

© СМЕРНОВА И.П., КОНОВАЛОВА Т.Т., МАНЧУК В.Т. –

## ПРОСПЕКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ЛИПИДНЫХ СПЕКТРОВ ПЛАЗМЫ И ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ПРОЦЕССЕ ГОДИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦИПРОФИБРАТОМ

*И.П.Смирнова, Т.Т.Коновалова, В.Т.Манчук*

(Красноярская Краевая клиническая больница, 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.б.н., проф. В.В.Фефелова)

**Резюме.** С целью изучения влияния ципрофибрата на липидный обмен проведен мониторинг липидных спектров плазмы и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), в сочетании с артериальной гипертонией (ИБС+АГ) и с 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 препарата. Липидный статус у больных до лечения характеризовался гиперлипидемией (ГЛП), гипертриглицеридемией (ГТГ), гиперхолестеринемией (ГХС), снижением процессов эстерификации холестерина в плазме и дестабилизацией липидной структуры ЛПВП. Через 21 день приема ципрофибрата формируется уровень ауторегуляции липидов в направлении здоровых лиц, остается таковым через 3 и 12 месяцев. Отдельные показатели выходят на уровень здорового человека. Оптимизация липидной структуры ЛПВП создает условия для повышения обратного транспорта холестерина в печень.

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

Проблема коронарного атеросклероза остается актуальной в XXI веке в связи с неуклонным ростом заболеваемости, инвалидизации, фатальных осложнений у наиболее трудоспособного населения промышленно развитых стран, в том числе в России [9,13,15,17,18]. Атеросклероз – мультифакторное заболевание [4,5,15,17,20,21,22]. Однако всеобщее признание получила теория патогенеза атеросклероза, связанная с нарушением липидного обмена и развитием дислипидотеинемии (ДЛП) [5,15,22]. Ведущим патогенетическим звеном атеросклероза признаются плазменные липопротеиды (ЛП), которые являются транспортной формой липидов в сосудистом русле. Многочисленные исследования показали, что воздействуя на нарушенный липидный обмен, можно уменьшить проявления ИБС и отсрочить ее осложнения у больных с различными типами ДЛП [9,13,19,21,22]. Разработка молекулярно-клеточных основ липопротеидной теории атеросклероза открыла новую эпоху в лечении ДЛП и привело к созданию нового поколения гиполипидемических препаратов [1,6,7,9,19], среди которых основными являются два класса: статины (ингибиторы 3-ГМГ-КоА-редуктазы) и фибраты (производные фиброевой кислоты). Статины, обладая мощным гиполипидемическим действием привлекли к себе всеобщее внимание [7]. Однако в клинической практике чаще встречаются комбинированные гиперлипидемии с выраженной гипертриглицеридемией (ГТГ), при которых средством выбора являются фибраты [6,13,19]. В настоящее время используют фибраты третьего поколения, к нему относится ципрофибрат (липанор). Под его влиянием у больных с гиперлипидемиями (ГЛП) происходит существенное снижение концентраций триглицеридов (ТАГ), общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и увеличивается ХС ЛПВП. Так же отмечено, что ципрофиб-

рат оказывает влияние и на углеводный обмен, повышая толерантность к глюкозе [19]. Проводимое лечение характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности [6,13,19]. Результаты воздействия препарата на показатели ОХС, ТАГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности являются оценкой по изменению количественных статистических предикторов атеросклероза. Однако эти показатели выработаны при эпидемиологических исследованиях, характеризуют склонность к развитию атеросклероза и не могут быть механически перенесены в клинику для индивидуального прогноза заболевания [10]. Индивидуальные предикторы атеросклероза связаны не с количественными, а с качественными сдвигами в системе ЛП [10]. В этой связи, мы предполагаем, что для понимания молекулярных механизмов коррекции функциональных свойств ЛП-частиц необходимо исследование количественных и качественных характеристик липидных спектров плазменных ЛП.

Целью настоящего исследования явился мониторинг липидных спектров плазмы и выделенных из нее ЛПВП у больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2, находящихся на годичном лечении ципрофибратом наряду с антиангинальной терапией.

