

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БАБИЧ Наталья Николаевна

У Д К

616.127-005.8:616.153.95:616-08-031.73

ДИСЛИПОПРОТЕМДЕМИИ У БОЛЬНЫХ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ
ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

14.00.06 - Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор С.С.Барац

Научный консультант -
доктор технических наук,
профессор Р.И.Минц

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	II
I.1. Коронарный атеросклероз – важный фактор в развитии инфаркта миокарда . . .	II
I.2. Роль плазменных липопротеидов в развитии атеросклероза и ИБС	12
I.3. Изменения в системе липопротеидов плазмы крови у больных инфарктом миокарда	25
I.4. Применение эссенциальных фосфолипидов и физических тренировок – возможные методы коррекции дислипидемий у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп людей	37
2.2. Функциональные методы исследования . .	39
2.3. Биохимические методы исследования. . .	40
2.3.1. Определение липидов плазмы крови	40
2.3.2. Определение липопротеидов высокой плотности и их субфракционного состава	40

	Стр.
2.3.3. Количественное определение аполи- протеинов А-I и В в плазме кро- ви больных инфарктом миокарда....	41
2.3.4. Определение типа дислипопротеиде- мий	41
2.4. Биофизический оптико-поляризационный ме- тод исследования препаратов липопротеи- дов высокой плотности плазмы крови . . .	42
2.5. Статистический анализ фактического ма- териала	43
ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВО-ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ЧЕТЫРЕХ МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ	44
3.1. Липиды и аполипопротеины плазмы крови у больных в динамике инфаркта миокарда ...	44
3.2. Особенности кристаллизации липопротеидов высокой плотности плазмы крови	64
3.3. Изменения в системе плазменных липопро- теидов у больных с различными клиниче- скими проявлениями восстановительного периода инфаркта миокарда (клинико-био- химические параллели)	69
3.4. Сравнительная оценка эффективности влия- ния на липиды и аполипопротеины плазмы крови препарата "Эссенциале" и интензив- ных физических тренировок на велоэрго- метре	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	105
ЛИТЕРАТУРА	107

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ЛП	- липопротеиды
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
Апо ЛП	- аполипопротеины, апопротеины
ХС	- холестерин
Эстер.ХС	- эстерифицированный холестерин
ТГ	- триглицериды
ФЛ	- фосфолипиды
ЛХАТ	- лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
ЛПЛ	- липопротеидлипаза
ДЛП	- дислипидопротеидемия
ГЛП	- гиперлипидопротеидемия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ФТ	- физические тренировки
"Эс."	- препарат "Эссенциале"
ЧСС	- частота сердечных сокращений
АД	- артериальное давление
ДП	- двойное произведение
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	- холестерин липопротеидов очень низкой плотности
К атер.	- коэффициент атерогенности

В В Е Д Е Н И Е

А к т у а л ь н о с т ь п р о б л е м ы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из самых частых причин заболеваемости и смертности во всех экономически развитых странах. В подавляющем большинстве случаев это заболевание обусловлено атеросклерозом коронарных сосудов, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит липопротеидам плазмы крови и их аполипопротеинам. Фундаментальный подход к проблеме дислипотеидемий, характерный для последних лет (Е.И.Чазов и А.Н.Климов, 1980; Е.Н.Герасимова, 1980, 1983; Н.В.Перова, 1982), способствовал совершенствованию лабораторных методов исследования и значительно углубил имеющиеся представления об их возникновении и роли в патогенезе атеросклероза. Это позволило на новом методическом уровне исследовать нарушения в системе плазменных липопротеидов у больных инфарктом миокарда.

В последние годы изучены некоторые закономерности динамики белковых и липидных показателей, влияние на их уровень нейрогуморальных факторов у больных в остром периоде инфаркта миокарда, а затем через год (Е.А.Ноева, 1985; Avogaro et al., 1980). Доказана клиническая значимость дислипотеидемий в прогностическом плане (И.В.Криворученко с соавт., 1979; Е.А.Сеник, 1979;

Однако на поликлиническом этапе восстановительного периода инфаркта миокарда биохимические и особенно физико-химические изменения в системе липопротеидов плазмы крови изучены явно недостаточно. Дискутируется вопрос возможного формирования особенностей изменений в системе липопротеидов у больных ИБС, перенесших и не перенесших инфаркт миокарда (Е.А.Ноева, 1985; Avogaro et al., 1980; Nowicka et al., 1985).

Имеются указания, что сформировавшиеся к исходу месяца неблагоприятные изменения липидов и аполипопротеинов сохраняются длительно: до I года и более (Б.М.Липовецкий с соавт.,1981; Е.А.Ноева,1985; Albers et al.,1978; Avogaro et al.,1980). Таким образом, становится очевидной необходимость дальнейшего изучения дислиппротеидемий, выявляемых у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда и методов их эффективной коррекции, от чего зависят темпы прогрессирования ИБС, а, следовательно, и сохранение трудоспособности пациентов.

Исследованиями Н.Д.Гогохия (1980), Lopez et al.(1974) выявлена способность длительных интенсивных физических тренировок повышать уровень ХС ЛПВП и снижать концентрацию в плазме крови общего холестерина и триглицеридов. А.В.Ветровым (1985) доказано нормализующее влияние 16-недельной тренировочной программы больных, перенесших инфаркт миокарда до 40 лет, на белковые и липидные показатели плазменных липопротеидов. Указанные исследования связаны с применением длительных тренировочных курсов у больных после 4-6 месяцев от начала развития инфаркта. Физические тренировки в течение 9 недель в более ранние сроки, по данным Stuble et al.(1983), также способствовали снижению уровня атерогенных классов липопротеидов.

