). На фоне снижения уровня ОЛ в плазме снизились концентрации липидных фракций – ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, ФХ ($p < 0,001$), СМ ($p < 0,01$) и увеличились – ФС+ФИ+ФЭ и показатели ВОЛ, СЖК/ТАГ ($p < 0,001$), (табл.1). В последующие сроки наблюдений – 3, 6 и 12 месяцев показатели липидных спектров плазмы и ЛПВП, а также соотношения фракций достоверно не менялись (рис.2,3).

Через 12 месяцев приема ципрофибрат в липидном спектре плазмы отмечается снижение от исходных значений ТАГ – на 17,4%, ФХ – на 6,2%, а также СХ – на 6,8% и СМ – на 9,4%, и увеличение ЭХС на 14,4%, ФС+ФИ+ФЭ – на 54,7%. При этом возросли ВОЛ на 80% и СЖК/ТАГ – на 22,9% и уменьшились СХ/ЭХС на 23,7%, ФХ/ЭХС – на 21,5% от исходных. В ЛПВП через 12 месяцев значения ТАГ снизились на 56,1%, СМ – на 15,4%, ФХ – на 4,1 % и увеличились ЭХС на 22,4% и ФС+ФИ+ФЭ – на 44,9% от исходных (рис.2,3). В показателях концентрации липидов у больных через 12 месяцев по сравнению с 21 днем происходит дальнейшее снижение ОЛ, ОФЛ, СМ, ФХ ($p < 0,001$), ЭХС ($p < 0,01$), ТАГ на 12,5% и увеличение ФС+ФИ+ФЭ на 6% (табл.1). К году падение концентраций от исходного уровня составило: ТАГ – на 96,5%, ЭХС – на 32,3%, а увеличение ФС+ФЭ+ФИ – на 18,3%.

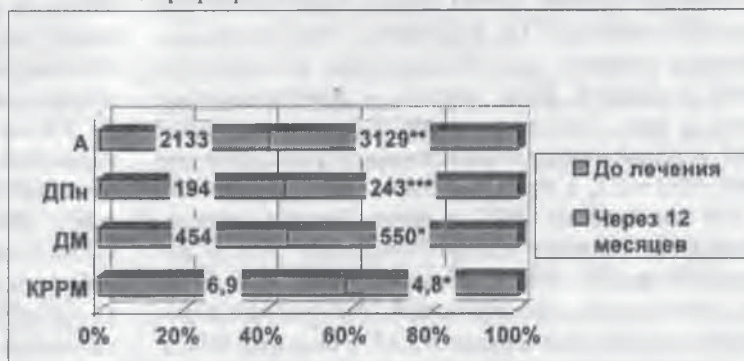
Клинически у больных с ИБС отмечается стабилизация процесса: уменьшается частота приступов стенокардии, снижается частота госпитализаций по поводу острых коронарных случаев, снижается доза нитратов ($p < 0,001$). За время наблюдения не выявлено побочных действий препарата, ухудшения клинического состояния больных, изменений уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, отсутствовали жалобы на непереносимость препарата. По результатам нагрузочной пробы (ВЭМ) у больных при лечении ципрофибратом улучшаются следующие показатели: увеличивается объем выполняемой работы ($p < 0,01$),

повышается толерантность к физической нагрузке (двойное произведение нагрузки – ДПн ($p < 0,001$) и достигнутая мощность – ДМ ($p < 0,05$). Снижается коэффициент расходования резервов миокарда – КРРМ ($p < 0,05$) (рис.4).

