

УДК 577.125:616.12-005.4:616.13-004.6

СОСТОЯНИЕ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Е.Ю. Телепнева, аспирант

Кафедра общей и клинической биохимии

УО «Витебский государственный медицинский университет»

В статье проводится анализ показателей холестерина в сыворотке крови в обследованных группах с гипохолестеринемией: здоровые лица; больные, перенесшие инфаркт миокарда; больные лекарственным гепатитом; больные раком желудка 2-3 стадии; женщины со сроком беременности 6-12 недель (I триместр) и небеременные женщины из группы здоровых лиц. Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, для сравнения изученных показателей применен тест Манна-Уитни.

Показано, что развитие инфаркта миокарда у больных с гипохолестеринемией происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига. Гипохолестеринемия при токсическом повреждении печени сопровождается повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности вследствие замедления их катаболизма. Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности при гипохолестеринемии у больных раком желудка свидетельствует о нарушении обратного транспорта холестерина при данной патологии. Развитие гипохолестеринемии у беременных в I триместре сопровождается повышением уровня липопротеинов, обеспечивающих прямой транспорт холестерина и транспорт триацилглицеролов как источника энергии, и снижением скорости эстерификации холестерина и ограничения обратного транспорта холестерина.

Ключевые слова: холестерин, профиль сыворотки крови, гипохолестеринемия, транспорт холестерина.

In the article analysis of blood lipids profile characteristics is made in the following group: healthy men; patients who had myocardial infarction; patients with medicinal hepatitis; patients with stomach cancer of the 2-3 stages; women with pregnancy term of 6-12 weeks (I trimester) and not pregnant women from the group of healthy persons.

Statistical data processing is made by means of program STATISTICA 6.0, for comparison of the studied indicators the Mann-Witny test is applied.

It is shown that development of a myocardial infarction in patients with hypocholesterolemia is accompanied by a marked atherogenous alteration. Hypocholesterolemia in a toxic liver damage is accompanied with rising of high density lipoprotein cholesterol level owing to retardation of their catabolism. Reduction of high density lipoprotein cholesterol level in hypocholesterolemia in patients with stomach cancer testifies to a disturbance of cholesterol return transport in this pathology. Development of hypocholesterolemia in pregnant women in I trimester is accompanied with level rising of lipoprotein providing direct transport of cholesterol and triglyceride transport an energy source, and by depression of cholesterol esterification rate for restriction of return transport of cholesterol.

Key words: blood lipids profile, hypocholesterolemia, cholesterol transport.

Введение

Многообразие метаболических процессов, в которых участвует холестерин (ХС), обуславливает то обстоятельство, что клиницисты рассматривают значение концентрации холестерина в крови с различных позиций. Так, кардиологи говорят о пользе низкого ХС, имея в виду благоприятный прогноз для развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]; психиатры говорят о том, что при низких уровнях ХС возрастает риск психических расстройств [2], онкологи – что относительная гипохолестеринемия у здоровых лиц связана с повышенной онкологической заболеваемостью и повышенным риском смерти от «неатеросклеротических» заболеваний [15], иммунологи полагают, что гипохолестеринемия один из важных маркёров прогрессирования болезни и связана со специфическими изменениями функции системы иммунитета [3].

Инфаркт миокарда (ИМ) часто поражает лиц трудоспособного возраста, при этом заболевании наблюдаются тяжелые осложнения и высокая летальность [4]. Ранее проведенные исследования выявили особенности в содержании липидов и липопротеинов (ЛП) в крови больных инфарктом миокарда [5]. Закономерно, что при ИМ как в воспалении в первые дни понижается уровень ХС и триацилглицеринов (ТГ) в крови. Гипохолестеринемия характеризует любой воспалительный процесс, и ее предлагают рассматривать как негативный тест острой фазы воспаления. За умеренной гипохолестеринемией, что также характерно для воспалительного процесса, и гипотриглицеридемией следует гипертриглицеридемия,

причиной которой является накопление в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Умеренная гипохолестеринемия при воспалении сопровождается активацией синтеза ХС, на что указывает увеличение в крови предшественников синтеза ХС [6].