Препарат "Эссенциале" известен как одно из средств, способных влиять на концентрацию общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПВП (Е.А.Сеник,1979), однако возможность его влияния на апопротеины В и А-I ранее не изучалась.

Представляет интерес: имеет ли короткая, ограниченная рамками поликлинического этапа реабилитации больных инфарктом миокарда, тренировочная программа преимущества перед медикаментозной терапией препаратом "Эссенциале" и физиологиче-

ским восстановлением в направлении нормализации белково-липидных соотношений и состава ЛПВП.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я: выявить особенности нарушений в системе липопротеидов плазмы крови и возможности их терапевтической коррекции у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда.

З а д а ч и и с с л е д о в а н и я.

1. Исследовать концентрацию основных липидных показателей спектра липопротеидов (общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ) и аполипопротеинов (А-I и В) в плазме крови больных инфарктом миокарда старше 40 лет в остром и восстановительном периодах заболевания и сопоставить их с таковыми, полученными у мужчин того же возраста, страдающих хронической ИБС и без признаков данного заболевания.

2. Для более глубокой оценки изменений в системе липопротеидов плазмы крови у больных инфарктом миокарда изучить в динамике заболевания содержание общего и эстерифицированного ХС в составе ЛПВП-2 и ЛПВП-3.

3. Выяснить особенности кристаллизации препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3, выделенных из плазмы крови больных в остром и восстановительном периодах инфаркта миокарда, как интегрального показателя, отражающего качественные свойства ЛПВП.

4. Выявить взаимосвязь между особенностями клинического течения восстановительного периода инфаркта миокарда и изменениями в системе липопротеидов плазмы крови.

5. Исследовать влияние 8-недельного курса интенсивных физических тренировок на велоэргометре и применения препарата "Эссенциале" на белково-липидные компоненты плазменных липопротеидов больных инфарктом миокарда в период поликлинического этапа реабилитации.

Н а у ч н а я н о в и з н а. Впервые у больных инфарктом миокарда проведено комплексное исследование белково-липидных соотношений липопротеидов плазмы крови и кристаллизационных эффектов в препаратах ЛПВП. Установлено, что в остром и восстановительном периодах инфаркта миокарда показатели, характеризующие систему липопротеидов, различаются как биохимически, так и структурно. Несомненной новизной отличаются результаты изучения механизмов агрегации нативных препаратов ЛПВП, выделенных из плазмы крови здоровых и больных ИБС.

Обнаружено, что у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда атерогенность системы липопротеидов плазмы крови сопряжена не только с нарушением соотношения основных белково-липидных показателей (общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, апопротеинов А-I и В), но также с изменением субфракционного распределения и состава ЛПВП в связи с нарушением функции печени в процессе экскреции вновь синтезированных насцентных частиц, из которых в плазме крови формируются ЛПВП-2 и ЛПВП-3.

В результате проведения сравнительной оценки нормализующего влияния на липопротеиды плазмы крови препарата "Эссенциале" и 8-недельного курса физических тренировок на велоэргометре выявлено преимущество немедикаментозного метода, связанное с положительным воздействием на соотношение апопротеинов В и А-I и более существенное влияние "Эссенциале" на триглицеридемию.

П р а к т и ч е с к а я з н а ч и м о с т ь работы вытекает из подтверждения возможности использования в комплексе с клиническими данными показателей спектра липопротеидов и апопротеинов для оценки тяжести заболевания у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда.

Результаты исследований по изучению эффективности физи-

ческих тренировок и препарата "Эссенциале" имеют значение для дифференцированного подхода к коррекции дислиппротеидемий у больных инфарктом миокарда на поликлиническом этапе реабилитации.

Внедрение результатов исследования: результаты исследования внедрены в работу Свердловского областного кардиологического центра и поликлинического отделения профилактики и реабилитации городской клинической больницы № 6 г.Свердловска. Принято к печати инструктивное письмо для врачей кардиологических кабинетов и поликлинических отделений реабилитации, функционирующих в Свердловской области, о возможностях применения физических тренировок и "Эссенциале" на поликлиническом этапе реабилитации больных инфарктом миокарда.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: III Всероссийском съезде кардиологов (Свердловск, 1985), III Всероссийском съезде по лечебной физкультуре и спортивной медицине (Свердловск, 1986), совместном заседании областных научных обществ кардиологов и терапевтов (Свердловск, 1986), совместном заседании проблемной комиссии по сердечно-сосудистой патологии с кафедрами Свердловского государственного медицинского института (Свердловск, 1986).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Изменения в системе липопротеидов плазмы крови у больных в остром периоде инфаркта миокарда отражают степень метаболических нарушений в условиях соматического стресса.

2. В восстановительном периоде инфаркта миокарда на фо-

не ликвидации дополнительных стрессово-гуморальных воздействий изменения в системе плазменных липопротеидов приобретают свойства, характерные для больных хронической ИБС. Они проявляются дисбалансом между активностью системы транспорта холестерина в ткани и системой его оттока.

3. Восстановительный период инфаркта миокарда характеризуется снижением концентрации антиатерогенных апо-А-содержащих липопротеидов, изменением их субфракционного спектра, биохимического состава и физико-химических свойств.

