

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНЫХ СПЕКТРОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА БЕЗ- И В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОМ ГОДИЧНОМ КУРСЕ ЛЕЧЕНИЯ ЦИПРОФИБРАТОМ

Т.Т. Коновалова, И.П. Смирнова, Т.П. Сизых

(Краевая клиническая больница, Красноярск – гл. врач Б.П. Маштаков, ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Фефелова, Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Изучены липидные спектры мембран эритроцитов и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), в сочетании ее с артериальной гипертонией (ИБС+АГ), АГ и сахарным диабетом типа 2 (ИБС+АГ+СД2). Проведено сравнение показателей с группой здоровых лиц; исходно, через 21 день, 3 и 12 месяцев приема ципрофибрата. У больных дестабилизированы липидные спектры мембран эритроцитов с повышением холестерина, снижением общих фосфолипидов и дисбалансом их фракций. В ЛПВП понижено содержание холестерина. Через 21 день лечения ципрофибратом липидные спектры мембран эритроцитов формируются идентично здоровым лицам и достигают наиболее позитивных изменений через 12 месяцев у больных ИБС и ИБС+АГ. В ЛПВП возрастает содержание холестерина. Происходит координированная перестройка липидного метаболизма на уровне мембран и ЛПВП, что создает условия для активизации функционирования мембранных ферментов и повышения обратного транспорта холестерина в печень. Хроническая гиперликемия у больных ИБС+АГ+СД 2 усугубляет негативные изменения в мембранах эритроцитов и ЛПВП исходно и на протяжении приема препарата. На фоне липидкорректирующей терапии ципрофибратом формируется динамичный липидный гомеостаз, который на уровне клеточных мембран подчиняется сезонным адаптивным изменениям.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, сахарный диабет типа 2, липидный обмен, фракции липидов мембран эритроцитов и липопротеидов высокой плотности, лечение, ципрофибрат.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из главных проблем здравоохранения индустриально развитых стран, в том числе России. В профилактике и лечении ИБС важно выделить ведущее патогенетическое звено, которое становится определяющим для фармакологической коррекции. Таким звеном признается нарушение липидного обмена с формированием дислипидемии (ДЛП) [6]. Поиск способов борьбы с ДЛП привел к созданию гиполипидемических препаратов с учетом типа преобладающих нарушений. При смешанных гиперлипидемиях с гиперхолестеринемией (ГХС) и гипертриглицеридемией (ГТГ) средством выбора являются фибраты, среди которых наиболее мощным действием обладает ципрофибрат [17]. В настоящее время липидкорректирующая терапия по профилактике фатальных и нефатальных осложнений атеросклероза вышла на приоритетный уровень за рубежом. Главным объектом воздействия при коррекции ГХС является холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Продемонстрирована возможность снижения риска «коронарной» летальности, частоты развития инфаркта миокарда и мозговых инсультов. Коронарный риск и тактика лечения атерогенных ДЛП тестируются только по липидному профилю плазмы – ОХС, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП, ТГ [2].

Липидный обмен функционирует в неразрывном единстве липидов плазмы и клеточных мембран. Среди теорий и гипотез атеросклероза выделяется «мембранная», сформулированная на основе конденсирующего влияния холестерина на фосфолипидный бислой. Предполагается наличие аналогичных изменений в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки, как первый из биохимических процессов для точной пролиферации [19]. Клеточные мембраны, накапливая холестерин, переходят в состояние «холестериноза»; атеросклероз рассматривается как осложненный холестериноз [15]. Фосфолипиды оказывают влияние на аллостерический и катаболический центры

мембранных ферментов [5,7] и играют определенную роль в развитии осложнений атеросклероза наряду с холестерином [10]. Новая точка зрения «атеросклероз для XXI века» объясняет нарушение функционирования мембранных структур патологическим изменением кругооборота полиеновых жирных кислот в организме и их дефицитом в клетках [14]. Многочисленные результаты исследований, о нарушении структурно-функциональной организации клеточных мембран при атерогенезе, диктуют необходимость изучения липидных составляющих мембран при проведении липидкорректирующей терапии. Однако, оценка мембранного звена липидного обмена не принимается во внимание. В этой связи целью исследования явился мониторинг липидных спектров мембран эритроцитов во взаимосвязи с показателями холестерина ЛПВП у больных ИБС, в сочетании ее с артериальной гипертонией (АГ), АГ и сахарным диабетом типа 2 на годичном лечении ципрофибратом. Мембрана эритроцита выбрана как прогностический маркер – классический объект мембранологии, характеризующий пластическую функцию на уровне любой цитоплазматической мембраны.

Материалы и методы

Проведен клинико-функциональный анализ состояния 55 больного ИБС со стабильной стенокардией II – III функциональных классов (ФК). Из них с ИБС было 16 больных, ИБС+АГ – 26, ИБС+АГ+СД типа 2 – 13 в возрасте 33–68 лет.