### Материалы и методы

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

Основанием для постановки диагноза ИБС, АГ, СД типа 2 служили критерии ВОЗ. Диагноз смешанной гиперлипидемии устанавливали при уровне ХсЛПНП 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 нормы);
- 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 выполняли общепринятые методы клинического исследования. У всех было получено согласие на участие в данном исследовании. Ципрофибрат назначался в дозе 100 мг в сутки однократно утром после еды 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 гипертензии — 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 забор венозной крови осуществлялся утром натощак после 12 часового голодания. Кровь стабилизировалась ЭДТА (1мг/мл). Для изучения показателей липидного обмена использовали цельную плазму и получали ЛПВП путем гепарин-марганцевого осаждения апо-В-содержащих ЛП [14]. Определение общих липидов плазмы (ОЛ) проводили с помощью стандартных наборов «ЛА-ХЕМА» (Чехия) на спектрофотометре СФ-26. Методом тонкослойной хроматографии получали спектры нейтральных липидов плазмы и ЛПВП [11]. Фракционировали: общие фосфолипиды (ОФЛ), свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триацилглицерины (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХС). Хроматограммы денситометрировали в отраженном свете на «Chromoscan-200». Расчет относительного содержания каждой фракции липидов определяли из суммы площадей пиков на денситограммах (%); концентрации ЭХС вычисляли из уровня ОЛ плазмы (сг/л). Показатели стартовых фракций ОФЛ плазмы и ЛПВП на протяжении исследования достоверно не различались между группами больных и здоровых, поэтому в таблицах не учитывались.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного пакета статистических программ. О достоверности различий судили по критерию Т Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

Проведено сравнение показателей липидных спектров плазмы и ЛПВП у больных ИБС (I группа), ИБС+АГ (II) и ИБС+АГ+СД 2 (III) и здоровых лиц (табл.1).

Исходно в плазме у всех групп больных содержание ОЛ значительно превышало их уровень в группе здоровых ( $p<0,001$ ), причем, превышение составило соответственно на 53,9; 67,9; 88,4 (%). В группе больных с ИБС+АГ увеличилось содержание ОЛ на 9,1% в сравнении с больными ИБС. В группе больных ИБС+АГ+СД2 по сравнению с больными ИБС+АГ превышение показателей составило 12,2%. Наиболее высокие значения ОЛ регистрировались у больных с ИБС+АГ+СД2, в отдельных случаях более 10 г/л.

Гиперлипидемия (ГЛП) сочеталась с изменением спектров нейтральных липидов в плазме. Во всех группах больных возрастало процентное содержание ТАГ ( $p<0,001$ ) и снижалось — ЭХС ( $p<0,001$ ), причем, у больных ИБС+АГ+СД2 уровень ТАГ был наиболее высоким по сравнению с группой здоровых и достоверно увеличен по сравнению с больными ИБС+АГ ( $p<0,05$ ). Наиболее низкие показатели процентного содержания ЭХС регистрировались у больных с ИБС+АГ+СД2; их содержание снижалось на 8% по сравнению с больными ИБС+АГ. У больных ИБС и ИБС+АГ показатели ТАГ и ЭХС достоверно не различались. У больных ИБС+АГ+СД2 снижение показателей ЭХС сочеталось со снижением фракции СХ ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой здоровых и больными ИБС и ИБС+АГ ( $p<0,001$ ). Показатели СЖК у больных ИБС+АГ+СД2 на 43,2% превышали таковые у больных ИБС и ИБС+АГ и на 31,2% - в группе здоровых. Отношением СЖК/ТАГ характеризовали особенности липидного обмена в системе «липогенез- липолиз». Величина данного показателя характеризует направленность процессов либо в сторону активации липогенеза, либо — липолиза. Поскольку СЖК в плазме высвобождаются при гидролизе ТАГ жировой ткани, а ТАГ плазмы — жир, синтезированный печенью, но в печени и жировой ткани процессы обмена идут однонаправленно, поэтому правомочно использование данного соотношения [8]. Значительное снижение показателя СЖК/ТАГ регистрировалось у всех больных ( $p<0,001$ ) за счет высокого содержания ТАГ, что свидетельствует о выраженном липогенезе. У всех больных в плазме увеличены концентрации ЭХС, при этом наиболее высокие у больных ИБС

Таблица 1

Показатели липидных спектров плазмы крови и ЛПВП у больных ИБС, ИБС+АГ и СД2+АГ+ИБС и здоровых лиц ( $M\pm m, \%$ )