4. Изменения в системе липопротеидов плазмы крови сопряжены с клиническими проявлениями восстановительного периода инфаркта миокарда.

5. Применение 8-недельного курса физических тренировок и препарата "Эссенциале" на поликлиническом этапе реабилитации больных инфарктом миокарда являются целесообразными методами вторичной профилактики ИБС.

Ст р у к т у р а и о б ъ е м р а б о т ы.

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и указателя литературы, включающего 117 работ отечественных и 136 иностранных авторов. Диссертация изложена на 136 страницах машинописи, иллюстрирована 18 таблицами, 5 рисунками. Приведено 6 клинических примеров.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.I. Коронарный атеросклероз – важный фактор
в развитии инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда как ишемический некроз сердечной мышцы – заболевание полиэтиологическое. В качестве общей патоморфологической основы на вскрытии практически у всех умерших от инфаркта миокарда обнаруживается атеросклероз коронарных сосудов. По данным А.И.Струкова (1973), коронарный атеросклероз выявлен в 97% случаев ИБС. Brunzell et al.(1976) в 73,7% исследований наблюдали стенозирующий процесс у умерших от инфаркта миокарда.

Методом селективной коронарографии подтверждена возрастающая этиопатогенетическая роль атеросклероза в развитии инфаркта миокарда у молодых мужчин (Glover et al.,1982). Обнаружена возможность типичных проявлений атеросклероза коронарных сосудов в детском возрасте (Böttger et al.,1976; Whayne et al.,1981).

Атеросклеротический процесс в венечных артериях, по мнению А.М.Вихерта (1973), характеризуется большой площадью атероматозных изменений, высокой частотой тромбозов и стенозирования, более выраженных у лиц пожилого возраста (Chewler et al.,1976; Glover et al.,1982). Инфаркт миокарда может развиваться также в результате поражения мелких ветвей, что не всегда регистрируется с помощью коронарографии (Е.И.Чазов с соавт., 1973; И.Х.Рабкин с соавт.,1976).

Современные представления о механизмах морфогенеза атеросклероза в большой мере связаны с пониманием роли гладкомышечных клеток артериальной меди в процессе накопления липидов (А.М.Вихерт,1977; Wissler,1977; Johsson et al.,1986).

Н.Н.Аничков и С.С.Халатов (1913) показали, что холестерин атером имеет плазменное происхождение. В 1965 г. Л.А.Мясников доказал *in vitro*, что гиперлипидемическая сыворотка стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. В опытах с культурой гладкомышечных клеток Jackson, Gotto (1976) обнаружено, что при добавлении в среду холестерина и/или липопротеидов низкой и очень низкой плотности гладкомышечные клетки стремятся к пролиферации как средству снижения содержания холестерина в клеточной мембране, либо некротизируются.

Гладкомышечные клетки осуществляют синтез основных структурных белков соединительной ткани - коллагена и эластина. Фиброз гладкомышечных клеток ведет к нарушению продукции этих белков, в результате чего страдает сократительная функция артерий, их адаптация к механическим воздействиям кровотока. Повреждения эндотелия при повышении в плазме крови ЛПНП и ЛПОНП ускоряет проникновение и накопление липидов. Нарушение целостности эндотелия может быть обусловлено факторами гемодинамики и тромбоцитарного звена, проявляющегося повышением адгезии и агрегации тромбоцитов (А.Н.Климов с соавт., 1969, 1974, 1981; Jackson, Gotto, 1976).

1.2. Роль плазменных липопротеидов в развитии атеросклероза и ИБС

Неослабевающий интерес к изучению особенностей системы плазменных липопротеидов при ИБС связан с фактами, доказывающими сопряженность нарушений спектра липопротеидов с развитием данного заболевания. В обзоре Hopkins et al. (1981) из 246 факторов риска ИБС в основную группу выделены нарушения в системе липопротеидов. Seidel (1984) среди 5 звеньев патогенеза атеросклероза ведущее место уделяет уровню и составу липо-

протеидов плазмы крови. Как подчеркнуто Е.И.Чазовым (1981), решение проблемы атеросклероза связано в значительной мере с изучением в этом процессе роли двух взаимодействующих систем: липопротеидов крови и сосудистой стенки.

В культуре клеток обнаружено свойство ЛПНП проникать в клетки и способствовать накоплению в них холестерина. Однако присутствие ЛПВП вызывает переход холестерина с клеточных мембран на частицы ЛПВП (Carew et al., 1976; Stein et al., 1976). Гистологическое изучение участков артерий, пораженных атеросклерозом, позволило выявить внутри- и внеклеточное накопление холестерина, связанное с поступлением из просвета сосудов ЛПНП и ЛПОНП и накоплением их основного аполипопротеина В (А.Н.Климов с соавт., 1969, 1972, 1976; Goldstein, Brown, 1975, 1977; Hoff et al., 1976). Smith et Slater (1970) иммунохимическим методом установили идентичность липопротеидов плазмы и пораженных атеросклерозом участков аорты.

Впервые на клиническом материале Gofman (1950) показал, что у больных инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми повышено содержание ЛПОНП. В 1951 г. Barr et al. обнаружили у больных ИБС более низкий, чем у здоровых, уровень ХС ЛПВП. Последующие исследования G.Miller, N.Miller (1975), Gordon et al. (1977) подтвердили эти данные, выделив ХС ЛПВП как наиболее чувствительный биохимический показатель, свойственный больным ИБС. В связи с описанными свойствами сложились понятия об "атерогенности" ЛПНП и ЛПОНП (Walton, 1975) и "антиатерогенности" частиц ЛПВП (А.Н.Климов, 1980, 1983), способных удалять холестерин из периферических тканей и транспортировать его в печень с последующим окислением в желчные кислоты (Glomset, 1968).

