

ОБЩИЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

ФОМЧЕНКО Г.Н., ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Резюме. На основании изучения холестеринового профиля крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеринемией: здоровые лица, женщины со сроком беременности 6-12 недель (1 триместр) и 8 небеременные женщины из группы здоровых лиц; больные с верифицированным диагнозом: инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), рак желудка 2-3 стадии.

Было установлено, что холестериновый профиль крови лиц с гипохолестеринемией соответствует трём кластерам со следующими характеристиками: первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л; второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л; третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л.

Методом ROC-анализа установлено, что независимо от причины развития гипохолестеринемии, у всех пациентов наблюдается превышение уровня в крови ТГ, ЭХС и повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению с такими же показателями здоровых лиц с гипохолестеринемией. При токсическом повреждении печени, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, обнаружено снижение порогового уровня в крови ХС-ЛПНП.

При раке желудка, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, отмечается снижение порогового уровня липидов в апо-

В-содержащих липопротеинах. Установлены особенности функционирования системы эстерификации холестерина в условиях гипохолестеринемии.

Ключевые слова: гипохолестеринемия, транспорт холестерина, кластерный анализ, гос-анализ.

Abstract. We have studied blood lipids profile characteristics in the following groups with hypocholesterolemia: healthy people; patients who had myocardial infarction; patients with medicinal hepatitis; patients with stomach cancer of the 2nd-3rd stages; women with pregnancy term of 6-12 weeks (I trimester) and nonpregnant women from the group of healthy persons. It was determined that cholesterol profile of blood in persons with hypocholesterolemia corresponds to three clusters with the following characteristics: the first cluster: CHS – $3,33 \pm 0,19$ mmol/l, HDL-C – $1,32 \pm 0,19$ mmol/l, LDL-C – $1,63 \pm 0,21$ mmol/l, triglycerides - $0,92 \pm 0,25$ mmol/l; the second cluster: CHS – $3,21 \pm 0,28$ mmol/l, HDL-C – $1,06 \pm 0,25$ mmol/l, LDL-C – $1,36 \pm 0,18$ mmol/l, triglycerides – $1,70 \pm 0,40$ mmol/l; the third cluster: CHS – $3,43 \pm 0,12$ mmol/l, HDL-C – $0,70 \pm 0,21$ mmol/l, LDL-C – $2,28 \pm 0,20$ mmol/l, triglycerides – $1,14 \pm 0,39$ mmol/l.

By means of ROC-analysis method it was found, that irrespective of the cause of hypocholesterolemia development in all patients the excessive level of triglycerides, ECHS in blood and the increased content of protein in the basic classes of lipoprotein in comparison with the same characteristics of healthy persons with hypocholesterolemia were observed.

In toxic damage of the liver, unlike hypocholesterolemia caused by other reasons, decrease of threshold level LDL-C in of blood was revealed. In stomach cancer, unlike hypocholesterolemia caused by other reasons, decrease of threshold level of lipids in apo-B-containing lipoproteins was noted. Features of cholesterol esterification system functioning under conditions of hypocholesterolemia were determined.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь,
210023, г. Витебск, пр.Фрунзе, 27, УО «Витебский
государственный медицинский университет»
кафедра биохимии. – Телепнева Е.Ю.

Вторичные дислипидемии (ДЛП) являются частым метаболическим синдромом при многих заболеваниях (работы школ Е.И.Чазова, Г.И.Сидоренко, А.Н.Климова, В.Н.Гурина и многих других) [1, 2]. При вторичных ДЛП нет строго специфичных для определенной нозологии нарушений липидного спектра крови. Степень выраженности ДЛП определяется тяжестью патологического процесса и, с другой стороны, диапазоном метаболической адаптации организма человека. ДЛП не всегда следует расценивать как патологический признак, так как в начале заболевания изменения липидного состава крови часто носят адаптивный характер.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена при первичных и вторичных ДЛП необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. В специальных липидных центрах проводятся диагностические тесты с определением липидов, липопротеинов (ЛП), апопротеинов в крови; в случае необходимости анализируется ферментативная активность – лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), липопротеинлипаза (ЛПЛ), печеночная триглицеридлипаза (п-ТГЛ), эфиры холестерина переносящий белок (ЭХПБ) и др.

Обследование родственников обеспечивает генетическую диагностику и выявление членов семьи, нуждающихся в лечении. Однако в условиях популяционных и клинических наблюдений осуществлять это практически трудно. Поэтому необходимо определить как с помощью рутинных методов, доступных для любой лаборатории, можно определить степень нарушений липидтранспортной системы и наметить пути профилактики и лечения соответствующих изменений.