|        | Липидный спектр (%) | Показатели в группах здоровых и больных до лечения ципрофибратом |                |                |                   |
|--------|---------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
|        |                     | Здоровые (n=40)                                                  | ИБС (n=16)     | ИБС+АГ (n=26)  | ИБС+АГ+СД2 (n=13) |
| ПЛАЗМА | ОЛ (г/л)            | 4,3±0,07                                                         | 6,62±0,28***   | 7,22±0,33***   | 8,1±0,38***       |
|        | СХ                  | 17,5±0,40                                                        | 17,3±0,54      | 16,80±0,49     | 13,18±0,69***     |
|        | СЖК                 | 4,8±0,20                                                         | 4,4±0,40       | 4,40±0,38      | 6,26±0,85*        |
|        | ТАГ                 | 17,8±0,34                                                        | 27,5±1,07***   | 27,2±1,37***   | 33,61±2,10***     |
|        | ЭХС                 | 50,8±0,68                                                        | 43,0±1,22***   | 42,6±1,01***   | 39,18±1,57***     |
|        | ЭХС(сг/л)           | 215,4±5,48                                                       | 279,5±10,73*** | 304,5±12,27*** | 312,6±14,01***    |
|        | СЖК/ТАГ(отн.ед)     | 0,272±0,001                                                      | 0,160±0,01***  | 0,170±0,02***  | 0,191±0,025**     |
|        | СХ/ЭХС(отн.ед)      | 0,344±0,01                                                       | 0,410±0,02***  | 0,400±0,01***  | 0,339±0,017       |
| ЛПВП   | СХ                  | 17,8±0,51                                                        | 18,1±0,86      | 16,8±0,46      | 18,31±0,54        |
|        | ТАГ                 | 11,0±0,21                                                        | 18,5±1,6***    | 23,3±1,58***   | 25,80±1,92***     |
|        | ЭХС                 | 59,4±0,77                                                        | 51,9±1,6***    | 48,7±1,3***    | 44,19±1,43***     |
|        | ТАГ/ЭХС(отн.ед)     | 0,19±0,009                                                       | 0,380±0,05***  | 0,52±0,06***   | 0,608±0,065***    |

Примечание: Достоверность различий с группой здоровых: \* —  $p<0,02$ , \*\* —  $p<0,01$ , \*\*\* —  $p<0,001$ .

+АГ+СД2. Поскольку ОХС плазмы представлен значительно большей долей эстерифицированного холестерина (ЭХС) по сравнению с его свободной фракцией (СХ), то по возрастанию концентрации ЭХС можно судить о гиперхолестеринемии (ГХС). У всех больных выявлена ГХС, но наиболее была выражена у больных ИБС+АГ+СД2. Определяют высокий липидный фон крови ГЛП, ГТГ, ГХС, выраженный липогенез.

Известно, что основная масса ЭХС плазмы образуется на ЛПВП в реакции трансэстерификации, катализируемой ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацил-трансферазой), причем, скорость зависит от количества СХ, апо-А1, ЭХС и фосфатидилхолина [3]. По отношению фракций СХ/ЭХС можно косвенно оценивать активность образования ЭХС в плазме. У больных ИБС и ИБС+АГ повышение значений данного показателя ( $p<0,01$  и  $p<0,001$ , соответственно) свидетельствует о снижении активности процессов эстерификации ХС в плазме. У больных ИБС+АГ+СД2 значения СХ/ЭХС достоверно не отличались от таковых в группе здоровых за счет низкого процентного содержания СХ ( $p<0,001$ ), которое также снижено по сравнению с группой больных ИБС+АГ ( $p<0,01$ ). Снижение процентного содержания СХ у больных ИБС+АГ+СД2 при формальном равен-

гидрофобное ядро, состоящее из ТАГ и ЭХС, и поверхностный гидрофильный монослой, образованный молекулами СХ, фосфолипидами 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]. Класс ЛПВП гетерогенен и представлен подклассами ЛПВП2 и ЛПВП3 [16], причем изменения липидных составляющих в подклассах обнаруживают одинаковую направленность [3,12]. Исходя из этого, по показателям липидного спектра ЛПВП можно судить о липидной структуре данных частиц. Дисбаланс фракционного состава фосфолипидов поверхностного монослоя ЛПВП – частиц у больных ИБС выявлены нами ранее [2], при котором нарушалась субстратная специфичность апобелков и энзима ЛХАТ для осуществления эстерификации ХС.

Установлено, что у всех больных показатели СХ ЛПВП не отличались от таковых у здоровых лиц. Наряду с этим во всех группах достоверно снижено процентное содержание ЭХС ( $p<0,001$ ). Наиболее низкие значения ЭХС регистрировались у больных ИБС+АГ+СД2. Показатели ЭХС у больных ИБС и ИБС+АГ