Основанием для постановки диагноза ИБС, АГ, СД типа 2 служили критерии ВОЗ. Диагноз смешанной гиперлипидемии устанавливали при уровне Хс ЛПНП выше 2,6 ммоль/л и ТАГ – 2,3 ммоль/л и выше.

Критерии включения больных в исследование:

- смешанный тип гиперлипидемии (ГХС и ГТГ);
- наличие артериальной гипертонии;
- наличие стабильной стенокардии;
- компенсированный или субкомпенсированный СД.

Критерии исключения больных из исследования:

- острый коронарный синдром на момент начала исследования;
- предшествующая терапия гиполипидемическими препаратами;

- острые заболевания печени, хронический гепатит или постоянное повышение уровня АЛТ, АСТ в плазме крови (более чем в 2 раза выше предела здоровых лиц);

- желчнокаменная болезнь.

Группы больных были сопоставимы по полу (мужчины/женщины 3:1), возрасту. Группа контроля состояла из 40 практически здоровых лиц 20–44 лет. Показатели липидного обмена изучали исходно, через 21 день, 3 и 12 месяцев. Всем больным проводили общепринятые методы клинического исследования. У всех больных было получено согласие на участие в данном исследовании. Ципрофибрат назначался в сутки однократно утром после еды в дозе 100 мг на протяжении 12 месяцев. Антиангинальная терапия включала: нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, мочегонные и аспирин. Больные с СД типа 2 получали комбинированную терапию (инсулин и сахароснижающие препараты). Длительность диабета составила от 2–18 лет, артериальной гипертонии – от 2–15 лет. Показаний для отмены ципрофибрата не было. Проводился мониторинг активности ферментов печени (АЛТ, АСТ); показатели оставались в пределах нормы.

У всех обследуемых взята венозная кровь утром натощак после 12 часового голодания. Кровь стабилизировалась ЭДТА (1 мг/мл). Для изучения показателей липидного обмена использовали мембраны эритроцитов и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Из плазмы крови ЛПВП выделяли путем гепарин-марганцевого осаждения апо-В-содержащих ЛП [13]. Эритроцитарную массу получали путем трехкратного отмывания от плазмы крови изотоническим раствором хлорида натрия с последующим центрифугированием при 3000 об/мин. Методом тонкослойной хроматографии получали спектры нейтральных липидов ЛПВП и мембран эритроцитов и фосфолипидов мембран эритроцитов /11/. Общий холестерин ЛПВП (ОХС ЛПВП) определяли как сумму – свободный холестерин (СХ) + эфиры холестерина (ЭХС). В мембранах эритроцитов получали структурные липиды – СХ и общие фосфолипиды (ОФЛ). Фракции фосфолипидов составили: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол + фосфатидилэтаноламин (ФС+ФИ+ФЭ). Хроматограммы нейтральных липидов и фосфолипидов денситометрировали на «Chromoscan-200». Расчет относительного содержания каждой фракции липидов определяли из суммы площадей пиков на денситограммах.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета статистических программ. Значимость различий между изучаемыми величинами определяли по критерию Т Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ показателей ли-

пидных спектров мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП у больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 с группой здоровых лиц (табл. 1). Исходно у всех больных выявлено снижение содержания ОФЛ: в группе ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 различия достоверны ($p < 0,001$), ИБС – на 9,3%. Содержание СХ возрастало также в группах ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,001$), но у больных ИБС отмечалась тенденция к увеличению.

Изменение показателей ОФЛ и СХ определило снижение отношений ОФЛ/СХ, достоверное у больных ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,01$, $p < 0,001$), в I группе – ИБС – на 9%. У больных ИБС+АГ+СД2 регистрировались наиболее низкие значения ОФЛ, ОФЛ/СХ и наиболее высокие СХ. В данной группе показатели отличались не только от здоровых лиц, но и от больных ИБС+АГ. Так, ОФЛ, ОФЛ/СХ были снижены на 8 и 11,3% соответственно, при этом отмечалась тенденция к повышению ХС.