Гепатобилиарная система участвует в обмене липидов и белковых компонентов ЛП, их синтезе и катаболизме. Любые патологические процессы, воздействие этиологических факторов – алкоголь, вирус, медикаменты, гепатотоксические факторы и т.п. – ведущих к нарушению функции печени и желчевыводящих путей, сопровождаются изменением липидного обмена. При острых заболеваниях печени, таких как алкогольный и вирусный гепатиты, может наблюдаться значительная гиперхолестеринемия, а при циррозе без холестаза – незначительная, а в некоторых случаях ХС и апо-В уровни могут быть снижены и присутствовать дискоидальные частицы – липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [7, 8, 9].

В соответствии с классификацией холестериноза и холестеринопатий злокачественные образования отнесены к холестериндефицитным состояниям [10]. При наличии опухолевого роста на фоне часто регистрируемой гипохолестеринемии констатированы ускоренный синтез холестерина в опухолевой клетке, отсутствие контроля экзогенным холестеринем его внутриклеточного синтеза, замедление выведения холестерина из клетки, накопление стероида во внутриклеточных мембранах [16, 17, 18, 19].

К состояниям с повышенной потребностью в холестерине также относится беременность. Развитие плода

требует интенсификации основных метаболических путей материнского организма при сохранении собственного оптимального уровня, что является ключевой задачей регуляции обмена веществ [11].

Целью исследования было изучение состояния транспорта холестерина у пациентов с гипохолестеринемией.

Материал и методы исследования

Был изучен холестеринный 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: перенесшие инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), 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 ЛПВП, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)+ЛПОНП) с помощью спектрофотометра фирмы «Солар» (Минск) с использованием стандартных диагностических наборов фирмы «Анализ плюс» (Республика Беларусь).

Активность лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) определяли по методу М. Dobiasova [20].

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: $IA = \frac{XC_{общ} - XC-ЛПВП}{XC-ЛПВП}$. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, для сравнения биохимических показателей был применен тест Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Ранее нами была изучена распространенность дислипидемий на основании Европейской классификации уровня холестерина в крови в обследуемых группах. Было обнаружено, что гипохолестеринемия (уровень ОХС меньше 3,64 ммоль/л) встречалась у 10% здоровых лиц, у 2% больных инфарктом миокарда, у 9% больных токсическим повреждением печени, у 18% больных раком желудка, у 3% небеременных женщин и у 8% женщин в первом триместре беременности [16].

У пациентов, перенесших ИМ с гипохолестеринемией (рисунок 1), достоверно ($p < 0,001$) был снижен уровень ХС-ЛПВП: медиана равна 0,56 ммоль/л, интерквартильный размах (ИР) 0,54-0,60 ммоль/л; у здоровых лиц с гипохолестеринемией – 1,19 ммоль/л, ИР 1,03-1,35 ммоль/л. Уровень ХС-ЛПНП в данной группе был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых лиц: медиана равна 2,29 ммоль/л, ИР 2,11-2,39 ммоль/л; у здоровых с гипохолестеринемией – 1,51 ммоль/л, ИР 1,27-1,95 ммоль/л. В результате перераспределения холестерина у больных, перенесших ИМ с гипохолестеринемией, обнаружено достоверное ($p < 0,001$) увеличение индекса атерогенности: медиана была равна 4,93 у.е., ИР 4,50-5,11 у.е.; у здоровых – 1,73 у.е., ИР 1,43-2,11 у.е.

Содержание белка в ЛПНП + ЛПОНП у пациентов, перенесших ИМ с гипохолестеринемией, было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых лиц с гипохолестеринемией:

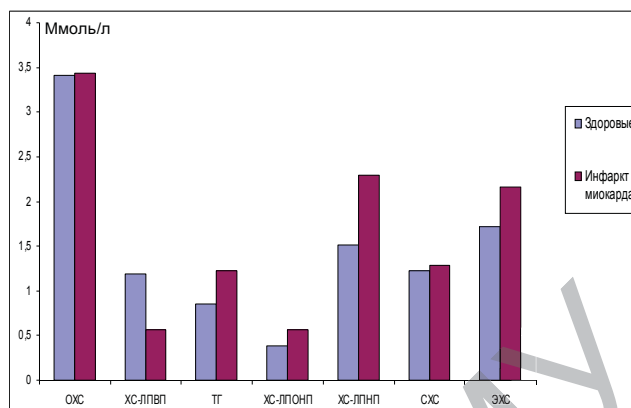


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика изучаемых показателей сыворотки крови здоровых лиц и больных инфарктом миокарда с гипохолестеринемией

немией: медиана равна 2,8 г/л, ИР 2,73-2,86 г/л; у здоровых – 1,63 г/л, ИР 0,89-1,81 г/л.

