

УДК 577.112.856.577.125.616.153.915-07.616.13-004.6-02

МЕТОД КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИПИДЕМИИ

Н.В. Канская¹, И.А. Позднякова¹, Н.А. Федорова²

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

E-mail: chav23@mail.ru

METHOD OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF LIPIDEMIA

N.V. Kanskaya¹, I.A. Pozdniakova¹, N.A. Fedorova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Впервые в клинической практике диагностика разных стадий липидемии проводится с учетом уровня липидов и липопротеинов крови, соотношения апопротеинов В и (а), а также оценки концентрации белков острой фазы воспаления С-реактивного протеина (СРП), альбумина и отношения альбумина к СРП. Такой диагностический подход позволяет выявить ранние стадии липидемии на фоне прогрессирования воспалительного процесса, а также назначать своевременную патогенетически обусловленную терапию статинами и прогнозировать течение липидемии.

Ключевые слова: клиничко-лабораторная диагностика, липидемия, статины.

For the first time in clinical practice, diagnosis of different stages of lipidemia was reinforced by taking into account the levels of lipids and lipoproteins in the blood, calculating the apolipoprotein B/lipoprotein (a) ratios, and evaluating the

levels of acute phase reactant, CRP, albumin, and albumin/CRP ratios. The proposed diagnostic approach provided a way for early detection of lipidemia, for timely pathogenetic administration of statin therapy, and for prediction of clinical progression of lipidemia in patients with progression of inflammatory process.

Key words: clinical and laboratory diagnosis, lipidemia, statins.

Введение

К инновационным процессам в клинической лабораторной диагностике относится оригинальный анализ этиопатогенеза ранних стадий липидемии атерогенного генеза, установленный на основании изучения общепринятых диагностических исследований с разработкой нового алгоритма диагностики липидемии и постановкой диагноза ранних стадий заболевания. Не менее важно прогнозирование течения липидемии и оценка эффективности лечения ишемической болезни сердца (ИБС). В клинике необходимо своевременное назначение гиполлипидемических препаратов для коррекции липидемии атерогенного генеза и рекомендации для их повторного назначения. Актуально получение объективно доказанной возможности коррекции липидемии на ранних стадиях ИБС. Также важна оперативность постановки диагноза при ИБС для своевременного лечения липидемии и доступность полученных результатов для проведения дифференциальной диагностики и дальнейшего клинического анализа течения ИБС или прогнозирования исхода патологического процесса.

Цель исследования: анализ нового оригинального алгоритма диагностики липидемии при ИБС с количественным определением уровня липидов, липопротеинов и их соотношения одновременно с исследованием белков острой фазы воспаления. Задачами исследования было обоснование коррекции липидемии статинами на ранних этапах этой патологии, выявление прогрессирования атеросклеротического процесса при липидемии, а также оценка эффективности лечения ИБС в липидной клинике.

Решение этих задач актуально, т.к. известно, что чем выше в крови пациента концентрация липопротеинов (а) и С-реактивного протеина, тем больше риск тромбоза на фоне липидемии атерогенного генеза. При этом высок риск перехода стенокардии напряжения ФК III–IV в нестабильную форму заболевания [1–3].

Материал и методы

Исследовалась сыворотка крови 42 больных ИБС мужского пола в возрасте 45 ± 5 лет с давностью заболевания 1–5 лет. В группе сравнения обследовалось 20 пациентов того же пола в возрасте 39 ± 8 лет с диагнозом вегетосудистая дистония. Все биохимические исследования выполнялись с использованием автоанализатора Konelab 20 (рег. удостоверение МЗ РФ № 2004/520) с использованием реагентов к нему, а именно определяли: холестерол (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицерол (ТАГ), активность маркерных ферментов миокарда, белок, глюкозу крови. Липиды крови и глюкозу определяли ферментативным методом с оценкой образования хромофора фотометрическим методом (код наборов 981812, 981655, 981304), общий белок крови оценивали микробиуретовым методом (код