У всех больных выявлен дисбаланс фракционного состава фосфолипидов (табл. 1). Содержание ЛФХ возрастало у больных ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,01$), без достоверных различий со II группой ИБС+АГ (на 7%) и I – ИБС (на 17%). Содержание СМ было повышено во всех группах: ИБС ($p < 0,01$), ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,001$). Также повышалось содержание ФХ: у больных ИБС и ИБС+АГ ($p < 0,05$), ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,01$). Наряду с увеличением показателей трудноокисляемых липидов (СМ и ФХ) установлено высоко достоверное снижение суммы легкоокисляемых фракций – ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,001$). Эти изменения определили снижение величин окисляемости липидов (ВОЛ) ($p < 0,001$), которые вычислялись как отношения легкоокисляемые/трудноокисляемые фракции – (ФС+ФИ+ФЭ)/(СМ+ФХ). Напротив, отношения СМ/ФХ возрастали: в группах ИБС ($p < 0,05$), ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,001$). Обнаружены отличия между группами больных в содержании отдельных фракций фосфолипидов. Так, у больных ИБС+АГ содержание СМ выше, чем в группе ИБС ($p < 0,01$); на 10% увеличено отношение СМ/ФХ. У больных ИБС+АГ+СД2 по сравнению со II группой ИБС+АГ повышены показатели – ЛФХ ($p < 0,01$), СМ ($p < 0,05$), на 10% увеличены

Таблица 1

Показатели липидных спектров мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП в группах больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 и здоровых лиц ($M \pm m, \%$)

	Липидный спектр (%)	Средние величины показателей в группах (здоровых и больных) до лечения ципрофибратом			
		Здоровые (n=30)	ИБС (n=16)	ИБС+АГ (n=26)	ИБС+АГ+СД2 (n=13)
Мембран	ОФЛ	37,3±0,67	34,8±1,19	32,8±0,71***	30,2±0,84***
	СХ	62,6±0,70	65,2±1,2	67,2±0,72***	69,8±0,85***
	ОФЛ/СХ (отн.ед)	0,600±0,02	0,540±0,03	0,490±0,015**	0,435±0,018***
	ЛФХ	1,12±0,094	1,31±0,16	1,2±0,07	1,91±0,18** « «
	СМ	13,7±0,41	16,9±0,76**	18,0±0,45*** ++	20,7±1,17***
	ФХ	33,4±0,63	36,5±1,05*	35,1±0,38*	36,6±0,65**
	ФС+ФИ+ФЭ	46,7±0,71	42,1±0,85***	42,2±0,53**	36,6±1,47** « «
	ВОЛ (отн.ед)	0,990±0,029	0,800±0,03***	0,830±0,03***	0,647±0,037*** « «
	СМ/ФХ (отн.ед)	0,395±0,015	0,470±0,03*	0,520±0,01***	0,572±0,039***
	ОХС (%) ЛПВП	77,2±0,64	70,0±1,37***	65,5±1,08*** +	62,5±1,24*** « « «

Примечание. Достоверность различий с группой здоровых: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; между группами больных ИБС и ИБС+АГ: + - $p < 0,02$, ++ - $p < 0,01$; между группами ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2: « « - $p < 0,01$; « « « - $p < 0,001$.

значения СМ/ФХ, однако, снижено содержание ФС+ФИ+ФЭ ($p<0,01$) и ВОЛ ($p<0,01$).

Наряду с дисбалансом составляющих липидных спектров мембран эритроцитов у всех больных снижено содержание ОХС ЛПВП ($p<0,001$) (табл.1). Наиболее низкие значения отмечаются у больных ИБС+АГ+СД2, но без достоверных отличий от таковых ИБС+АГ. У больных ИБС+АГ содержание ОХС ЛПВП повышено в сравнении с группой ИБС ($p<0,02$).

В целом исходно у всех групп больных обнаружены глубокие негативные изменения показателей липидных спектров, соотношений между отдельными фракциями липидов мембран эритроцитов с параллельным снижением содержания холестерина в ЛПВП, что наиболее выражено в группе ИБС+АГ+СД2. Обогащение мембран холестерином осложняется дестабилизацией фракционного состава фосфолипидов. Полученные результаты свидетельствуют о повышении микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов, следствием которого является нарушение функционирования мембраносвязанных липидзависимых ферментов – угнетение специфических ионотранспортных АТФаз [1,3] и аденилатциклазы [7]. Повышение показателей ЛФХ можно расценивать как активацию мембранных фосфолипаз, наиболее агрессивную в группе ИБС+АГ+СД2. Ранее нами был отмечен дисбаланс липидных спектров ЛПВП у больных ИБС со снижением содержания легкоокисляемых ФС+ФИ+ФЭ и суммарного холестерина (СХ+ЭХС) за счет ЭХС [4]. В настоящем исследовании зарегистрировано высоко значимое снижение содержания ОХС ЛПВП у всех больных, что наряду с вышеописанными результатами может указывать на снижение холестерин-акцепторной функции ЛПВП. Подтверждением этому служит повышение содержания холестерина в мембранах эритроцитов. Снижение содержания легкоокисляемых фракций фосфолипидов (ФС+ФИ+ФЭ) в ЛПВП [4] с их параллельным снижением в мембранах эритроцитов может быть свидетельством сниженного поступления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) от ЛПВП на мембраны. Полученные результаты согласуются с положением о блокаде пассивного транспорта ПНЖК от ЛПВП на кле-