Кроме того, содержание ЭХС у пациентов, перенесших ИМ с гипохолестеринемией, было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых: медиана была равна 2,16 ммоль/л, ИР 2,10-2,17 ммоль/л; у здоровых лиц с гипохолестеринемией – 1,72 ммоль/л, ИР 1,52-2,02 ммоль/л.

Обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение молярной и фракционной активности ЛХАТ у больных, перенесших ИМ с гипохолестеринемией. Медиана молярной активности была равна 63,4 мкмоль/л/ч, ИР 61,3-66,5 мкмоль/л/ч; у здоровых лиц с гипохолестеринемией – 73,2 мкмоль/л/ч, ИР 66,7-78,3 мкмоль/л/ч. Фракционная активность ЛХАТ у больных, перенесших ИМ с гипохолестеринемией: медиана 4,88 %/ч, ИР 4,79-4,95 %/ч; у здоровых лиц – 5,95 %/ч, ИР 4,94-6,81 %/ч.

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией (рисунок 2) было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) увеличение белка в ЛПВП (медиана 3,65 г/л, ИР 3,60-5,04 г/л), по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (медиана 1,35 г/л, ИР 1,19-3,44 г/л). Содержание липидов в ЛПВП у пациентов этой группы было также достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у здоровых лиц с гипохолестеринемией: медиана равна 2,96 г/л, ИР 2,72-3,38 г/л; у здоровых с гипохолестеринемией – 0,97 г/л, ИР 0,96-1,26 г/л.

Величина соотношения липиды/белок в ЛПНП + ЛПОНП у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых: медиана была равна 1,25, ИР 1,19-1,35; у здоровых – 0,83, ИР 0,62-1,02.

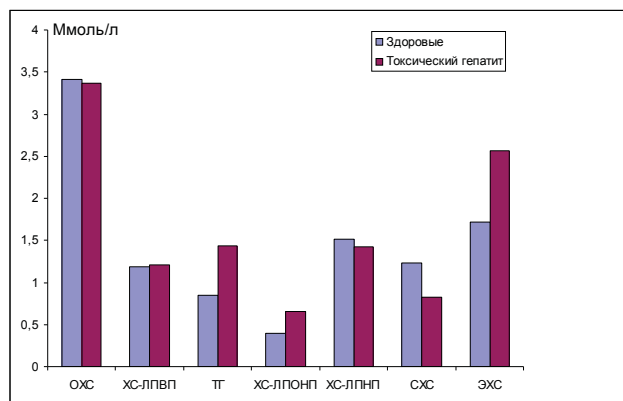


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика изучаемых показателей сыворотки крови здоровых лиц и больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией

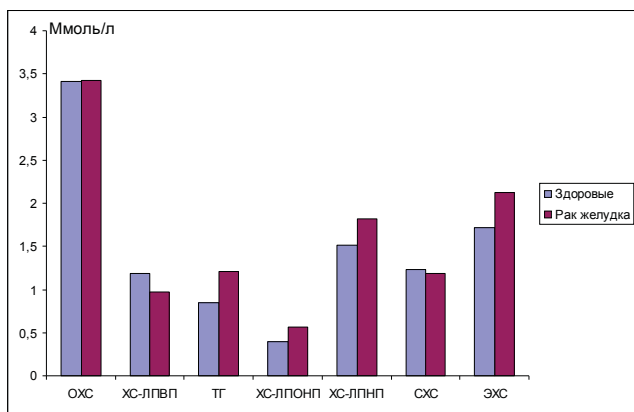


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика изучаемых показателей сыворотки крови здоровых лиц и больных раком желудка с гипохолестеринемией

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией также было обнаружено достоверное ($p < 0,01$) снижение содержания СХС: медиана 0,82 ммоль/л, ИР 0,8-0,91 ммоль/л, по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (медиана 1,23 ммоль/л, ИР 1,15-1,35 ммоль/л).