Нарушения соотношений отдельных классов липопротеидов

принято называть дислиппротеидемией. Это понятие включает в себя разнообразные изменения, характеризующиеся гипо- и/или гиперлиппротеидемией. Fredrickson et al. (1967) выделил 5 типов ГЛП, отличающихся между собой по биохимическим особенностям и клиническим проявлениям. Наиболее характерными для ИБС считаются ГЛП II, III и IV типов.

Клинические и ангиографические проявления коронарного атеросклероза положительно коррелируют с ГЛП указанных типов (Bloch et al., 1976; Noma et al., 1983). Н.М.Лобова (1974), В.С.Гасилин с соавт. (1981), Third et al. (1979) выявили соответствующую корреляцию между степенью поражения коронарных сосудов и уровнем холестерина низких плотностей и холестерином ЛПВП. Holmes et al. (1979), Wickland (1980) продемонстрировали связь степени поражения коронарных артерий с относительным содержанием холестерина ЛПВП.

Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о значении ГЛП в возникновении ИБС и её осложнений: М.А.Ахметели с соавт. (1983), Gotto et al. (1977), Miller et al. (1977), Brunner et al. (1979), Goldbourt et al. (1979), De Backer et al. (1982). Однако часть случаев ИБС протекает на фоне нормолипидемии. По данным В.Н.Титова (1980) нормолипидемия у больных ИБС зарегистрирована в 26% случаев, Fredrickson (1969) - в 50%, Lewis (1983) - в 45%. Avogaro et al. (1978) было высказано предположение, что снижение концентрации апопротеина А-I и повышение апопротеина В является более строгими дискриминаторами, чем ХС ЛПВП, между здоровыми и больными ИБС. Sabana et al. (1975) установили положительную корреляцию между уровнем ХС ЛПВП и апопротеином А-I. Эти факты привлекли особое внимание к изучению в последнее десятилетие важных структурных и метаболических компонентов липопротеидов - аполипо-

протеинов.

Исследованиями Н.В.Перовой (1982) показано, что у молодых мужчин уровень апопротеина А-I преобладает над уровнем апопротеина В, это сопряжено с активным удалением холестерина из клеток. С возрастом отмечается тенденция к уравниванию в плазме крови концентрации этих белков. Для больных ИБС характерно увеличение соотношения апопротеин В/апопротеин А-I до единицы и более как в случаях нормолипидемии, так и при дислипидемии. Преобладание апо-В-содержащих липопротеидов - свидетельство нарушений, связанных с накоплением в артериальной стенке холестерина, и атерогенности системы липопротеидов.

Снижение уровня апопротеина А-I и повышение апопротеина В выявлено у больных с различной степенью выраженности стенозирующего коронарного атеросклероза у больных стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом (Kottke et al., 1983; Heiden et al., 1984). Noma et al. (1983), проведя коронарографическое исследование 100 мужчин, выявили в 73% случаев сочетание стенозирующего процесса с клиническими проявлениями ИБС и повышением соотношений апопротеинов В/А-I и В/А-2.

В биохимическом аспекте основные представления о роли плазменных липопротеидов в развитии атеросклеротического процесса прежде всего связаны с нарушением баланса системы транспорта холестерина к тканям, осуществляемого апо-В-содержащими липопротеидами, и системы оттока, осуществляемого апо-А-содержащими липопротеидами (Н.В.Перова с соавт., 1979). В связи с этим остановимся несколько подробнее на транспортной функции и метаболических связях соответствующих частиц.

ЛПНП и ЛПОНП являются транспортной формой всех липидов плазмы, за исключением свободных жирных кислот. ЛПОНП в пер-

вом приближении рассматриваются как липопротеиды, богатые триглицеридами, а ЛПНП - холестерином. ЛПНП и ЛПОНП, являясь первичным субстратом, который участвует в развитии липоидоза артерий, проникают в артериальную стенку в виде интактных частиц. Идентичность белковой и липидной части этих классов липопротеидов плазмы и сосудистой стенки в настоящее время сомнений не вызывает (А.Н.Климов, 1969, 1972, 1984; Т.Н.Ловягина, 1974; Т.Н.Ловягина с соавт., 1976; Smith et al., 1970). Выделено два механизма проникновения липопротеидов в артериальную стенку: через межклеточные эндотелиальные промежутки (Schimamoto, 1972; Robertson et al., 1973) и путем пиноцитозного захвата этих частиц клетками эндотелия (Stein et al., 1973). В 1974-75 гг. американские исследователи Goldstein и Brown, основываясь на экспериментальных данных, разработали теорию рецептор-опосредованного захвата ЛПНП клеткой. Рецепторы, обладая специфичностью к апопротеину В, связывают частицу ЛПНП, после чего происходит эндоцитозный процесс проникновения ЛПНП внутрь клетки, где под влиянием лизосомальных энзимов освобождается неэстерифицированный холестерин. Последний способен угнетать синтез белковых рецепторов и таким образом снижать захват и поступление внутрь клетки новых частиц ЛПНП. Авторы оценивают рецептор-зависимый механизм как основной путь поддержания нормального уровня холестерина в крови (Goldstein, Brown, 1977). Нарушение механизма взаимодействия апо-В-содержащих липопротеидов с клеточными рецепторами приводит к изменению регуляции синтеза холестерина и деградации липопротеидных частиц (А.Н.Климов с соавт., 1980 б), замедлению их катаболизма (Langer et al., 1972), что способствует развитию гиперхолестеринемии за счет повышения уровня ЛПНП.