точные мембраны при атеросклерозе [14]. У больных ИБС с АГ повышение показателей СМ и СМ/ФХ с параллельным ростом СХ в мембранах эритроцитов указывает на повышение «жесткости» мембран по сравнению с группой ИБС без АГ. Подобную направленность изменений можно предполагать в мембранах клеток артерий, поскольку изменения в мембранах эритроцитов могут развиваться параллельно процессам, происходящим в клетках артериальной стенки [9]. У больных ИБС+АГ+СД2 выявлено усугубление негативных нарушений липидного бислоя мембран эритроцитов и процессов обмена холестерином с ЛПВП, что сочетается с положением о том, что синдром хронической гипергликемии у больных СД типа 2 существенно ухудшает метаболические процессы, приводя к прогрессированию и более ранним проявлениям атеросклероза [16,20]. Также снижение содержания холестерина в ЛПВП может определять уменьшение обратного транспорта холестерина в печень у всех больных, что согласуется с результатами исследований [8].

Через 21 день лечения ципрофибратом у всех больных произошли изменения показателей липидных спектров мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП в направлении здоровых лиц (табл.2). В группе больных ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 достоверно увеличились показатели: ОФЛ ($p<0,01$; $p<0,05$), ОФЛ/СХ ($p<0,02$; $p<0,01$) и снизились – СХ ($p<0,01$). У больных I группы – ИБС эти изменения не достоверны, но значения ОФЛ повысились на 9,8%, ОФЛ/СХ – на 16,7%, а снизились показатели СХ – на 5,3%.

Произошли изменения фракционного состава фосфолипидов (табл.3). У больных ИБС и ИБС+АГ+СД2 содержание ЛФХ снизилось на 16,1 и 25,2%, а в группе ИБС+АГ – не изменялось. Достоверно снизился уровень СМ в мембранах больных ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 ($p<0,001$; $p<0,02$), но у больных ИБС снижение СМ произошло только на 6,6%. Однако, в группе ИБС произошло достоверное снижение содержания ФХ ($p<0,02$); в группах больных ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 обозначилась тенденция к снижению. Общее явление для всех групп больных – повышение уровня легкоокисляемых фосфолипидов (ФС+ФИ+ФЭ), дос-

Таблица 2

Показатели спектров нейтральных липидов мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП в группах больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 на лечении ципрофибратом ($M\pm m, \%$)

	Липидный спектр (%)	Средние величины показателей в группах больных на лечении ципрофибратом, через			
		Исходно	21 день	3 месяца	12 месяцев
ИБС (n=16)	ОФЛ	34,8±1,19	38,2±1,41	36,7±1,10	37,6±1,05
	СХ	65,2±1,2	61,8±1,42	63,3±1,14	62,4±1,08
	ОФЛ/СХ (отн.ед)	0,540±0,03	0,63±0,033	0,569±0,024	0,630±0,029*
	ОХС ЛПВП	70,0±1,37	75,0±1,33**	76,1±1,29**	75,5±0,84**
ИБС+АГ (n=26)	ОФЛ	32,8±0,71	36,7±1,08**	34,3±0,99	38,6±1,19***
	СХ	67,2±0,72	63,3±1,08**	65,7±1,06	61,4±1,2***
	ОФЛ/СХ (отн.ед)	0,490±0,015	0,60±0,04**	0,532±0,028	0,660±0,04**
	ОХС ЛПВП	65,5±1,08	74,3±0,77***	73,2±0,87***	75,4±0,69***
ИБС+АГ+СД2 (n=13)	ОФЛ	30,2±0,84	34,5±0,83*	35,4±0,62***	34,8±0,47***
	СХ	69,8±0,85	65,6±0,82*	64,5±0,60***	65,2±0,46***
	ОФЛ/СХ (отн.ед)	0,435±0,018	0,529±0,019	0,550±0,015	0,535±0,011***
	ОХС ЛПВП	62,5±1,24	69,2±1,15**	71,4±1,13***	72,1±0,91***

Примечание. Достоверность различий по сравнению с данными до лечения: * - $p<0,05$; ** - $p<0,02$; *** - $p<0,01$; **** - $p<0,001$.