Таблица 2

Показатели липидных спектров плазмы крови у больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД 2 в процессе лечения ципрофибратом ( $M\pm m, \%$ )

|                       | Липидный спектр плазмы (%) | Показатели в группах больных на лечении ципрофибратом, через |               |               |                |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
|                       |                            | Исходно                                                      | 21 день       | 3 месяца      | 12 месяцев     |
| ИБС<br>(n=16)         | ОЛ (г/л)                   | 6,62±0,28                                                    | 4,6±0,21***   | 4,6±0,22      | 4,4±0,11***    |
|                       | СХ                         | 17,3±0,54                                                    | 16,9±0,52     | 16,2±0,76     | 16,8±0,55      |
|                       | СЖК                        | 4,4±0,40                                                     | 4,0±0,26      | 3,5±0,32      | 4,4±0,43       |
|                       | ТАГ                        | 27,5±1,07                                                    | 21,0±1,34**   | 22,4±1,29     | 21,6±1,24**    |
|                       | ЭХС                        | 43,0±1,22                                                    | 49,8±1,53**   | 50,1±1,17     | 50,0±0,81***   |
|                       | ЭХС(сг/л)                  | 279,5±10,73                                                  | 228,4±10,52** | 230,8±12,11   | 218,3±6,11***  |
|                       | СЖК/ТАГ (отн.ед)           | 0,16±0,01                                                    | 0,20±0,021    | 0,20±0,014    | 0,220±0,03     |
|                       | СХ/ЭХС(отн.ед)             | 0,41±0,02                                                    | 0,35±0,021    | 0,30±0,020    | 0,340±0,011**  |
| ИБС+АГ<br>(n=26)      | ОЛ (г/л)                   | 7,22±0,33                                                    | 5,1±0,22***   | 4,9±0,12      | 4,4±0,13***    |
|                       | СХ                         | 16,80±0,49                                                   | 16,8±0,48     | 16,6±0,55     | 15,6±0,48      |
|                       | СЖК                        | 4,40±0,38                                                    | 4,4±0,28      | 4,3±0,30      | 5,0±0,40       |
|                       | ТАГ                        | 27,2±1,37                                                    | 23,4±0,92*    | 22,3±1,11     | 23,3±0,79*     |
|                       | ЭХС                        | 42,6±1,01                                                    | 47,4±0,79***  | 48,7±1,07     | 48,9±0,80***   |
|                       | ЭХС(сг/л)                  | 304,5±12,27                                                  | 240,9±8,71*** | 235,8±7,51    | 212,4±5,48***  |
|                       | СЖК/ТАГ(отн.ед)            | 0,17±0,02                                                    | 0,220±0,016   | 0,210±0,017   | 0,210±0,016    |
|                       | СХ/ЭХС (отн.ед)            | 0,4±0,01                                                     | 0,360±0,012*  | 0,350±0,017   | 0,320±0,013*** |
| ИБС+АГ+СД 2<br>(n=13) | ОЛ (г/л)                   | 8,10±0,38                                                    | 5,84±0,25***  | 5,27±0,21     | 4,98±0,19***   |
|                       | СХ                         | 13,18±0,69                                                   | 16,35±0,72**  | 15,72±0,49    | 15,3±0,65**    |
|                       | СЖК                        | 6,26±0,85                                                    | 4,83±0,58     | 5,34±0,49     | 5,80±0,42      |
|                       | ТАГ                        | 33,61±2,10                                                   | 25,48±1,45**  | 24,12±1,50    | 27,9±1,03*     |
|                       | ЭХС                        | 39,18±1,57                                                   | 45,31±1,65**  | 46,31±1,50    | 44,8±1,35**    |
|                       | ЭХС(сг/л)                  | 312,6±14,01                                                  | 263,5±13,25*  | 241,2±5,90*** | 224,3±4,52***  |
|                       | СЖК/ТАГ(отн.ед)            | 0,191±0,025                                                  | 0,193±0,023   | 0,223±0,026   | 0,208±0,030    |
|                       | СХ/ЭХС(отн.ед)             | 0,339±0,017                                                  | 0,367±0,022   | 0,344±0,014   | 0,346±0,018    |

Примечание: Достоверность различий с группой до лечения: \* -  $p<0,05$ , \*' -  $p<0,02$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$ .

стве показателей СХ/ЭХС с группой здоровых можно расценивать как дефицит свободной фракции ХС в плазме в структуре атерогенных ЛП. Об этом возможно судить и по состоянию липидных спектров ЛПВП.

Несмотря на различия физико-химических свойств, ЛП плазмы построены по единому принципу: имеют

достоверно не отличались. Уровень ТАГ ЛПВП у всех групп больных значительно превышал таковой группы здоровых ( $p<0,001$ ), причем, превышение составляло 68,2; 118,2; 134,5(%) соответственно. Наиболее высокое содержание ТАГ и наиболее низкое процентное содержание – ЭХС определялось у больных с ИБС+АГ+СД2,



как и в плазме крови. Также ТАГ в процентном отношении был выше у больных ИБС в сочетании с АГ по сравнению с больными ИБС ( $p<0,05$ ), но в плазме крови данные показатели достоверно не различались. Дисбаланс липидных спектров в содержании ТАГ, ЭХС и ТАГ/ЭХС определяет дестабилизацию ядра частиц ЛПВП у больных всех групп, которая наиболее выражена у больных ИБС +АГ+СД2. Общий ХС ЛПВП складывается из СХ и ЭХС. Выявленная нами гипоальфахолестеринемия у больных обусловлена снижением содержания ЭХС и может свидетельствовать о снижении обратного транспорта ХС в печень.