В группе больных с ИБС, находящихся на традиционном лечении без гиполипидемических препаратов, через 12 месяцев в липидных спектрах плазмы и ЛПВП изменения не наблюдались. Клинически отмечается увеличение приступов стенокардии и частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

Результаты исследований выявили у больных с ИБС по сравнению с контролем гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию. Вместе с этим на фоне высокого уровня ОЛ повышены концентрации ОФЛ, СЖК, ЛФХ, СМ, ФХ и снижены ФС+ФИ+ФЭ. Нами предпринята попытка охарактеризовать процессы в липидном обмене у больных ИБС, используя соотношения липидных фракций и их комбинации. Отношением СЖК/ТАГ можно определить направленность процессов в системе “липогенез – липолиз”, поскольку СЖК – жирные кислоты, высвобождающиеся в результате гидролиза ТАГ жировой ткани, а ТАГ – жир, синтезированный печенью. Но в печени и в жировой ткани процессы обмена идут однонаправленно [4]. Уменьшение показателя СЖК/ТАГ указывает на выраженный липолиз, увеличение – на активизацию липолиза. Мы получили значительное снижение СЖК/ТАГ у больных ИБС, за счет высокого процентного содержания ТАГ, что свидетельствует о выраженном липолизе. Гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, активный липолиз наряду с трудноокисляемыми липидами (СМ, ФХ), ЛФХ и СЖК определяют высокий липидный фон крови, где вместе с этим снижено содержание легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС+ФИ+ФЭ). В норме обмен липидов – регулируемый процесс; липиды плазмы в составе ЛП утилизируются различными тканями и поглощение их клетками пропорционально внутриклеточным превращениям

Рис.4. Показатели нагрузочной пробы (ВЭМ) у больных ИБС на лечении ципрофибратом



Примечание: Р – достоверность различий *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$

[3,4]. Мы полагаем, что увеличение содержания в ЛП легкоокисляемых фракций фосфолипидов будет ускорять механизм их окислительных превращений за счет полиненасыщенных жирных кислот, доказательством тому служат показатели ВОЛ и СЖК/ТАГ. Активный липогенез наряду со снижением окисляемости липидов и высоким уровнем ОЛ в плазме могут свидетельствовать в пользу снижения утилизации липидов плазмы тканями и увеличения потока субстратов на ресинтез жира. По нашему мнению, данные процессы происходят у больных ИБС.

Установлено, что гиперхолестеринемия у больных с ИБС обусловлена высокой концентрацией ЭХС в плазме при одновременном снижении их процентного содержания в липидном спектре. Известно, что основная масса ЭХС образуется в плазме на ЛПВП, с которыми прочно связан энзим лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), осуществляющий перенос жирной кислоты из В-позиции ФХ на молекулу СХ. Скорость катализируемой ЛХАТ реакции зависит от количества СХ, апо-А_I, ЭХС и ФХ [2]. Мы получили увеличение показателей СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС, косвенно характеризующих снижение активности эстерификации холестерина в плазме у больных ИБС. Однако, возрастание концентрации ЭХС в плазме при снижении их содержания в ЛПВП указывает, согласно литературным данным [3,11], на повышение переноса ЭХС из ЛПВП на ЛПНП. Также в ЛПВП у больных снижено содержание суммарного холестерина (СХ+ЭХС, %), что может быть показателем снижения обратного транспорта холестерина с данными ЛП.

Несмотря на различия физико-химических свойств, ЛП плазмы построены по единому принципу: имеют ядро, состоящее из ТАГ и ЭХС, и поверхностный монослой, образованный ФЛ, СХ и апобелками. За ЛПВП закреплена центральная роль в процессах обмена между отдельными классами ЛП плазмы, при этом уровень ЛПВП определяет эффективность систем транспорта и трансформации липидов в сосудистом русле [3,13]. Также известно, что класс ЛПВП гетерогенен и при гипоальфахолестеринемии изменения в подклассах липидов имеют одинаковую направленность [2,7]. Исходя из этого, по показателям липидного спектра ЛПВП можно судить об их липидной структуре. По изменению содержания липидных фракций мы предполагаем дестабилизацию липидной фазы частиц – поверхностного слоя и ядра. Это выражается в повышении доли ФХ и снижении легкоокисляемых фосфолипидов (ФС+ФИ+ФЭ) в поверхностном слое, увеличении ТАГ и снижении ЭХС в ядре. Эти изменения, возможно, меняют взаимоотношения между поверхностным и глубоким слоями частиц, ухудшая их субстратную специфичность для функционирования апобелков и энзима ЛХАТ у больных ИБС.