набора 981826). Изменение светопоглощения пропорционально концентрации белка. Калибровочная кривая строилась, исходя из значений калибраторов с применением сплайсингового сглаживания. Активность ферментов оценивалась по концентрации субстрата или продуктов реакции (код набора 981363). Альбумин и С-реактивный протеин (СРП) определяли наборами реагентов к Konelab. Анализируемая база данных сформирована в программе Microsoft Excel 2003. Статистическая обработка проводилась в среде пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows. Определялись среднестатистические данные и ошибка ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Ранее для более точной характеристики липидемии было определено отношение аполипопротеина В к липопротеину (а) как наиболее атерогенной фракции липопротеинов. Оригинальность такого подхода была одобрена при утверждении новой медицинской технологии в МЗ РФ (ФС № 2011/184 от 12.07.2011) для определения липопротеинов крови при липидемии. В настоящем исследовании впервые предложено оценивать ранние стадии липидемии с учетом уровня альбумина, СРП и их отношения одновременно с анализом маркерных ферментов миокарда. В число обследуемых не включались лица преклонного возраста (старше 60 лет), пациенты с нестабильной стенокардией, с заболеваниями крови, эндокринной и бронхо-легочной систем, с выраженными клиническими признаками сахарного диабета (СД) и стойкой артериальной гипертензией, нуждающиеся в постоянной медикаментозной коррекции. Всем пациентам после первоначального обследования проводилась гипохолестеринемическая диетотерапия, которая была рассчитана на 24 дня. Гипохолестеринемическая диета основывалась на ограничении энергетической ценности пищи за счет снижения содержания животных жиров, а именно, холестерина. Особое внимание уделялось включению в диету морепродуктов, содержащих полиеновые (полиненасыщенные омега-3, омега-6). Их гипохолестеринемическое действие обусловлено влиянием на проницаемость клеточных мембран, транспорт липидов, участие в качестве биокатализаторов в ряде жизненных процессов в клетке, а также связано с ролью прекурсоров – биологически активных соединений (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и т.д.). Кроме того, гипохолестеринемический эффект полиеновых жирных кислот связан со стабилизацией молекулы холестерина путем образования его эфиров.

В период диетотерапии при липидемии и заболеваниях сердца учитывались рекомендации ВОЗ [12–14] и назначался диетический стол № 10 с ограничением поваренной соли до 6–8 г, а также свободной жидкости до 1,1 л. Исключался крепкий чай, кофе, какао и наваристые бульоны. Рекомендовались щелочные продукты, такие как молоко и творог и другие молочные продукты, богатые

холином, метионином, продукты, богатые клетчаткой (овощи, овсяная каша); продукты, богатые витаминами, а также другие продукты, богатые липотропными веществами. Энергетическая ценность – 2350–2600 ккал. Диетотерапия проводилась дифференцированно с индивидуальным подходом. Использовались варианты гипохолестеринемической диеты с учетом типов нарушений жирового обмена. При II^a типе (гипер-бета-липопротеинемия) назначался вариант А, в котором было ограничено количество жиров животного происхождения и продуктов, богатых холестерином, при одновременном незначительном ограничении углеводов. Этот вариант содержал 100–120 г белков, 60–70 г жиров, 300–375 г углеводов, энергетическая ценность составляла 8960–10928 кДж (2140–2610 ккал).

При IV типе (гипер-пре-бета-липопротеинемия) назначался вариант Б. В нем значительно ограничивалось количество углеводов в основном за счет легкоусвояемых, в частности сахара. Этот вариант диеты содержал 95–115 г белков, 80–100 г жиров, 240–260 г углеводов. Энергетическая ценность – 8625–10048 кДж (2060–2400 ккал).

При II^b и III типах (смешанные) использовался вариант В. В нем ограничивались жиры и углеводы по принципам, приведенным в первых двух вариантах. Вариант В назначался с содержанием 90–120 г белков, 65–80 г жиров, 240–260 г углеводов. Его энергетическая ценность составляла 7976–9378 кДж (1905–2240 ккал). Для выявления ранних стадий липидемии на фоне диетотерапии при ИБС расчетным путем определялось отношение апо-липопротеина В к липопротеину (а) и альбумина к С-реактивному протеину (с абстрагированием от единиц измерения этих показателей, т.к. они разнятся в 1000 раз). При анализе показателей наиболее диагностически значимым критерием прогнозирования атеросклеротического процесса было исследование липопротеина (а) и С-реактивного протеина (СРП) [8, 10, 11, 17].

Информативность биохимических методов исследования, а именно СРП, оценивалась по общепринятым критериям: чувствительность, специфичность. Точность определялась по следующим формулам:

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%,$$

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%,$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ЛП} + \text{ИО}) \times 100\%,$$

где ИП – истинно положительное решение (когда показатели уровня СРП превышали 5 мг/л); ЛО – ложноотрицательное решение (в случаях расхождения клинической картины и показателей СРП, превышавших 3 мг/л); ЛП – ложноположительное решение (когда отмечались показатели уровня СРП в пределах 3 мг/л, т.е. гипердиагностика предполагаемых патологических изменений); ИО – истинно отрицательное решение (в случаях полного отсутствия предполагаемых патологических изменений по показателям уровня СРП менее 3 мг/л и отсутствие липидемии).