Таблица 3

Изменение спектров фосфолипидов мембран эритроцитов в группах больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 на лечении ципрофибратом (M±m,%)

	Липидный спектр (%)	Средние величины показателей в группах больных на лечении ципрофибратом, через			
		Исходно	21 день	3 месяца	12 месяцев
ИБС (n=16)	ЛФХ	1,31±0,16	1,1±0,10	1,33±0,084	1,2±0,11
	СМ	16,9±0,76	15,8±0,75	16,0±0,84	15,1±0,36*
	ФХ	36,5±1,05	33,2±0,64* ⁹	33,5±0,87*	33,2±0,66* ⁹
	ФС+ФИ+ФЭ	42,1±0,85	46,3±0,83**	45,8±1,56	46,7±0,68***
	ВОЛ (отн.ед)	0,800±0,03	0,950±0,031**	0,919±0,084**	0,970±0,026***
	СМ/ФХ (отн.ед)	0,470±0,03	0,480±0,03	0,470±0,019	0,450±0,017
ИБС+АГ (n=26)	ЛФХ	1,2±0,07	1,1±0,11	1,16±0,082	1,1±0,13
	СМ	18,0±0,45	15,3±0,48***	16,6±0,56	14,9±0,46***
	ФХ	35,1±0,38	33,9±0,49	33,4±0,78	34,7±0,32
	ФС+ФИ+ФЭ	42,2±0,53	46,3±0,88***	45,6±1,49*	46,4±0,62***
	ВОЛ (отн.ед)	0,830±0,03	0,950±0,032* ⁹	0,917±0,054	0,960±0,038* ⁹
	СМ/ФХ (отн.ед)	0,520±0,01	0,450±0,016***	0,500±0,016	0,430±0,017***
ИБС+АГ+СД2 (n=13)	ЛФХ	1,91±0,18	1,43±0,15	1,03±0,092***	1,12±0,083**
	СМ	20,7±1,17	16,9±0,88* ⁹	15,9±0,49***	16,7±0,59**
	ФХ	36,6±0,65	35,5±0,89	35,5±0,78	35,1±0,81
	ФС+ФИ+ФЭ	36,6±1,47	41,5±2,06	43,3±1,08**	43,4±1,1**
	ВОЛ (отн.ед)	0,647±0,037	0,815±0,069*	0,849±0,035***	0,843±0,036**
	СМ/ФХ (отн.ед)	0,572±0,039	0,475±0,021	0,452±0,018* ⁹	0,480±0,021

Примечание. Достоверность различий по сравнению с данными до лечения: * - $p < 0,05$; *⁹ - $p < 0,02$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

товерное в группах ИБС и ИБС+АГ ($p < 0,01$; $p < 0,001$) и на 13,4% у больных ИБС+АГ+СД2. Такая же направленность отмечалась в изменении показателей ВОЛ — они достоверно повысились у всех больных ($p < 0,01$; $p < 0,05$). У больных ИБС отношения СМ/ФХ значимо не изменялись, но в группах ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 они снизились ($p < 0,001$ и на 16,9%). У всех больных достоверно возросло содержание ОХС ЛПВП ($p < 0,02$; $p < 0,001$; $p < 0,01$). Наряду с общей направленностью изменений липидных показателей мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП от исходных значений сохранялись отличия между группами ИБС+АГ+СД2 и ИБС+АГ. Так, у больных ИБС+АГ+СД2 обнаружены более низкие значения ОФЛ/СХ (на 11,9%), ФС+ФИ+ФЭ ($p < 0,05$), ВОЛ (на 14,3%), ОХС ЛПВП ($p < 0,01$) и более высокие — ЛФХ (на 30%), СМ (на 10,5%) и СМ/ФХ (на 5,6%).

Полученные результаты определяют изменение процессов в липидном обмене на уровне мембран эритроцитов и плазмы крови. Уже через 21 день лечения ципрофибратом в структурно-функциональной организации мембран происходят позитивные изменения. В первую очередь это связано с повышением содержания ОФЛ за счет легкоокисляемых фракций (ФС+ФИ+ФЭ) и снижением уровня мембраностабилизируемых компонентов (СХ и СМ). Изменение показателей липидных фракций и их соотношений в совокупности определяют снижение микровязкости липидного бислоя. В этой связи повышается лабильность мембран и, как следствие, повышение активности ферментных систем. СМ является наиболее насыщенным, трудноокисляемым фосфолипидом, обладающим наибольшим сродством к холестерину [8], особенность структуры которой (за счет внутримолекулярных водородных связей) придает мембранам дополнительную «жесткость». СМ способен связываться с фосфолипазой А2, угнетая ее активность, но, связываясь с холестерином, освобождает фермент, влияя на фосфолипазную активность [18].

Поэтому снижение доли СМ в мембранах эритроцитов на фоне лечения ципрофибратом является весьма важным. Известно, что у больных ИБС активность Na^+-K^+-ATP азы угнетается с увеличением содержания холестерина в мембранах эритроцитов и зависит от отношения ХС/ФЛ [1]. Активность аденилатциклазы прямо пропорциональна величине окисляемости липидов мембран [7]. В этой связи изменение показателей липидных спектров мембран эритроцитов в направлении таковых у здоровых лиц может свидетельствовать в пользу активации Na^+-K^+-ATP азы и аденилатциклазы. Следующим моментом является снижение уровня СХ в мембранах эритроцитов с параллельным увеличением ОХС ЛПВП, что указывает на повышение оттока холестерина из мембран на ЛПВП. Этому способствует повышение лабильности липидного бислоя мембран и поверхностного слоя ЛПВП [4]. Оптимизация липидной структуры ЛПВП-частиц (поверхностного слоя и ядра) [4] создает условия для активизации холестерин-акцепторной и холестерин — эстерифицирующей их функций, что предполагает увеличение обратного транспорта холестерина в печень. Обратный транспорт холестерина является процессом, происходящим в несколько этапов [8], поэтому полученные нами результаты и предположения являются правомочными.