Через 21 день приема ципрофибрат в липидных спектрах плазмы у больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД2 произошли следующие изменения (табл.2). Значительно снизились показатели ОЛ ( $p<0,001$ ), причем у больных ИБС значения приблизились к таковым у здоровых лиц. У больных ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 оставались повышенными ( $p<0,01$  и  $p<0,001$ ). Процентное содержание СХ у больных ИБС и ИБС+АГ не изменилось, а у больных ИБС+АГ+СД2 повысилось ( $p<0,01$ ) и сравнялось со значениями больных ИБС и ИБС+АГ. Показатели СЖК у больных ИБС и ИБС+АГ не изменялись, однако у больных с ИБС+АГ+СД2 снизились на 23% и достоверно не отличались от таковых у больных ИБС и ИБС+АГ. Общим явлением для всех групп больных оказалось достоверное снижение показателей ТАГ. При этом у больных ИБС и ИБС+АГ значения СЖК/ТАГ повысились соответственно на 25,0 и 29,4%, т.е. несколько активизировался липолиз. У больных ИБС+АГ+СД2, несмотря на снижение показателей ТАГ, значения СЖК/ТАГ практически не изменя-

лись значения СХ/ЭХС (на 14,7% и  $p<0,02$ ). У больных ИБС+АГ+СД2 показатель СХ/ЭХС, напротив, повысился на 7,9% за счет увеличения процентного содержания ХС, и, таким образом, показатели сблизилась в группах больных. Анализ показал, что у больных ИБС и ИБС+АГ активизируются процессы эстерификации холестерина в плазме. Также регистрируется достоверное снижение концентраций ЭХС у всех групп больных ( $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Наряду с изменениями в липидных спектрах плазмы через 21 день приема ципрофибрат произошли изменения в липидных спектрах ЛПВП однонаправленно у всех групп больных (табл.3). Так, отмечалось достоверное снижение содержания ТАГ ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,02$ ), повышение – ЭХС ( $p<0,02$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,02$ ) и уменьшение значения ТАГ/ЭХС ( $p<0,001$ ). В целом, через 21 день лечения в липидных спектрах плазмы и ЛПВП происходят значительные позитивные изменения в направлении к показателям группы здоровых лиц.

В последующие 3 месяца в липидных спектрах плазмы и ЛПВП больных отмечается стабилизация достигнутых позитивных изменений.

Через 12 месяцев лечения ципрофибратом уровень ОЛ у больных ИБС и ИБС+АГ практически сравнялся с таковым группы здоровых. Гиперлипидемия ликвидировалась за счет значительного снижения содержания ТАГ и концентраций ЭХС, причем, показатели ЭХС достоверно не отличались от значений здоровых лиц, но ТАГ на фоне значительного их снижения оставались повышенными ( $p<0,02$ ;  $p<0,001$ ). Также активизировался липолиз на 37,5 и 23,5% и произошла активизация процессов эстерификации холестерина в плаз-

**Таблица 3**  
**Показатели липидных спектров ЛПВП у больных ИБС, ИБС+АГ, ИБС+АГ+СД 2 в процессе**  
**лечения ципрофибратом ( $M\pm m, \%$ )**