В условиях гиперхолестеринемии возрастает роль неспеци-

фического эндоцитоза ЛПНП, что приводит к нерегулируемому накоплению в клетке холестерина и его эфиров. В данном случае процесс увеличения в плазме крови апо-В-содержащих липопротеидов происходит в результате нарушений липопротеид-липолиза богатых триглицеридами липопротеидов (Berman et al., 1978).

В процессе липопротеидлиполиза от хиломикроннов и ЛПОНП отщепляются участки поверхностного слоя, содержащие неэстерифицированный холестерин, фосфолипиды и апопротеины С и Е. Акцепторами белков являются ЛПВП, а образовавшиеся в результате гидролиза триглицеридов липиды поступают в клетки жировой ткани.

Потерявшие триглицериды частицы хиломикроннов и ЛПОНП называют ремнантами. Согласно концепции Zilwersmit (1973) ремнанты, обогатившиеся холестерином, могут захватываться артериальной стенкой.

Влияние на ЛПОНП двух энзимов: липопротеидлипазы и печёночной триглицеридлипазы – приводит к образованию частиц, богатых холестерином, потерявших апопротеины С и Е и содержащих большое количество апопротеина В. Иными словами, в результате воздействия двух энзимов происходит превращение ЛПОНП в ЛПНП (А.Н.Климов, 1984). По мнению Fidge et al. (1978) в нормальных условиях все ЛПНП образуются из ЛПОНП.

Week (1982) отмечен переход апопротеина В из ЛПОНП в липопротеиды промежуточной плотности, а затем – в ЛПНП.

Eisenberg (1975) показал, что количество ХС ЛПВП в плазме обусловлено активностью катаболизма ЛПОНП и содержанием апопротеина С, фосфолипидов и неэстерифицированного ХС, освобождающихся в процессе липопротеидлиполиза ЛПОНП и использующихся при формировании в плазме крови ЛПВП из насцентных ча-

стиц. При этом источником апопротеина А служит циркулирующий в крови апо-А-I, свободный или связанный с фосфолипидами.

Krauss et al.(1979) доказана положительная корреляция между активностью периферической липопротеидлипазы и содержанием ЛПВП-2А и ЛПВП-2Б и отсутствие взаимосвязи активности фермента и содержания ЛПВП-3.

Исследованиями Kuusi et al.(1980) обнаружена обратная корреляция между активностью печёночной липопротеидлипазы и содержанием в плазме ХС и ФЛ, входящих в состав ЛПВП-2. Следовательно, можно предполагать, что в процессе липопротеид-липолиза при воздействии периферической липопротеидлипазы возможен прирост уровня ЛПВП-2 за счет использования компонентов, отщепляющихся с поверхности частиц богатых триглицеридами липопротеидов.

Таким образом, сеть реципрокных метаболических связей между липопротеидами основных классов в процессе липопротеид-липолиза богатых триглицеридами частиц является важным звеном адекватного функционирования системы плазменных липопротеидов.

Развитие атеросклероза нельзя объяснить влиянием какого-либо одного фактора, однако низкий уровень ЛПВП в плазме крови отражает состояние, способствующее развитию атеросклероза, а повышение его уровня - интенсификацию оттока холестерина из тканей (Thompson et al.,1978).

Постулат об уникальном свойстве ЛПВП снижать содержание ХС в тканях был выдвинут Glomset (1968) и в последующем подтвержден Miller et al.(1975). Рядом авторов отмечено снижение содержания ХС ЛПВП как у больных ИБС, так и у здоровых лиц с гиперлипотеидемией (Н.А.Кручинина,1975; Н.Г.Халтаев с соавт.,1978; Castelli et al.,1977; Yano et al.,1980; Chen

et al., 1983). Для больных ИБС, включая лиц без гиперлипопротеидемии, является характерным снижение концентрации ХС ЛПВП (Е.Н.Герасимова с соавт., 1978; Н.Т.Халтаев с соавт., 1978; Baton, 1978; Tall et al., 1980; Wallentin, 1982; Berger, 1984).

Меньшая частота развития ИБС у женщин коррелирует с более высоким содержанием ХС ЛПВП (Gutari et al., 1981).

На основании результатов, полученных при исследовании ХС ЛПВП родственников пробандов-больных ИБС, Micheli (1979) и Hasstedt (1984) было сделано заключение о том, что низкий уровень ХС ЛПВП является общим признаком родственников больных инфарктом миокарда, так как сниженный уровень ХС ЛПВП наблюдался независимо от возраста и наличия ИБС.

ЛПВП - гетерогенный класс. Методом препаративного ультрацентрифугирования можно выделить по крайней мере две подфракции: ЛПВП-2 и ЛПВП-3 - частиц, отличных по размеру, содержанию липидов и аполипопротеинов. Некоторое количество ЛПВП осаждается с ЛПОНП, поэтому важным является стандартизация методики выделения частиц. ЛПВП содержат два основных семейства апопротеинов: А и С. Минорными являются апопротеины А-3 и Е. Апо-А-1 и А-2 составляют около 90% белкового компонента ЛПВП (П.Леви, 1983).