Обнаружено достоверное ($p < 0,01$) увеличение содержания ЭХС у больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией (медиана 2,57 ммоль/л, ИР 2,53-2,65 ммоль/л), по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (медиана 1,72 ммоль/л, ИР 1,52-2,02 ммоль/л).

У больных токсическим повреждением печени с гипохолестеринемией обнаружено достоверное снижение молярной ($p < 0,01$) и фракционной ($p < 0,05$) активности ЛХАТ. Медиана молярной активности была равна 40,0 мкмоль/л/ч, ИР 38,4-48,3 мкмоль/л/ч; у здоровых лиц с гипохолестеринемией – 73,2 мкмоль/л/ч, ИР 66,7-78,3 мкмоль/л/ч. Фракционная активность ЛХАТ: медиана 4,79 %/ч, ИР 4,79-5,33 %/ч; у здоровых лиц – 5,95 %/ч, ИР 4,94-6,81 %/ч.

У больных раком желудка с гипохолестеринемией (рисунок 3) было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение ХС-ЛПВП (медиана 0,97 ммоль/л, ИР 0,7-1,15 ммоль/л), по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (медиана 1,19 ммоль/л, ИР 1,03-1,35 ммоль/л), что привело к достоверному ($p < 0,01$) увеличению индекса атерогенности: медиана была равна 2,42 у.е., ИР 2,14-3,93 у.е.; у здоровых лиц с гипохолестеринемией – 1,73, ИР 1,43-2,11 у.е.

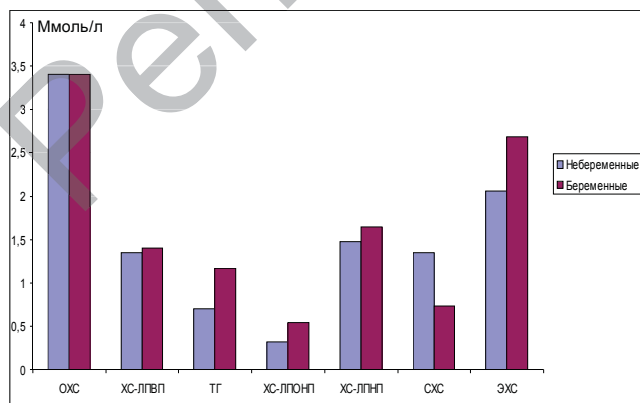


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика изучаемых показателей сыворотки крови небеременных женщин и беременных с гипохолестеринемией

При обследовании беременных женщин с гипохолестеринемией (рисунок 4) обнаружено достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания ТГ: медиана равна 1,17 ммоль/л, ИР 1,16-1,19 ммоль/л; по сравнению с небеременными с гипохолестеринемией: медиана 0,7 ммоль/л, ИР 0,67-0,82 ммоль/л.

Содержание ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП у беременных женщин с гипохолестеринемией было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у небеременных: медиана ХС-ЛПОНП равна 0,54 ммоль/л, ИР 0,53-0,55 ммоль/л; у небеременных с гипохолестеринемией – 0,32 ммоль/л, ИР 0,31-0,38 ммоль/л; медиана ХС-ЛПНП у беременных была равна 1,64 ммоль/л, ИР 1,61-1,66 ммоль/л, у небеременных – 1,47 ммоль/л, ИР 1,30-1,54 ммоль/л).

Содержание липидов в ЛПВП у беременных женщин с гипохолестеринемией было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у небеременных: медиана равна 1,56 ммоль/л, ИР 1,53-1,57 ммоль/л; у небеременных – 1,06 ммоль/л, ИР 0,96-1,26 ммоль/л.