|                     | Липидный спектр ЛПВП (%) | Показатели в группах больных на лечении ципрофибратом, через |                      |                  |                      |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|
|                     |                          | Исходно                                                      | 21 день              | 3 месяца         | 12 месяцев           |
| ИБС<br>(n=16)       | СХ                       | 18,1 $\pm$ 0,86                                              | 17,5 $\pm$ 0,64      | 17,4 $\pm$ 0,83  | 14,3 $\pm$ 0,77**    |
|                     | ТАГ                      | 18,5 $\pm$ 1,6                                               | 13,6 $\pm$ 0,91*     | 13,3 $\pm$ 1,30  | 13,5 $\pm$ 0,74*     |
|                     | ЭХС                      | 51,9 $\pm$ 1,6                                               | 57,5 $\pm$ 2,03**    | 58,7 $\pm$ 1,36  | 61,2 $\pm$ 1,06***   |
|                     | ТАГ/ЭХС(отн.ед)          | 0,38 $\pm$ 0,05                                              | 0,25 $\pm$ 0,026***  | 0,23 $\pm$ 0,026 | 0,22 $\pm$ 0,014***  |
| ИБС+АГ<br>(n=26)    | СХ                       | 16,8 $\pm$ 0,46                                              | 16,4 $\pm$ 0,52      | 16,9 $\pm$ 0,50  | 15,1 $\pm$ 0,37      |
|                     | ТАГ                      | 23,3 $\pm$ 1,58                                              | 14,5 $\pm$ 0,84***   | 14,8 $\pm$ 1,08  | 13,9 $\pm$ 0,68***   |
|                     | ЭХС                      | 48,7 $\pm$ 1,3                                               | 57,9 $\pm$ 1,01***   | 56,3 $\pm$ 0,91  | 60,3 $\pm$ 0,73***   |
|                     | ТАГ/ЭХС(отн.ед)          | 0,52 $\pm$ 0,06                                              | 0,26 $\pm$ 0,019***  | 0,27 $\pm$ 0,03  | 0,23 $\pm$ 0,014***  |
| ИБС+АГ+СД<br>(n=13) | СХ                       | 18,31 $\pm$ 0,54                                             | 18,44 $\pm$ 0,51     | 18,52 $\pm$ 0,78 | 16,96 $\pm$ 0,57     |
|                     | ТАГ                      | 25,80 $\pm$ 1,92                                             | 18,37 $\pm$ 1,75**   | 15,25 $\pm$ 1,14 | 15,84 $\pm$ 1,02***  |
|                     | ЭХС                      | 44,19 $\pm$ 1,43                                             | 50,84 $\pm$ 1,77**   | 52,91 $\pm$ 1,37 | 55,1 $\pm$ 1,26***   |
|                     | ТАГ/ЭХС(отн.ед)          | 0,608 $\pm$ 0,065                                            | 0,378 $\pm$ 0,046*** | 0,296 $\pm$ 0,03 | 0,295 $\pm$ 0,027*** |

*Примечание:* Достоверность различий с группой до лечения: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,02$ , \*\*\* -  $p<0,01$ , \*\*\*\* -  $p<0,001$ .

лись за счет снижения процентного содержания СЖК. Однако на фоне уменьшения уровня ОЛ пониженное содержание ТАГ свидетельствует о менее выраженном липогенезе по сравнению с исходными значениями. Так же общим явлением для всех групп больных оказалось достоверное повышение процентного содержания ЭХС в липидных спектрах, соответственно  $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,01$ . Вместе с этим у больных ИБС и ИБС+АГ снизи-

ме ( $p<0,01$ ;  $p<0,001$ ). Относительное содержание ЭХС в липидных спектрах и концентрации ЭХС в плазме достоверно не отличались от таковых группы здоровых. В группе больных ИБС+АГ+СД2 уровень ОЛ при значительном снижении на протяжении 12 месяцев лечения не вышел на таковой группы здоровых ( $p<0,01$ ). Увеличение ЭХС и приближение концентраций ЭХС в ходе годовичного лечения к уровню здоровых лиц свиде-

тельствует о ликвидации гиперхолестеринемии. Вместе с этим можно предположить, что нормализуется кругооборот полиненасыщенных жирных кислот и ликвидируется их дефицит в клетках, что соответствует новым концепциям атеросклероза [15].

Также оставалось повышенным содержание ТАГ как по сравнению с группой здоровых ( $p < 0,001$ ), так и с группой больных ИБС+АГ ( $p < 0,01$ ), но в сравнении с исходными данными произошло достоверное снижение ( $p < 0,05$ ). Активизация липолиза незначительная (9%), но достоверно неотличима от групп больных ИБС и ИБС+АГ. Аналогично содержанию ТАГ, показатели ЭХС в липидном спектре плазмы не вышли на уровень здорового человека, но концентрации их в плазме не имели достоверных различий. В данной группе больных после 12 месяцев лечения показатели относительного содержания ЭХС оставались наиболее низкими с достоверным отличием от показателей группы больных ИБС+АГ ( $p < 0,02$ ) при практическом равенстве показателей СХ.

В липидных спектрах ЛПВП через 12 месяцев лечения у всех групп больных регистрировались показатели ЭХС наиболее близкие к здоровым лицам, причем у больных ИБС и ИБС+АГ значимо не различались. У больных с ИБС+АГ+СД2 оставались достоверно сниженными ( $p < 0,02$ ) по сравнению с группой здоровых, а также по сравнению с больными ИБС+АГ ( $p < 0,01$ ). Известно, что под влиянием ципрофибрата в крови усиливается образование новых ЛПВП-частиц [19]. Собственные результаты исследования показывают, что оптимизация липидной структуры частиц ЛПВП происходит с увеличением доли эстерифицированной фракции ЭХС, такие ЛПВП-частицы обладают повышенной ХС-эстерифицирующей и ХС-акцепторной функциями. В противном случае, если бы рост ОХС происходил за счет фракции СХ, то ЛПВП становились более атерогенными [4].