Апопротеин А-1 является активатором фермента ЛХАТ, катализирующего реакцию образования эстерифицированного холестерина из свободного холестерина и лецитина, после чего эстерифицированный холестерин проникает в ядро частиц ЛПВП (Fielding et al., 1972). Апопротеин А-1 в составе ЛПВП-3 - основной акцептор холестерина с периферических клеток (Дж.Альберс с соавт., 1983). Апопротеин А-2 участвует в образовании комплексов с фосфолипидами (Morrisett et al., 1977).

Основные подфракции ЛПВП различны по составу, что связа-

но с особенностями их синтеза. Происхождение частиц ЛПВП-3 Miller (1980) объясняет трансформацией вновь синтезированных насцентных дисковидных частиц в процессе эстерификации и превращения их в сферические образования. Общность структурных параметров упаковки поверхностного слоя ЛПВП-2 и ЛПОНП является доказательством представления о переходе отдельных компонентов из липопротеидов, обогащенных триглицеридами, в составе ЛПВП-2 в процессе липопротеидлиполиза (Patsch et al., 1978; Schaefer et al., 1978).

В 1983 г. исследованиями Номы было показано, что ингибиторный эффект ЛПВП в отношении образования комплексов ЛПНП с эластином артериальной стенки в большей мере присущ ЛПВП-3.

Выявление обратной и независимой корреляции между ЛПВП и поражением коронарных сосудов в эпидемиологических исследованиях, проведенных во Фрамингеме, на Гавайях, в Японии, Норвегии и других странах, подтвердили наличие антиатерогенного действия ЛПВП (Rhoades et al., 1976; Gordon et al., 1977; Miller et al., 1977; Yano et al., 1980). Однако в настоящее время не существует единой теории, объясняющей антиатерогенное действие ЛПВП и их подфракций.

Данные литературы указывают на существование прямой корреляции между концентрацией ЛПВП и ЛПВП-2. Таковая отсутствует между ЛПВП-3 и ЛПВП. Таким образом сложилось представление о том, что изменения уровня ХС ЛПВП происходят за счет подфракции ЛПВП-2 (Е.Н.Герасимова с соавт., 1979; Miller et al., 1975, 1977, 1979; Anderson et al., 1978). Однако Hammett et al. (1979) обнаружено уменьшение соотношения ХС ЛПВП-2 к ХС ЛПВП-3 за счет снижения ХС ЛПВП-2 и повышения ХС ЛПВП-3. Эти изменения проявлялись ярче у больных с тяжелыми формами стенозирующего коронаросклероза и не зависели от показате-

лей общего холестерина и триглицеридов.

По мнению Brook et al. (1980), обратная корреляция между уровнем ЛПВП и развитием ИБС обусловлена подфракцией ЛПВП-3.

При 10-летних проспективных исследованиях взаимосвязи ЛПВП и их подфракций с заболеваемостью ИБС было обнаружено: возрастание риска развития ИБС характеризуется более отчетливым снижением концентрации ЛПВП-2, чем ЛПВП-3 (Н.В.Чепурненко с соавт., 1980). Х.А.Курданов (1984) показал, что у больных хронической ИБС по сравнению с популяцией концентрация ХС ЛПВП-2 снижена на 36%, ХС ЛПВП-3 - на 28%, причем отношение ХС ЛПВП-2 к ХС ЛПВП-3 снижалось соответственно усугублению степени тяжести коронарного атеросклероза.

При обследовании 74 мужчин, страдающих ангиографически подтвержденной ИБС, Wallentin et al. (1986) зарегистрировано снижение в плазме крови ЛПВП-2 и ЛПВП-3.

Сопряженность белково-липидного состава ЛПВП-2 с активностью липопротеидлиполиза богатых триглицеридами липопротеидов выявлена у мужчин с различным уровнем ХС ЛПВП (Е.Н.Герасимова, 1983). В то же время следует отметить, что у больных инфарктом миокарда и стенокардией при наличии гипертриглицеридемии отношение активатора ЛПЛ (апо-С-2) к ингибитору этого фермента (апо-С-3) не отличается от такового у здоровых (Avogaro et al., 1980). Из этого следует, что не только нарушение метаболических связей между липопротеидами в процессе липопротеидлиполиза может явиться причиной сниженного содержания ХС ЛПВП у больных ИБС.

В культуре фибробластов и гладкомышечных клеток артерий была обнаружена способность ЛПВП и апопротеина А акцептировать свободный холестерин из клеток (Rothblat, 1969; Y. Stein, O. Stein, 1973, 1976). Доказательством возможного нерецепторно-

го взаимодействия в процессе оттока ХС из тканей явилось обнаружение перехода *in vitro* меченного радиоактивными изотопами ХС с фибробластов и гепатоцитов на везикулы ФЛ (Phillips et al., 1980). Согласно концепции Schonfeld et al. (1976) отток ХС из периферических тканей в печень осуществляется с помощью эстерификации свободного ХС при участии фермента ЛХАТ. Под его действием жирная кислота с лецитина переносится на свободный ХС, который превращается в эфир ХС, проникающий внутрь частиц ЛПВП-3, осуществляющих ХС-акцепторную функцию (Дж. Альберс с соавт., 1983). Образовавшиеся обогащенные ХС частицы соответствуют по плотности ЛПВП-2, транспортирующим эфиры ХС в печень (Т. Фортэ, 1983). Теряя свой холестерин, ЛПВП способны акцептировать новые порции липида.