Через 21 день приема ципрофибрат у больных ИБС выявлены однонаправленные изменения показателей липидных спектров в плазме и

ЛПВП; снижение ТАГ, ФХ и увеличение ЭХС, ФС+ФИ+ФЭ. На фоне снижения ОЛ и концентраций ОФЛ, СЖК, ТАГ, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ при увеличении ФС+ФИ+ФЭ возросли значения СЖК/ТАГ и ВОЛ, снизились – СХ/ЭХС, ФХ/ЭХС. Это свидетельствует об изменении метаболизма липидов: снижении липосинтетических процессов и некоторой активизации липолиза (за счет снижения ТАГ и увеличения СЖК/ТАГ), увеличении окислительной способности липидов (за счет увеличения ФС+ФИ+ФЭ) и активации процессов эстерификации холестерина в плазме (за счет увеличения ЭХС и снижения ФХ). При этом процентное содержание СХ не изменялось. Известно, что пул холестерина формируется из разных источников [3]. Исходя из этого, увеличение доли холестерина в ЛПВП за счет ЭХС при снижении ФХ могут указывать на активизацию процессов эстерификации холестерина. Полученные нами результаты указывают на оптимизацию липидной структуры частиц, так как изменения липидных составляющих ЛПВП происходят в направлении здоровых лиц. Через 3, 6 и 12 месяцев лечения ципрофибратом показатели липидного спектра плазмы, ЛПВП и соотношения фракций достоверно не изменялись, что свидетельствует о стабилизации нового уровня липидного обмена. Известно, что ципрофибрат увеличивает продукцию частиц ЛПВП и увеличивается концентрация в них холестерина [3,13]. Полученные нами результаты показывают изменение структуры липидной фазы ЛПВП, под влиянием ципрофибрат, что предполагает повышение их антиатерогенных свойств и на этой основе увеличивается транспорт ЭХС в печень. Через 12 месяцев у больных нормализуется липидный фон крови по показателям ОЛ, ОФЛ, СЖК, ЭХС, ЛФХ, СМ, ФХ, ФС+ФИ+ФЭ с приближением к уровню здоровых лиц; происходит закономерное значительное снижение концентрации ТАГ. В то же время через 12 месяцев уровни ТАГ остаются достоверно высокими по сравнению с контролем. Результаты клинического анализа подтверждают эффективность ципрофибрат у больных с ИБС при наличии дислипидемий. Уменьшается количество приступов стенокардии, дозы приема нитратов, увеличивается переносимость физической нагрузки, что подтверждается данными велоэргометрии: повышается опосредованно толерантность к физической нагрузке, увеличивается объем выполняемой работы и коронарные резервы миокарда.

Таким образом, у больных с ИБС и гиперлипидемией выявлены глубокие патологические изменения в липидном обмене: выраженный липогенез, снижение активности процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, снижение обратного транспорта холестерина в печень за счет дестабилизации липидной структуры частиц ЛПВП. Изучение на молекулярном уровне липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца под влиянием ципрофибрат в течение 12 месяцев показало дос-

тижение оптимизации в ключевых звеньях метаболизма липидов. Формируется ауторегуляторный уровень липидов, близкий к таковому у здоровых лиц; снижается активность липосинтетических процессов, повышается окисляемость липидов, что свидетельствует об увеличении обратного транспорта холестерина в печень. Результаты клинического анализа подтверждают гиполипидемическую эффективность ципрофибрата, спо-

собствуя повышению опосредованно толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. Учитывая остающийся повышенный уровень концентраций триацилглицеридов в плазме, окончательные выводы могут быть сделаны при исследовании более долгосрочных отделенных результатов терапии ципрофибратом.