При оценке состояния здоровья, верификации различных патологических состояний сравниваются конкретные результаты лабораторных исследований индивидуума с «нормальными», отражающими, как правило, широкий диапазон значений, наблюдаемых в той или иной популяции здоровых людей. Эти значения никак не отражают биологическую, индивидуальную вариабельность, отклонение от которой нередко является самым ранним признаком заболевания (А.А.Генкин, В.Л.Эмануэль, 1999). Более того, при интерпретации изменений того или иного биохимического показателя традиционные критерии сужают диагностические возможности лабораторного анализа.

При дислипидемиях различного генеза концентрация общего холестерина, холестерина основных классов липопротеинов в крови может быть повышена, нормальна или снижена (Г.Р.Томпсон, 1989). Другими словами, при той или иной клинической ситуации концентрация данных биохимических показателей может принимать любые значения, поэтому их будет трудно использовать для формирования дифференциально-диагностического критерия. В связи с этим требуется оценка уже не отдельных показателей, а интегральных, позволяющих оценить процесс. Таким интегральным показателем при исследовании дислипидемий является транспорт холестерина в составе основных классов липопротеинов крови (Н.Ю.Коневалова, 1993) [3].

Лабораторные показатели, характеризующие транспорт холестерина, являются одной из основных составляющих диагностической информации как по объему объективных данных, так и по значимости в распознавании дислипидемий, мониторинге и оценке эффективности лечебных мероприятий. Стремительное развитие средств вычислительной техники дает принципиально новые возможности и перспективы в получении информации, формировании и обработке баз данных. Это позволяет

увеличить эффективность использования ресурсов лаборатории за счет исключения необоснованных назначений и дублирования исследований.

Математический анализ дает возможность рассмотреть варианты нарушений транспорта холестерина у лиц, перенесших инфаркт миокарда, больных токсическим повреждением печени, раком желудка, беременных и небеременных женщин. Наличие таких классификационных типов позволяет выявить тенденции развития дислипидемии у каждого конкретного человека, что в итоге даст возможность рационально определить объем лабораторных исследований для диагностики и назначить адекватную терапию.

Методы

Был изучен холестериновый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеринемией: здоровые лица, женщины со сроком беременности 6-12 недель (1 триместр) и небеременные женщины из группы здоровых лиц; больные с верифицированным диагнозом: инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением амиазина), рак желудка 2-3 стадии. Во всех группах было по 12 человек.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов, холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, белково-липидный спектр основных классов липопротеинов (белки, липиды липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП+ЛПОНП) с помощью спектрофотометра фирмы «Солар» (Минск) с использованием стандартных диагностических наборов фирмы «Анализ плюс» (Республика Беларусь).

Активность ЛХАТ определяли по методу M. Dobiasova [4].

Содержание свободного холестерина (СХС) в сыворотке определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Уровень эфиров холестерина (ЭХС) в сыворотке рассчитывали как разность ОХС и СХС.

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле, рекомендованной акад. А.Н.Климовым: $ИА = (ХС_{общ} - ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП$. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0. Были использованы следующие методы: кластерный анализ, ROC-анализ [5].

Результаты и обсуждение

Для разделения полученных результатов обследования лиц с гипохолестеринемией на оптимальное количество классов (групп) был применен кластерный анализ с использованием итеративного метода К-средних. Данный метод позволяет получить реальное количество групп, чтобы они были настолько различны, насколько это возможно.

Кластерный анализ проводили по показателям холестеринowego профиля крови, которые включали показатели содержания ХС в крови и основных классах липопротеинов.

В результате анализа было выделено 3 кластера со следующими характеристиками (рис. 1).