У беременных женщин с гипохолестеринемией было обнаружено достоверное ($p < 0,01$) увеличение содержания белка и липидов в ЛПНП+ЛПОНП (медиана содержания белка 2,74 ммоль/л, ИР 2,69-2,76 ммоль/л, у небеременных – 1,63 ммоль/л, ИР 0,81-2,22 ммоль/л; медиана содержания липидов 3,11 ммоль/л, ИР 3,06-3,15 ммоль/л, у беременных – 1,43 ммоль/л, ИР 0,89-1,66 ммоль/л). Величина соотношения липиды/белок в ЛПНП+ЛПОНП у беременных женщин с гипохолестеринемией стала достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у небеременных женщин: медиана 1,14, ИР 1,12-1,15; у небеременных женщин с гипохолестеринемией – 1,02, ИР 0,65-1,1.

Содержание СХС и ЭХС у беременных женщин с гипохолестеринемией были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у небеременных: медиана СХС равна 0,73 ммоль/л, ИР 0,72-0,74 ммоль/л; у небеременных – 1,35 ммоль/л, ИР 1,25-1,35 ммоль/л; медиана ЭХС равна 2,68 ммоль/л, ИР 2,64-2,71 ммоль/л; у небеременных – 2,06 ммоль/л, ИР 1,73-2,14 ммоль/л).

Кроме того, у беременных женщин с гипохолестеринемией обнаружено достоверное ($p < 0,01$) снижение молярной активности ЛХАТ: медиана была равна 61,4 мкмоль/л/ч, ИР 60,4-62,1 мкмоль/л/ч; у небеременных женщин с гипохолестеринемией – 66,7 мкмоль/л/ч, ИР 66,7-72,0 мкмоль/л/ч. Фракционная активность ЛХАТ у беременных женщин с гипохолестеринемией была достоверно ($p < 0,01$) увеличена: медиана 8,42 %/ч, ИР 8,28-8,5 %/ч; у небеременных женщин с гипохолестеринемией – 4,94 %/ч, ИР 4,94-5,76 %/ч.

Полученные результаты свидетельствуют, что гипохолестеринемия встречается как при холестеринодефицитах, так и при холестеринозах, но механизмы ее формирования разные. Формирование гипохолестеринемии у больных инфарктом миокарда происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига: увеличен уровень ХС-ЛПНП, индекс атерогенности и снижен уровень ХС-ЛПВП, активность фермента ЛХАТ, стимулирующего обратный транспорт холестерина, также снижена.

При токсическом повреждении печени (в печени, как известно, синтезируется до 80% холестерина [1]) гипохолестеринемия встречается у 9% больных. Уменьшение синтеза холестерина приводит к уменьшению уровня свободного холестерина, ХС-ЛПНП, однако имеющееся увеличение уровня ХС-ЛПВП и эфиров холестерина на фоне сниженной активности ЛХАТ позволяет предположить, что повышение уровня ЛПВП связано с задержкой их катаболизма и является признаком токсического по-

вреждения печени, что согласуется с работами других авторов [13, 14].

В настоящее время нет единой точки зрения относительно изменения уровня ХС при онкологических заболеваниях: низкий уровень ХС – это причина или следствие злокачественного роста. Развитие гипохолестеринемии у больных раком желудка отличалось от гипохолестеринемии здоровых лиц только снижением уровня ХС-ЛПВП, что в условиях повышенной потребности в холестерине для построения клеточных мембран необходимо для ограничения обратного транспорта холестерина.

Гипохолестеринемия у беременных в I триместре сопровождалась повышением уровня ХС-ЛПНП, что обеспечивает прямой транспорт холестерина в клетку как строительного материала, повышением уровня ХС-ЛПОНП и ТГ – энергетического источника и замедлением скорости эстерификации холестерина для ограничения обратного транспорта холестерина.

Полученные результаты позволяют заключить, что существуют общие и специфические механизмы, приводящие к развитию гипохолестеринемии.

Выводы

1. Развитие инфаркта миокарда у больных с гипохолестеринемией происходит на фоне выраженного атерогенного сдвига.

2. Гипохолестеринемия при токсическом повреждении печени сопровождается повышением уровня ХС-ЛПВП вследствие замедления их катаболизма.