BENEFICAL EFFECTS OF CIPRAFIBRATE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND MIXED HYPERLIPIDEMIA

I.P. Smirnova, T.T. Konovalova, Y.I. Grinshtein, V.T. Manchuk, L.M. Tkachiova

(Institute of medical problems of North WITH PAMH, Krasnoyarsk)

To investigate the influence of ciprofibrate on lipid metabolism in patients with ischemic heart disease (IHD) and mixed hyperlipidemia (HLD), the monitoring of plasma lipids and high density lipoproteins (IDL) was performed. Result, obtained after 21 days, 3, 6 and 12 months of treatment, were compared with those obtained in healthy subjects.

Baseline lipid status in patients with IHD characterized by HLE, HTE, HCE, high lipogenesis activity, reduced cholesterol esterification processes in plasma decreased oxidizing ability of lipids, destabilization of lipid structure of nucleus and superficial layer of HDL.

After 21 day of treatment the autoregulatory level of lipids became similar to that of the healthy subjects and remains stable, when measured at 3, 6 and 12 months. The investigation of lipid metabolism, performed on molecular level, in patients with IHD, treated with ciprofibrate, reveals the normalization of metabolic process in all stages. The optimization of lipid structure results in activation of cholesterol transport to liver.

Clinical examination confirms benefits of ciprofibrate treatment in patients with IHD and HLD. It expressed in improvement of life quality and significant increasing of exercise tolerance

Литература

1. Аронов Д.М. Современные методы лечения атеросклероза // Тер. архив. 1997. – №11. – С.75-81.
2. Герасимова Е.Н., Перова Н.В. Саморегуляция функционального состояния липопротеидов высокой плотности и нарушение ее при гипоальфахолестеринемии // Вопр. мед. химии. – 1985. – Вып.1, – С.32-40.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / Руководство для врачей. – 1999., Изд.3, – С.424-427.
4. Ньюхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – С.252-262.
5. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – №2. – С.4-10.
6. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций в крови // Лабораторное дело. – 1982. – №4. – С.26-29.
7. Рууге Э.К., Герасимова Е.Н., Горшкова И.Н., Перова Н.В. Исследование подклассов липопротеидов высокой плотности методом спиновых меток // В кн.: Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. – М.: Медицина, 1983. – С.103-113.
8. Смирнова И.П., Гринштейн Ю.И., Коновалова Т.Т., Ноздрачев К.Г. Влияние ципрофибрата на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Сиб. мед. журнал, 1998. – №3. – С.24-27.
9. Сусеков А.В., Суркова Е.В., Творогова М.Г., Арабидзе Г.Г., и др. Липанор при лечении атерогенных гиперлипидемий у пациентов высокого риска осложнений атеросклероза: профиль безопасности и переносимости // Росс.кард. журн. – 1996. – №6. – С.22-27.
10. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфа-липопротеидах // Лаб. дело. – 1979. – №1. – С.36-41.
11. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // Биохимия. – 1998. – №1. – С.3-11.
12. Arad Y., Saxena U. Therapeutic strategies for coronary artery disease beyond low density lipoprotein (LDL) – lowering // Curr Pharm Des. – 1999. Vol.5, N.1. – P.1-10.
13. Betteridge D.J., Morrell J.M. Lipids and coronary Heart Disease. – 1998. – P.5-6, 185-191.
14. Cattin L., Da Col P.G., Feruglio F.S. et al. Efficacy of ciprofibrate in primary type II and IV hyperlipidaemia. The Italian multicentre Study // Clin. Ther. – 1990. – Vol.12, N.6. – P.482-488.
15. Ericsson C.G., Hamsten A., Nilsson J. et al. Angiographic assesment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients // Lancet. – 1996. – Vol.347. – P.849-853.
16. Oro L., Carlson L., Ollson A., Poole P. Long-term efficacy and safety of ciprofibrate in patients with primary hyperlipidaemia. // Curr. Ther. Res. – 1992, Vol.51, N.5. – P.750-762.