Доказательством того, что ХС-акцепторные свойства присущи в большей степени ЛПВП-3, а ХС-транспортные - ЛПВП-2, послужило обогащение неэстерифицированным холестерином частиц ЛПВП-3 в процессе инкубации ЛПВП с интимой пораженной атеросклерозом арты человека (А.Н.Климов с соавт., 1983; Oram, 1983). Но, несмотря на наличие доказательств существования обратного транспорта холестерина (Schonfeld et al., 1976), прямых данных о том, что ЛПВП ослабляют процесс атерогенеза нет. Возможно, что проявление антиатерогенных свойств ЛПВП зависит от соотношения в них ЛПВП-2 и ЛПВП-3, свободного и эстерифицированного холестерина, апопротеинов, активности в плазме крови ЛХАТ и ЛПЛ и других факторов (А.Н.Климов, 1983).

Сопряженность изменений уровня ХС ЛПВП с изменениями фосфолипидного состава фракций ЛПВП получены Фам Тхи Май (1983).

Фосфолипиды объединяют вещества, различающиеся между собой азотистыми основаниями и количеством ненасыщенных жирных

кислот. Больные атеросклерозом, в отличие от здоровых людей, страдают недостатком в организме ненасыщенных жирных кислот (Л.А.Мясников, 1969). Включение холестерина в фосфолипидную фазу во многом зависит от степени ненасыщенности жирных кислот фосфолипидов и расположения насыщенных и ненасыщенных углеводородных цепей, а также содержания ненасыщенных жирных кислот в составе эфиров холестерина (Е.М.Крепс, 1981). Обогащение липидов ненасыщенными жирными кислотами вносит качественные сдвиги, одним из проявлений которых является метаболическая инертность таких соединений.

С позиций классификации Friedel (1922) липопротеидные частицы представляют собой "блоки" лиотропных жидких кристаллов (Г.Браун, Дж.Уолкен, 1982), структурная модель которых принципиально не отличается от модели клеточной мембраны, предложенной Singer et Nicolson (1972).

Ключевая роль в структуре мембраны принадлежит липидам, образующим жидкокристаллическую матрицу, определенная степень жидкостности которой обеспечивается химическим составом липидов и может нарушаться при изменении условий среды. Жидкокристаллическое состояние липидной фазы играет важную роль в поддержании конформации заключенных в мембране белков и ферментов и, следовательно, активности последних. Внедрение холестерина в мембрану облегчается, когда липидный бислой находится в мезофазе. В свою очередь, увеличение содержания холестерина способствует повышению микровязкости мембраны (Е.М.Крепс, 1981; Ю.М.Лопухин с соавт., 1983). Для конкретных условий существует критическая концентрация липидов, нарушение которой приводит к образованию двух фаз, что означает изменение агрегатного состояния системы, проявляющееся кристаллизацией холестерина и его эфиров, либо появлением их в виде ка-

пель жира (Г.Галлер с соавт., 1979). Выход липидов из жидкокристаллического состояния сопровождается нарушениями селективной проницаемости и может привести к развитию патологических состояний.

В настоящее время с позиций нарушения биомезоморфизма интерпретируется ряд заболеваний, в том числе и атеросклероз (Р.И.Минц, Е.В.Кононенко, 1982). А.И.Кубарко (1983) в результате изучения особенностей фазовых состояний и химического состава липопротеидов крови показал, что при гиперхолестеринемии в сыворотке крови человека происходит изменение фазовых состояний и повышение температуры фазового перехода эфиров ХС ЛПВП.

Возможность применения в клинической практике физических параметров, характеризующих жидкокристаллические свойства липидов крови, убедительно показана Г.И.Сидоренко и В.Г.Цапаевым (1983), зарегистрировавшими изменение температур фазовых переходов эфиров холестерина сыворотки крови у больных коронарным и периферическим атеросклерозом, а также продемонстрировавшими возможность влияния на соответствующие параметры медикаментозной терапии.

Механизм накопления холестерина в артериальной стенке также происходит по жидкокристаллическому типу. Наличие жидкокристаллических структур в атероматозной бляшке наблюдал С.С.Халатов (1946), он назвал их "анизотропными жирами". Интерес представляют секционные данные Kruth (1984), демонстрирующие процесс накопления холестерина в атеросклеротической бляшке аорты человека. Отложения холестерина распределяются в виде трех различных структур: 1) сферических частиц, богатых холестерином; 2) двулучепреломляющих вытянутых кристаллов, свидетельствующих о том, что процесс кристаллизации

происходил через жидкокристаллическую фазу; 3) кристаллов, связанных с отложением кальция.

М.В.Курик с соавт.(1985) поляризационно-оптическим методом исследованы кристаллы липопротеидов, выращенные из растворов липопротеидов различных плотностей, путем обезвоживания на предметном стекле. У лиц с гипоальфахолестеринемией были обнаружены кристаллы холестерина в виде изотропной твердой фазы с анизотропными включениями, тогда как у людей с нормальным содержанием ХС ЛПВП наблюдались изотропные структуры. Авторами сделано заключение о том, что появление дополнительных анизотропных включений указывает о нарушении липидного обмена в организме. В последующих исследованиях (К.С.Терновой с соавт.,1986) высказано предположение о причинной связи изменения структуры ЛПВП у больных инфарктом миокарда с нарушением перекисного окисления липидов на уровне альвеоларно-капиллярной мембраны. Корреляционную связь между особенностями агрегации ЛПВП и биохимическими показателями выявить пока не удалось, однако проведенные исследования свидетельствуют об актуальности изучения в частной патологии роли структур с жидкокристаллическим характером упорядочения.