Значения ТАГ во всех группах больных при значительном их снижении от исходных значений ( $p < 0,001$ ) оставались достоверно увеличенными по сравнению с

группой здоровых ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Повышенный уровень ТАГ определял сохраняющийся дисбаланс липидных фракций ТАГ/ЭХС ядра ЛПВП-частиц у больных с ИБС+АГ ( $p < 0,01$ ) и – ИБС+АГ+СД2 ( $p < 0,001$ ). Ликвидация ГТГ в липидных спектрах плазмы и ЛПВП способствует стабилизации процессов атеросклероза, поскольку известно, что при высоком исходном уровне ТАГ синтезируются большие ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), которые в последующем преобразуются в «малые» частицы ЛПНП, усиливающие прогрессирование атеросклероза [1]. В то же время после годичного лечения ципрофибратом остается повышенным уровень ТАГ плазмы и ЛПВП в группах больных по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении транспорта в кровотоке насыщенных жирных кислот [15].

Таким образом, у больных ИБС, ИБС+АГ и ИБС+АГ+СД2 со смешанной гиперлипидемией, выявлены глубокие патологические изменения в липидных спектрах плазмы и ЛПВП, по которым установили: выраженный липогенез, снижение активности процессов эстерификации холестерина в плазме, снижение обратного транспорта холестерина в печень за счет дестабилизации липидной структуры частиц ЛПВП. Лечение ципрофибратом обеспечивает оптимизацию в ключевых звеньях метаболизма липидов. Формируется новый ауторегуляторный уровень липидов, близкий к здоровым лицам со снижением активности липосинтетических процессов, оптимизацией липидной структуры ЛПВП, что создает условия для активизации процессов эстерификации холестерина с повышением обратного транспорта холестерина в печень. Новый уровень ауторегуляции липидов в направлении процессов здорового человека позволяет сохранять границы гомеостаза липидов в плазме, близкие к нижней границе нормы на фоне лечения ципрофибратом. Полученные результаты позволяют рекомендовать длительный прием препарата у больных ИБС, особенно в сочетании последней с артериальной гипертонией и сахарным диабетом типа 2.

## THE MONITORING OF LIPIDS SPECTRA OF THE PLASMA AND HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (IHD), IHD WITH ARTERIAL HYPERTONIA (AH) AND IHD, AH WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABET IN 12 MONTHS OF THE CIPROFIBRATE TREATMENT

I.P. Smirnova, T.T. Kononova, V.T. Manchuk

(Regional Clinic Hospital, Krasnoyarsk; Research Institute of Northern Problems, SB RAMS)

To study the influence of ciprofibrate on lipid metabolism the monitoring of lipid spectra of the plasma and high density lipoproteins (HDL) in patients with ischemic heart disease (IHD), IHD with arterial hypertension and IHD, AH with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM) was carried out. We compared the indices with the group of normal people in 21 days, 3 and 12 months of the preparation intake. The lipid status in the patients with IHD, IHD+AH, IHD+AH+NIDDM before the treatment was: hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, decrease of the processes of esterification of cholesterol in the plasma, destabilization of the lipid structure of the nucleus and the superficial layer of HDL. In 21 days of the treatment the autoregulatory level of lipids that is close to that of normal people is formed. In 3 and 12 months it remains the same. Some parameters of lipid spectra become to correspond to normal people standard. Optimization of the lipid structure of HDL creates conditions for the increase of the reverse cholesterol transport into the liver.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики // Клинич. фармакология и терапия. – 1999. – № 8. – С.34-38.
2. Влияние ципрофибрата 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.
3. Герасимова Е.Н., Перова Н.В. Саморегуляция функци-

- онального состояния липопротеидов высокой плотности и нарушение ее при гипоальфахолестеринемии // Вопросы мед. химии. – 1985. – Вып.1. – С.32-40.
4. Камышников В.С. Значение исследования фракционного состава холестерина липопротеидов высокой плотности дисальфалипо-протеинемий для выявления атерогенных нарушений // Клини. лаб. диагностика. – 1994. – № 3. – С.19-21.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. – Л.: Мед., 1984. – 168 с.