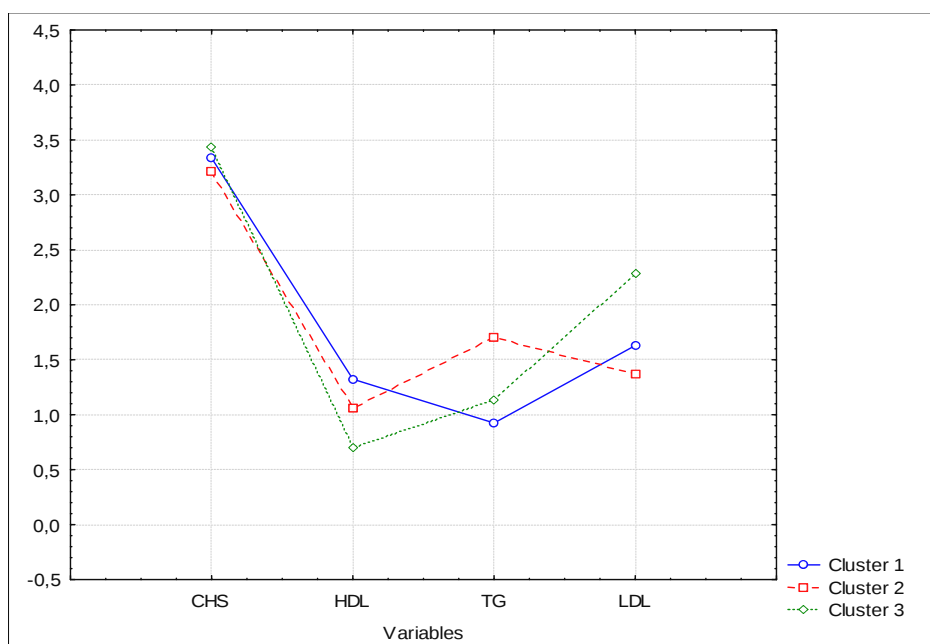


Рис. 1 Характеристика кластеров холестеринowego профиля крови пациентов с гипохолестеринемией

Первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л. В этот кластер вошли показатели 24% обследованных лиц с гипохолестеринемией, из них 50% составляли показатели холестеринавого профиля крови больных инфарктом миокарда, 42% – больных раком желудка и 8% – здоровых лиц.

Второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л. Данный кластер объединил показатели 22% обследованных лиц и состоял из 37% показателей холестеринавого профиля крови здоровых лиц, 36% – больных раком желудка, 27% – больных гепатитом.

Третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л. Это был самый многочисленный кластер, в него вошли показатели 54% обследованных лиц с гипохолестеринемией. Ядро кластера составляли показатели здоровых лиц с гипохолестеринемией – 52%, 26% – показатели беременных в первом триместре, по 11% – показатели больных гепатитом и раком желудка.

Такие изменения могут быть связаны с тем, что все липопротеины в условиях гипохолестеринемии в своём ядре переносят преимущественно ТГ и ЭХС.С целью выявления предикторов развития заболеваний по всем исследуемым показателям был проведён ROC-анализ и вычислены граничные значения показателей с учётом максимальной специфичности и чувствительности, и найден оптимальный порог (граничное условие).

Анализ полученных пороговых значений исследованных биохимических показателей выявил, что независимо от причины развития гипохолестеринемии у всех пациентов отмечалось повышения уровня в крови триацилглицеринов, эфиров холестерина, а также повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (табл. 1).

Результаты ROC-анализа

Биохимические показатели	Показатели ROC-анализа	Группы больных			
		Инфаркт миокарда	Токсическое повреждение печени (гепатит)	Рак желудка	I триместр беременности
ОХС	Оптимальный порог	$\geq 3,24$	$\geq 3,22$	$\geq 3,05$	$\geq 3,24$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	91,6	100,0
	Специфичность, %	41,7	36,4	25	42,9
ХС-ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 0,65$	$\geq 1,54$	$\leq 1,1$	$\geq 1,38$
	Чувствительность, %	100,0	33,4	75,0	85,7
	Специфичность, %	100,0	91,7	75,0	57,1
ТГ	Оптимальный порог	$\geq 1,2$	$\geq 1,35$	$\geq 0,9$	$\geq 1,12$
	Чувствительность, %	66,7	66,7	81,8	100,0
	Специфичность, %	66,7	83,3	58,3	85,7
ХС-ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,05$	$\leq 1,67$	$\geq 1,59$	$\geq 1,56$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	83,3	41,7	58,3	85,7
ИА	Оптимальный порог	$\geq 4,38$	$\geq 1,55$	$\geq 2,13$	$\geq 1,4$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	100,0	50,0	75,0	57,1
Белки ЛПВП	Оптимальный порог	$\geq 1,5$	$\geq 3,6$	$\geq 1,51$	$\geq 2,82$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	91,7	100,0
	Специфичность, %	57,14	100,0	57,14	71,42
Липиды ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 1,09$	$\geq 2,72$	$\leq 0,87$	$\geq 1,48$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	58,3	100,0
	Специфичность, %	28,6	100,0	85,7	100,0
Белки/липиды ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 0,66$	$\geq 0,63$	$\leq 0,56$	$\leq 0,55$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	42,8	57,1	57,1	57,1
Белки ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,61$	$\geq 1,3$	$\geq 1,98$	$\geq 2,6$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	50,0	100,0
	Специфичность, %	100,0	42,8	85,7	100,0
Липиды ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,7$	$\geq 1,68$	$\leq 2,53$	$\geq 2,96$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	100,0	100,0
	Специфичность, %	71,4	71,4	28,6	100,0
Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 0,92$	$\geq 1,19$	$\geq 1,28$	$\geq 1,12$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	25,0	85,7
	Специфичность, %	50,0	100,0	100,0	100,0
СХС	Оптимальный порог	$\geq 1,21$	$\leq 0,91$	$\leq 1,04$	$\leq 0,76$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	50,0	100,0
	Специфичность, %	50,0	100,0	100,0	100,0
ЭХС	Оптимальный порог	$\geq 2,10$	$\geq 2,32$	$\geq 2,12$	$\geq 2,55$
	Чувствительность, %	83,3	100,0	62,5	100,0
	Специфичность, %	100,0	100,0	100,0	100,0
ЛХАТ, %	Оптимальный порог	≤ 5	$\leq 5,33$	$\leq 6,03$	$\geq 8,01$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	71,4	100,0
	Специфичность, %	66,7	66,7	50,0	100,0
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	Оптимальный порог	$\leq 66,5$	$\leq 48,4$	$\geq 87,1$	$\leq 64,3$
	Чувствительность, %	83,3	100,0	42,8	100,0
	Специфичность, %	100,0	100,0	100,0	100,0