Обсуждение

Обследовались больные стенокардией напряжения ФК II–IV. Диагноз устанавливался на основании клинических,

инструментальных и биохимических данных с учетом анамнеза, исключающего перенесенный ранее инфаркт миокарда. Группу 1 составляли 20 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II–IV ФК, у которых проведено общепринятое исследование липидов с использованием стандартизованных методов и коммерческих наборов реагентов к анализатору Konelab (рег. удостоверение ФС № 2006/2923). Липидемия выявлялась общепринятым способом с учетом уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТАГ и расчета коэффициента атерогенности. Группу 2 составили 22 пациента с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения I–IV ФК, у которых исследовали ХС, ХС ЛПВП, ИА, альбумины, СРП, отношение альбумина/СРП крови.

В группе 1 не выявлены случаи липидемии с наличием гипо-α-холестеролемии. В половине случаев при стенокардии определено наличие клинических признаков липидемии, а именно ксантоматоза, относящихся к положительному результату. В 47% случаев уровень холестерина и индекс атерогенности были в пределах верхней границы нормы. При этом отрицательные результаты составили 16%, ложноотрицательные – 6%, ложноположительные – 5%. В группе 2 в 7% случаев отмечены признаки липидемии с наличием гиперхолестеролемии (ГХС) и гипо-α-холестеролемии с высоким уровнем С-реактивного протеина. В 89% случаев при стенокардии выявлялось наличие клинических признаков липидемии со снижением отношения альбуминов к СРП, относящихся к положительному результату. При этом отрицательные результаты составили 1,0%, ложноотрицательные результаты не выявлены, ложноположительные – 1,0%. Сравнение показателей уровня липидов крови у больных ИБС представлено в таблице 1.

Представленные данные свидетельствуют о равноценном формировании групп с липидемией. В обеих группах установлено достоверное наличие липидемии с высоким содержанием общего ХС, индекса и коэффициента атерогенности. В результате проведенных исследований у пациентов обеих групп выявлялись II^a, II^b и IV типы дислипопротеинемии по классификации Фредриксона. Однако при использовании диагностического способа в группе 1 дополнительно исследовали только коэффициент атерогенности, поэтому не представлялось возможным статистически значимо выявить наличие ранней стадии или прогрессирование липидемии с хронизацией процесса. Пациентов группы 2 обследовали дополнительно по новому оригинальному методу, разделяя на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у них ксантоматоза, основного клинического симптома липидемии.

У пациентов подгруппы 1 по результатам клинического и биохимического исследования выявлены ранние стадии липидемии без ксантоматоза с изменениями отношения: альбумины/С-реактивный протеин в интервале 6–9, а индекс атерогенности – в диапазоне 3,7–6,0.

У пациентов подгруппы 2 по результатам клинического и биохимического исследования установлена прогрессирующая липидемия с хронизацией процесса, о чем свидетельствовало наличие выраженного ксантоматоза с изменением отношения: альбумин/С-реактивный про-

Таблица 1

Сравнение показателей уровня липидов крови ($M \pm m$) в группах больных, обследованных общепринятым способом (группа 1) и по предлагаемому методу с последующим учетом уровня белков острой фазы воспаления (группа 2)

Показатели спектра липидов крови	Группа 1, (n=10)	Группа 2, (n=42)
Общий ХС, ммоль/л	6,5±0,5	6,6±0,7
ТАГ, ммоль/л	2,1±0,2	2,2±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3±0,4	4,5±0,5
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,1±0,12	1,0±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,11	1,1±0,1
Индекс атерогенности (ХС общ. – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП	4,9±0,4	5,0±0,5
Коэффициент атерогенности ХС ЛПНП / ХС ЛПВП	3,9±0,5	4,1±0,3

Таблица 2

Сравнение биохимических показателей крови ($M \pm m$) в группе больных ИБС без ксантоматоза (подгруппа 1) и с наличием ксантоматоза (подгруппа 2)

Показатели спектра липидов крови	Подгруппа 1, (n=20)	Подгруппа 2, (n=22)
Общий ХС, ммоль/л	6,2±0,5	7,0±0,8
ТАГ, ммоль/л	2,5±0,3	2,8±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ±0,35	5,0±0,4
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,07	0,9±0,05
Индекс атерогенности (ХС общ. – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП	4,6±0,4	*6,1±0,5
Коэффициент атерогенности ХС ЛПНП / ХС ЛПВП	4,0±0,33	*5,2±0,4
Альбумины, г/л	45±5,0	41±4,1
СРП, мг/л	6,2±0,9	12±1,1
Отношение: альбумины / СРП	7,5±0,7	*3,4±0,3

Примечание: 1) * – указаны значимые различия биохимических показателей, исследованных по предлагаемому методу; 2) отношение альбуминов/СРП определялось без учета единиц измерения показателей, так как единицы измерения различаются в 1000 раз.

теин в интервале 1,0–5,0, а индекс атерогенности – в диапазоне 6,1–12.