6. Липанор при лечении атерогенных гиперлипидемий у пациентов высокого риска осложнений атеросклероза: профиль безопасности и переносимости / А.В.Сусеков, Е.В.Суркова, М.Г.Творогова, Г.Г.Арабидзе и др. // Росс. кард. журнал. — 1996. — № 6. — С.22-27.
7. Моисеев С. Статины-эталон антигиперлипидемической терапии // Врач. — 2003. — № 3. — С.37-38.
8. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. — М., Мир, 1977. — С.252-262.
9. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы // Тер. архив. — 2004. — № 6. — С.22-24.
10. Репин В.С., Смирнов В.Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. — М., 1989. — 70 с. — (Медицина и здравоохранение. Обзорн. информ./ союзмединформ).
11. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций в крови // Лаборат. дело. — 1982. — № 4. — С.26-29.
12. Рууте Э.К., Герасимова Е.Н., Горшкова И.Н., Перова Н.В. Исследование подклассов липопротеидов высокой плотности методом спиновых меток // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. — М.: Мед., 1983. — С.103-113.
13. Сусеков А.В. Гиперлипидемия — современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // Рус.мед. журн. — 2003. — № 5. — С.267-270.
14. Титов 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.
15. Титов В.Н. Функциональные свойства семейства рецепторов ЛПНП. Нарушение рецепторного поглощения клетками насыщенных жирных кислот // Клин. лаб. диагностика. — 2004. — № 2. — С.9-14.
16. Anderson D.W., Nicols A.V., Pan S.S. et al. High density lipoprotein distribution: Resolution of three major components in a normal population Sample // Atherosclerosis. — 1978. — Vol. 29. — P.161-179.
17. Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. — Stuttgart: Schattmauer. — Verlag, 1982. — 34 p.
18. Austin Melissa A. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease the epidemiologic evidence beyond // Amer. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 2. — P.249-259.
19. Betteridge J. Ципрофибрат — эффективный новый препарат // Клин. фармакология и терапия. — 1996. — № 1. — С.82-85.
20. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science. — 1986. — Vol. 232. — P.34-47.
21. Jossens J.V. Mechanism of hypercholesterolemia and atherosclerosis // Acta Cardiol. — 1988. — Suppl, № 29. — P.63-83.
22. Haynes William G. Triglyceride- risk lipoproteins and vascular function // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23, № 2. — P.153-155.

© ЮРЧЕНКО В.В. —

## ТАКТИКА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

В.В. Юрченко

(Городская клиническая больница №6 им. Н.С.Карповича, гл. врач — А.М. Чихачев, г. Красноярск)

**Резюме.** Рассмотрены основные технически сложные ситуации при проведении эндопротезирования желчных протоков. Исследована эффективность тактических приемов при проведении данной эндоскопической интервенции. Проанализированы различные конструктивные особенности эндопротезов в отношении возможности и простоты их проведения и стабильности их положения. Рекомендован режим динамического наблюдения уровня билирубина в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова.** Эндоскопическое эндопротезирование желчных протоков, механическая желтуха, холедохолитиаз.

Тактика эндоскопического эндопротезирования желчных протоков, не смотря на достаточно длительную историю [1,5,6] на настоящий момент не имеет установившихся тактических и технических правил и стандартов [2,3,4,6,8], обеспечивающих наибольший эффект при максимальном комфорте для пациентов и минимальном уровне осложнений.

Отсутствие четко сформулированных топографо-анатомических противопоказаний к эндопротезированию, т.е. макроморфологических процессов в области гепатодуоденальной связки, создающих объективные, непреодолимые препятствия или для проведения эндопротеза, или для его эффективного функционирования, приводит к множеству безуспешных попыток установки эндопротеза, что имеет отнюдь не второстепенное значение при выраженной гипербилирубинемии, когда допустимые сроки проведения внутреннего дренирования ограничены прогрессированием механической желтухи.

Целью данного исследования явилось оценка тактики эндопротезирования желчных протоков в зависимости от морфологических и клинических проявлений патологии гепатобилиарной области.

### Материалы и методы

Для проведения эндопротезирования использовали дуоденоскоп фирмы «Олимпас», толкатель и эндопротезы собственной конструкции, изготовленные из полимерных трубок, используемых при наружном дренировании желчных протоков. Перед проведением эндопротезирования желчных протоков выполняли эндоскопическую папиллосфинктеротомию канюляционным и неканюляционным способом с помощью папиллотомов собственной модификации.

### Результаты и обсуждение

Очевидно, на настоящий момент к абсолютным морфологическим противопоказаниям к проведению эндопротезирования желчных протоков целесообразно отнести полный, непреодолимый при бужировании блок гепатикохоледоха [5], а также распространенное метастатическое поражение печени, не позволяющее эндоскопически дренировать каждый внутрипеченочный желчный проток. Полным блоком общего желчного и печеночного протоков может являться и злокачественное новообразование, и плотно ущемленный конкремент, не поддающийся насильственной ретроградной дислокации в супрастенотическое расширение гепатикохоледоха. По наблюдениям автора данные кон-