Через 3 месяца лечения ципрофибратом у больных сохранялась позитивная направленность изменений в показателях липидных спектров мембран эритроцитов и ОХС ЛПВП по сравнению с исходными данными (табл.2,3). В группе больных ИБС+АГ+СД2 повысилась уровень значимости изменений. В группе ИБС и ИБС+АГ отмечались колебания в содержании отдельных липидных фракций по сравнению с 21 днем, которые, однако, не имели достоверных различий. Соответственно в группах ИБС и ИБС+АГ произошло некото-

рое повышение показателей СХ, снижение — ОФЛ и ОФЛ/СХ на 9,7% и 11,3%; а также увеличилось значение ЛФХ на 20,9% и 5,5%. Содержание СМ повысилось у больных ИБС+АГ на 8,5% и на 11,1%, как и отношение СМ/ФХ. В обеих группах несколько снизились показатели ФС+ФИ+ФЭ и ВОЛ, но значения оставались повышенными по сравнению с исходными данными. Наряду с отмеченными особенностями в липидных спектрах мембран содержание ОХС ЛПВП не изменилось и оставалось достоверно высоким по сравнению с исходными данными ($p < 0,02$; $p < 0,001$). Сравнительный анализ показателей в группах ИБС+АГ+СД2 и ИБС+АГ установил сближение значений ОФЛ/СХ, ФС+ФИ+ФЭ. Снижение содержания СМ, значений ВОЛ и СМ/ФХ у больных ИБС+АГ+СД2 составило соответственно на 5,3; 7,5; 9,6%. Также исчезла достоверность различий в содержании ОХС ЛПВП в данных группах. Анализ показал, что незначительные изменения в липидных спектрах мембран эритроцитов у больных ИБС и ИБС+АГ не повлияли на обмен холестерином с ЛПВП. В группе больных ИБС+АГ+СД2 усилились позитивные изменения липидных показателей.

Через 12 месяцев лечения ципрофибратом у больных ИБС и ИБС+АГ содержание ОФЛ, СХ и отношения ОФЛ/СХ мембран эритроцитов вышли на уровень здоровых лиц (табл. 1,2). В группе ИБС+АГ+СД2 оставались достоверные отличия от показателей здоровых: ОФЛ снижены ($p < 0,02$), СХ — повышен ($p < 0,02$). Однако, эти показатели высоко достоверно отличались от исходных данных ($p < 0,001$). У всех больных содержание ЛФХ максимально приблизилось к таковому здоровых лиц (табл. 1,3). Показатели ФХ и ФС+ФИ+ФЭ у больных ИБС и ИБС+АГ сравнялись с группой здоровых; также ВОЛ максимально приблизились и достоверно не отличались. Содержание СМ у всех больных и после годичного лечения сохранялось достоверно повышенным по сравнению с группой здоровых (ИБС- $p < 0,05$; ИБС+АГ- $p < 0,05$; ИБС+АГ+СД2 — $p < 0,001$), однако значительно сниженными по сравнению с исходными данными (ИБС- $p < 0,05$; ИБС+АГ- $p < 0,001$; ИБС+АГ+СД2 — $p < 0,01$). Это определило повышенные значения СМ/ФХ (ИБС и ИБС+АГ без достоверных отличий), но увеличенные у больных ИБС+АГ+СД2 ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых. Также в группе ИБС+АГ+СД2 сохранялись отличия между показателями липидов у больных ИБС+АГ: повышение СХ и уменьшение ОФЛ ($p < 0,02$) наряду со снижением ОФЛ/СХ ($p < 0,01$). В спектре фосфолипидов отмечалось повышение СМ на 9,1% и отношения СМ/ФХ — на 6,7%; достоверное понижение ВОЛ ($p < 0,05$) на фоне снижения ФС+ФИ+ФЭ — на 6,3%. У больных ИБС+АГ+СД2 после годичного лечения показатели ОФЛ, СХ, ОФЛ/СХ, ЛФХ, СМ, ФС+ФИ+ФЭ, ВОЛ высоко достоверно изменились в направлении уровня здоровых лиц.