Следовательно, в клинической практике оправдано исследование отношения альбумина к СРП для ранней достоверности липидемии, которая проводится одновременно с анализом липидов крови. Кроме того, метод, примененный при обследовании пациентов группы 2, а именно подгруппы 1 и 2, явился наиболее чувствительным.

Таким образом, новый анализ липидемии с определением в крови ХС, ХС ЛПВП, ИА, альбуминов, СРП и отношения альбумины/СРП при липидемии оказался наиболее точным и информативным, поскольку данная методика, кроме исследования липидов и индекса атерогенности, позволяет выявить уровень маркерных белков острой фазы воспаления.

Наиболее диагностически значимым показателем является оценка индекса атерогенности одновременно с соотношением маркерных белков острой фазы воспаления, что, по нашим результатам, важно для постановки диагноза липидемии при ИБС, выявления ранних и хронических стадий заболевания, а также прогноза течения атеросклероза при лечении больных в липидной клинике.

Полученные результаты при использовании нового метода позволяют диагностировать липидемию на ранних и прогрессирующих стадиях заболевания с последующей хронизацией процесса, что повышает точность и специфичность метода. Данные критерии, по интерпретации результатов, уточняют наличие разных стадий липидемии атерогенного генеза и способствуют эффектив-

ности анализа. Новый метод определения в крови комплекса показателей: ХС, ХС ЛПВП, ИА, альбуминов, СРП и отношения альбумины/СРП при липидемии обеспечивает повышение точности диагностики, может служить основой для уменьшения сроков лечения заболевания, улучшения качества жизни пациентов, увеличения продолжительности жизни, значительного снижения стоимости профилактики обострений заболевания, а в ряде случаев сводится к здоровому образу жизни, не требующему медикаментозной коррекции.

Новый метод может служить основой для формирования групп повышенного риска развития липидемии при ИБС и разработки дифференцированных программ профилактики липидемии у конкретного пациента при проведении популяционных исследований. При этом преимущество предлагаемого метода является низкая трудоемкость и затратность. Метод не требует использования дополнительных дорогостоящих реактивов и оборудования. Исключаются методические ошибки в анализе, что делает предлагаемый метод диагностики липидемии экономически целесообразным.

Указанный выше метод диагностики липидемии представляет интерес для врачей клинической лабораторной диагностики, кардиологов, терапевтов и специалистов фундаментальных основ клинической медицины.

Литература

1. Ойтноткина О.Ш. Дислипидемия – основной патогенетический фактор атеросклероза // Медицинский вестник.

- 2009. – № 1617. – С. 485–486.
2. Канская Н.В., Пичугин В.Ф., Чернов А.С. и др. Способ оценки эффективности лечения ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] : пат. 2396567 Рос. Федерация. – Заявл. 02.02.2009; опубли. 10.08.2010. – URL: <http://bd.patent.su/2396000-2396999/pat/servlet/servleta461.html> (дата обращения 09.01.2013).
3. Канская Н.В., Позднякова И.А., Шевелёв В.М. и др. Способ определения липопротеинов крови при липидемии : ФС № 2011/184 от 12.07.2011. – Томск, 2011.
4. Клименко Е.Д., Володина А.В., Кобозева Л.П. и др. Регенерационная клеточная терапия патогенетических нарушений при дислипидемии и на ранних стадиях атеросклероза // Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций / под ред. В.И. Шумакова, Н.А. Онищенко. – М. : Лавр, 2009. – С. 153–167.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеины и атеросклероз. – СПб. : Питер-пресс, 1995. – С. 98–102.
6. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие. – М. : Гэотар-Медиа, 2010. – 976 с.
7. Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С. и др. Саногенетические механизмы действия трансплантации целых клеток и их ядерной фракции на модели экспериментальной дислипидемии // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 23–29.
8. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – № 5. – С. 10–15.
9. Шацкая Н.Н. Биохимические исследования в оценке состояния сердечно-сосудистой системы // Методы исследований в профпатологии. – М., 1988. – С. 95–97.
10. Титов В.Н. и др. Фенотипирование гиперлипидемий на основе электрофореза липопротеинов в геле агарозы // Лабораторное дело. – 1980. – № 5. – С. 287–290.
11. Творогова М.Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика липидтранспортной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 10. – С. 21–32.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
13. Nilsson J.N., Hansson G.K., Sban P.K. Immunomodulation of atherosclerosis. Implications for vaccine development // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 18–28.
14. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М. : Гэотар-Мед., 2001. – 255 с.
16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб. : Воен.-мед. Акад., 2002. – 266 с.
17. Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / пер. с англ. – М. : Лабора, 2007. – 560 с.

Поступила 23.04.2012

Сведения об авторах

Канская Наталья Викторовна, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Позднякова Ирина Анатольевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Федорова Нина Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.