3. Снижение уровня ХС-ЛПВП при гипохолестеринемии у больных раком желудка свидетельствует о нарушении обратного транспорта холестерина при данной патологии.

4. Развитие гипохолестеринемии у беременных в I триместре сопровождается повышением уровня липопротеинов, обеспечивающих прямой транспорт холестерина и транспорт триацилглицеролов как источника энергии, и снижением скорости эстерификации холестерина для ограничения обратного транспорта холестерина.

Литература

1. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. - Санкт-Петербург: Питер 1999; С. 505.
2. Розанов, В.А. Системный липидный обмен и суицидальное поведение / В.А. Розанов, А.А. Мидько // Биологическая психиатрия. 2006.- № 4. С.- 3-12.
3. Доценко, Э.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы / Э.А. Доценко [и др.] // Клини. иммунопатология 2001.-№ 3.-С. 6-15.
4. Лобова, О.В. Показатели перекисного окисления липидов у больных в остром периоде инфаркта миокарда / О.В. Лобова, Худайбергенов М.А., Базарова М.Б. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 6. – С. 54.

5. Немцовский, М.З. Липиды и липопротеиды сыворотки крови при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии: автореф. дис. канд. мед. наук / М.З. Немцовский – Тарту, 1987.

6. Титов, В.Н. Содержание двойных связей в липидах сыворотки крови при инфаркте миокарда / В.Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 12. – С. 3-7.

7. Коневалова, Н.Ю. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестеринодефиците (лабораторная диагностика) / Н.Ю. Коневалова // Справка РОНМИ, МЗ Беларуси, 1993.- С. 1-6.

8. Никитин, Ю.П. Печень и липидный обмен / Ю.П. Никитин, С.А. Курилович, Г.С. Давидик. – Новосибирск: Наука, 1985. – С. 79.

9. Фомченко, Г.Н. Реактивность липидтранспортной системы при медикаментозном токсическом повреждении печени / Г.Н. Фомченко, И.А. Ядройцева, Д.М. Осипчук // Сб. матер. конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации». – Витебск, 2002. – С. 29-31.

10. Лопухин, Ю.М. Холестериноз / Ю.М. Лопухин [и др.]. – М.: Медицина, 1983. – С. 352.

11. Рослый, И. Биохимические показатели плазмы крови при различных клинических состояниях / И. Рослый, С. Абрамов, М. Водолажская // Врач.-2006.-№ 12-С. 6-12.

12. Телепнева, Е.Ю. Распространенность дислипидемий при холестеринопатиях / Е.Ю. Телепнева // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 22-31.

13. Фомченко, Г.Н. Реактивность липидтранспортной системы при медикаментозном токсическом повреждении печени / Г.Н. Фомченко, И.А. Ядройцева, Д.М. Осипчук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: Материалы конференции студентов и молодых ученых. – Витебск, 2002. – С. 29–31.

14. Коневалова, Н.Ю. Метаболические эффекты детоксикационной терапии алкогольной интоксикации / Н.Ю. Коневалова, И.А. Ядройцева, Г.Н. Фомченко, С.С. Осочук // В сб. н. тр.: «40 лет фармацевтическому факультету» / Под общ. ред. проф. А.Н. Косица. – Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 292-298.

15. Eichholzer, M. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective Basel study / M. Eichholzer [et al.] // Am. Journal of Clinical Nutrition-2000-Vol. 71-№ 2-P. 569-574.

16. Bernhard, K. Cholesterol metabolism in tumor cells / K. Bernhard [et al.] // Atherosclerosis. – 1989. – V.9, № 5. – P. 746a.

17. Fossel, E.T. Presence of peroxidized LDL (pLDL) in plasma of cancer patients and its preferential cytotoxicity toward malignant cells / E.T. Fossel [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1991. – Suppl. 15. – P. 210.

18. Letnansky, K. Biology of the cancer cell / K. Letnansky – Kugler Med. Publ., 1980. – P. 93.

19. Oehlert, W. Cellular proliferation in cancerogenesis / W. Oehlert // Cell Tissue Kinet. – 1973. – № 6. – P. 325-335.

20. 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.

Поступила 14.03.09