В группах ИБС и ИБС+АГ содержание ОХС ЛПВП после 12 месяцев лечения достоверно не отличались от группы здоровых, но у больных ИБС+АГ+СД2 показа-

тели достоверно были снижены как с группой здоровых ($p < 0,001$), так и страдающих ИБС+АГ ($p < 0,01$) (табл. 1,2).

В группе ИБС+АГ+СД2 после 12 месяцев лечения по сравнению с 3 месяцем (как и у больных ИБС и ИБС+АГ после 3 месяцев лечения в сравнении с 21 днем) регистрировались однонаправленные колебания показателей ОФЛ, СХ, ОФЛ/СХ, ЛФХ, СМ, СМ/ФХ. Противоположная направленность изменений в более отдаленные периоды по сравнению с предыдущими (на фоне позитивных, в направлении здоровых лиц) объясняется общебиологической закономерностью — сезонными ритмами. Эти изменения обеспечивают «надежность» липидных комплексов и динамичность гомеостаза нового качества даже на фоне липидкорректирующей терапии ципрофибратом. В наиболее холодный период года в мембранах эритроцитов повышается содержание СМ, как биологического изолятора в системах переноса электронов, наряду с которым увеличивается подача холестерина на мембраны. Это обеспечивается ауторегуляторными механизмами за счет плазменного пула липидов [12]. Поскольку «липидный обмен» — функциональная система, то изменения показателей мембранстабилизируемых компонентов (СМ и СХ) сопровождается подвижкой содержания остальных липидных фракций. Однако, это не отражается на холестерин-акцепторной функции ЛПВП.

Таким образом, изучение показателей липидных спектров мембран эритроцитов в группах больных ИБС и в сочетании последней с сопутствующей АГ и СД2 со смешанными гиперлипидемиями позволило расширить представления о нарушениях в структуре липидного бислоя мембран. Дисбаланс холестерин-фосфолипидного звена и соотношений между отдельными фракциями определяют возрастание микровязкости бислоя и нарушение активности липидзависимых ферментов. Обогащение мембран холестерином сопровождается снижением функциональной активности ЛПВП. Под влиянием годичной терапии ципрофибратом у больных происходит координированная перестройка структурно-функционального состояния мембран эритроцитов. Липидный спектр мембран формируется идентично здоровым лицам, следствием которого является снижение микровязкости, повышение активности мембранных ферментов. Увеличение оттока холестерина из бислоя мембран липопротеидами высокой плотности предполагает повышение обратного транспорта холестерина в печень. Однако, у больных сохраняется повышенным содержание сфингомиелина наряду со значительным снижением этого фосфолипида через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями. Сахарный диабет типа 2 и АГ у больных ИБС усугубляют негативные процессы в липидном бислое мембран и в содержании холестерина ЛПВП даже после годичной терапии ципрофибратом, несмотря на значительные позитивные изменения по сравнению с исходными данными. Необходимость проведения липидкорректирующей терапии очевидна, однако, важно также учитывать чувствительность мембранных структур к сезонным адаптивным их изменениям.

INDICES OF LIPID METABOLISM IN THE SYSTEM OF "ERYTHROCYTES MEMBRANES – LIPOPROTEINS OF HIGH DENSITY" IN CONDITION OF ONE YEAR – THERAPY WITH CIPROFIBRATE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND WITH ITS COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF THE 2 TYPE

T.T.Konovalova, I.P.Smirnova, T.P.Sizikh
(Krasnoyarsk State Medical Academy; Irkutsk State Medical University)