Снижение оптимального порога уровня ХС-ЛПВП по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией было выявлено у пациентов с инфарктом миокарда, раком желудка, в то время как у больных с токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре отмечалось повышение этого показателя. Такие изменения согласуются с результатами, полученными при исследовании состава ЛПВП – у больных раком желудка, инфарктом миокарда отмечалось снижение содержания липидов, у пациентов с токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре – повышение.

У пациентов с токсическим повреждением печени отмечалось снижение порогового значения уровня ХС-ЛПНП в отличие от других пациентов с гипохолестеринемией, где оно повышалось.

Пороговое значение содержания липидов в апо-В-содержащих липопротеинах превышало таковое у здоровых лиц с гипохолестеринемией у больных инфарктом миокарда, токсическим повреждением печени и у беременных, что согласуется с обнаруженным превышением в крови порогового уровня ТГ, ЭХС, за исключением больных раком желудка, где липидный компонент в ЛПОНП + ЛПНП снижался.

Имелись особенности в показателях системы эстерификации ХС у обследованных больных: при ИМ пороговое значение содержания СХС в крови превышало показатели здоровых лиц, у остальных пациентов отмечалось снижение данного показателя. Фракционная активность ЛХАТ была ниже, чем у здоровых лиц у больных с токсическим повреждением печени, раком желудка и ИМ, в то время как у беременных в первом триместре пороговое значение было выше. Молярная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре, в отличие от больных раком желудка, где отмечалось повышение порогового уровня по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией.

Заключение

1. Холестериновый профиль крови лиц с гипохолестеринемией соответствует трём кластерам со следующими характеристиками: первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л; второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л; третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л.

2. Методом ROC-анализа установлено, что независимо от причины развития гипохолестеринемии, у всех пациентов наблюдается превышение уровня в крови ТГ, ЭХС и повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению с такими же показателями здоровых лиц с гипохолестеринемией.

3. При токсическом повреждении печени, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, обнаружено снижение порогового уровня в крови ХС-ЛПНП. При раке желудка, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, отмечается снижение порогового уровня липидов в апо-В-содержащих липопротеинах.

4. Имелись особенности функционирования системы эстерификации холестерина в условиях гипохолестеринемии: у больных инфарктом миокарда отмечалось превышение порогового значения уровня СХС в крови (у остальных пациентов - снижение), фракционная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, раком желудка, токсическим повреждением печени, а у беременных в первом триместре – повышена, молярная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре, но при раке желудка – повышена.

Литература

1. Чазова Л.В., Калинина А.М., Павлова Л.И. / Тер. арх. – 1989. – № 8. – С. 87-92.
2. Климов, А.Н. К спорам о холестерине / А.Н. Климов // Кардиология. – 1992. – Т.32, № 2. – С. 5–8.
3. Коневалова, Н.Ю. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестеринodefците (лабораторная диагностика) / Н.Ю. Коневалова // Справка РОНМИ, МЗ Беларуси. – 1993. – С. 1-6.
4. Dobiasova, M. Lecithin: cholesterol acyltransferase and regulation of endogenous cholesterol transport advances in lipid research / M. Dobiasova // Vol. 20, 107-194. Eds. R. Paoletti and D. Kritschinsky, Academic Press, New York - 1983.
5. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М: "Гэотар Медицина", 2000. – С. 58-70.