There have been studied the lipid spectra of erythrocytes membranes and lipoproteins of high density (LPHD) in the patients with ischemic heart disease (IHD), with its combination with arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM) of the 2 type (IHD + AH + DM 2). The comparison of indices with a group of healthy people has been conducted. In 21 day period, 3 and 12 months of ciprofibrate taking in the patients lipid spectra of erythrocytes membranes were destabilized with cholesterol increase, decrease of general phospholipids and their disbalance. In LPHD the content of cholesterol was decreased, in treatment with ciprofibrate in 21 day lipid spectra of erythrocytes membranes are formed as in healthy people and reach the most positive changes in 12 months in patients with IHD and AH + DM. In LPHD the content of cholesterol increases. The coordinating rebuilding of lipid metabolism takes place on the level of membranes and LPHD, that creates the conditions for making more active functioning membrane enzymes and increase in reverse transport of cholesterol to liver. Chronic hyperglycemia in patients with IHD + AH + DM of the 2 type aggravates negative changes in erythrocytes membranes and LPHD initially and during the preparation taking. On the background of lipid-correcting therapy with ciprofibrate the dynamic lipid hemostasis, which submits to seasonal adaptative changes, is formed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Активность Na⁺-K⁺-АТФазы и содержание холестерина в мембранах эритроцитов больных коронарным атеросклерозом при различных типах дислипидотеинемий / Т.И.Торховская, Б.Г.Ходжакулиев, Э.М.Халилов // Вопросы мед. химии. – 1983. – № 5. – С.69-73.
2. Аксенов В.А., Тиньков А.Н. Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР-III – научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 2. – С.87-95.
3. Анализ липидного спектра плазмы и основных параметров клеточных мембран эритроцитов у больных с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца / И.В.Медведева, Е.Ф.Дороднева, Т.А.Пугачева, Л.В.Белокрылова и др. // Клинич. медицина. – 2002. – № 5. – С.27-30.
4. Влияние ципрофибрат на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца / И.П.Смирнова, Ю.И.Гринштейн, Т.Т.Коновалова, К.Г.Ноздрачев // Сиб. мед. журнал. – 1998. – № 3. – С.24-27.
5. Теннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции: Пер.с англ.яз. – М.: Мир, 1997. – 614 с.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Рук-во для врачей. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
7. Мальцева Е.Л., Бурлакова Е.Б. Различия в ответе мембран клеток мозга и печени при действии ин витро антиоксиданта и жирной кислоты (по изменению циклаз и вязкости) // Биол. мембраны. – 1986. – № 8. – С.733-738.
8. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Особенности состава липопротеидов высокой плотности при сниженном и повышенном содержании в них холестерина у мышей // Тер.архив. – 2001. – № 9. – С.34-38.
9. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология мембран. – М.: Наука, 1987. – 164 с.
10. Прогностическое значение нарушений состояния тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией (результаты наблюдения за течением заболевания на протяжении года) / С.В.Шалаев, И.А.Межеская, Т.Д.Журавлев и др. // Кардиология. – 1995. – № 1. – С.9-13.
11. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций в крови // Лаб. дело. – 1982. – № 4. – С.26-29.
12. Смирнова И.П. Эколого-физиологическая обусловленность в обмене холестерина и фосфолипидов структурного и метаболического фондов женского организма на Крайнем Севере: Дисс...канд.биол.наук. – Красноярск, 1990.
13. Тимов В.Н., Бренер Е.Д., Задоя А.А. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфа-липопротеидах // Лаб. дело. – 1979. – № 1. – С.36-41.
14. Тимов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – № 1. – С.3-13.
15. Холестериноз / Ю.М.Лопухин, А.И.Арчаков, Ю.А.Владимиров, Э.М.Коган. – М.: Медицина, 1983. – 192 с.
16. Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. – Martin Dunitz Ltd, 1993.
17. Betteridge J. Ципрофибрат – эффективный новый препарат // Клини. фармакология и терапия. – 1996. – № 1. – С.82-85.
18. Cholesterol relieves the inhibitory effect of sphingomyelin on type II secretory phospholipase A2 / K.S.Koumanov, P.J.Quinn, G.Berezat, C.Wolf // Biochem.J. – 1998. – Vol. 336, № 3. – P.625-630.
19. Jackson R.L., Goito A.M. Hypothesis concerning membrane structure cholesterol and atherosclerosis // Atheroscler. Rev. – 1976. – Vol.1. – P.1-22.
20. Stern M. Perspectives in diabetes. Diabetes and cardiovascular disease; the «common soil» hypothesis // Diabetes. – 1995. – 44. – P.369-374.

© ЮРЧЕНКО В.В. –

ТЕХНИКА ВИРСУНГОТОМИИ И ПОКАЗАНИЯ К НЕЙ

В.В. Юрченко

(Городская клиническая больница № 6 им. Н.С.Карповича, гл. врач – А.М.Чихачев; эндоскопическое отделение, зав. – Т.Т.Ширко, г.Красноярск)

Резюме. Исследована эффективность проведения рассечения устья главного панкреатического протока при проведении эндоскопической папиллосфинктертомии. Показана специфичность технологии проведения данного вмешательства, определены показания к нему. Произведена оценка клинической эффективности интервенции, рентгенологической и ультразвуковой диагностики. На основании вышеизложенного сделан вывод о целесообразности проведения рассечения устья вирсунгова протока при проведении папиллосфинктертомии.

Ключевые слова. Главный панкреатический проток, хронический панкреатит, эндоскопическая папиллотомия.

Вопрос необходимости проведения рассечения устья главного панкреатического протока (вирсунготомии) при эндоскопической папиллосфинктертомии (ЭПСТ) на настоящий момент является слабоизученным. Проведенное автором исследование показало, что данный технический момент является фактором риска развития постпапиллотомического панкреатита. Одна-

ко, различные авторы достаточно разноречиво определяют значение рассечения устья главного панкреатического протока в отдаленные сроки после эндоскопической интервенции [2,3,4,5,6]. Тем не менее, данная анатомическая коррекция выходного отдела экскреторной системы поджелудочной железы не может не иметь каких-либо клинических последствий [2,4]. Важность