1.3. Изменения в системе липопротеидов плазмы крови у больных инфарктом миокарда

В литературе существуют различные мнения относительно изменений липопротеидов плазмы у больных в динамике инфаркта миокарда. Одна точка зрения: в восстановительном периоде липопротеиды приходят к уровню, характерному для доинфарктного периода, либо свойственному больным хронической формой ИБС (З.Н.Зеленина с соавт.,1973; Р.С.Хамитова,1981; Deegan et al., 1965; Avogaro et al.,1978), однако срок установления относи-

тельной стабильности липидных показателей остается дискуссионным. Другие (В.М.Старк, 1967; Brunner et al., 1979) полагают, что изменения в системе липопротеидов у больных инфарктом миокарда неуклонно прогрессируют.

Подчеркивается значение дислипидотемий у больных, перенесших инфаркт миокарда, для оценки тяжести и прогноза заболевания (Е.А.Сеник, 1979; Avogaro et al., 1980; Kostner et al., 1981). По данным И.В.Криворученко с соавт. (1979) развитие повторных инфарктов миокарда и частота летальных исходов наблюдаются чаще у больных со ПА типом гиперлипидотемии, чем при нормолипидемии.

Б.И.Липовецкий и В.Ф.Трифанов (1981) в результате наблюдения за 154 мужчинами через 4 месяца и 3 года после развития инфаркта миокарда отмечают более тяжелое течение ИБС при наличии гиперлипидотемии. За период 5-летнего наблюдения 350 больных, перенесших инфаркт миокарда, Berg et al. (1982) зарегистрирована наиболее высокая летальность у мужчин, имевших уровень ХС ЛПВП ниже 35 мг/дл. По мнению Riesen et al. (1980), определение ХС ЛПВП более целесообразно использовать в эпидемиологических исследованиях, а показателями тяжести коронарного атеросклероза являются изменения уровней апо А-I, А-II, В, общего ХС и ХС ЛПВП.

Исследования прошлых лет у больных инфарктом миокарда преимущественно посвящены изучению липидов, прежде всего - уровня общего холестерина. В литературе наблюдается противоречивость сведений об изменениях уровня холестерина в остром периоде инфаркта миокарда. А.Н.Бритов (1963) отмечает гиперхолестеринемия. Berlin et al. (1969) не получено изменений концентрации общего холестерина в остром периоде заболевания. В работах Л.Г.Мазниченко с соавт. (1965), В.М.Старк (1967),

Т.В.Борджк (1971), А.З.Чернов с соавт.(1972) указано на достоверное снижение холестерина сыворотки крови при инфаркте миокарда по сравнению с предынфарктным периодом с кратковременным подъемом показателя в I-3 дни болезни. Повышенное поступление в кровь липида объяснялось действием катехоламинов в условиях стресса. Watson et al.(1963) наблюдал снижение концентрации холестерина с I по 9 дни болезни с последующим его повышением ко второму месяцу. Снижение уровня холестерина к 7-10 дням отмечает Э.Шеклик с соавт.(1980), связывая это с угнетением печёночного метаболизма. Однако В.С.Якушевым (1974) в эксперименте было установлено, что гипохолестеринемия у больных в остром периоде инфаркта миокарда не является угнетением его биосинтеза в печени. С точки зрения Т.В.Фетисовой (1976) причиной убыли холестерина в сыворотке крови является его усиленная задержка миокардом, так как имеется совпадение по времени прироста холестерина в инфарктном сердце и снижение его в крови в первые 3-4 недели заболевания. Данные Н.В.Бауровой с соавт.(1981) по материалам обследования 145 человек свидетельствуют о снижении уровня холестерина в I-е сутки, максимально на 3 день, с последующим повышением к 10 дню болезни. Аналогичные результаты получены Р.С.Хамитовой (1982), Е.А.Ноевой с соавт.(1983), Fredrickson (1969).

Противоречивость данных литературы обнаруживается и в отношении изменения уровня триглицеридов у больных в остром периоде инфаркта миокарда. Ritland et al.(1975) не наблюдали изменений содержания триглицеридов, однако большинство исследований указывает о снижении концентрации триглицеридов в остром периоде и повышении её с конца первой недели развития болезни (Е.А.Ноева,1983; Snyder et al.,1975; Avogaro et al.,

1978; Celikic et al., 1982).

Возросший методический уровень исследований позволил уточнить динамику содержания основных классов липопротеидов у больных инфарктом миокарда. Обнаружено снижение содержания ЛПНП в первые 3 дня болезни, а изменения уровня ЛПОНП соответствовали обнаруженным ранее закономерностям изменений концентрации триглицеридов: снижение в остром периоде с последующим приростом, достигающим высоких значений у ряда больных к 3 месяцу заболевания (Ballantyne et al., 1979; Kameda et al., 1983). По данным Avogaro et al. (1978), Sniderman et al. (1977), тенденция к росту уровня триглицеридов сохраняется к концу первого полугодия и в более отдаленные сроки.

Р.С.Хамитовой и Л.И.Цапко (1981) в результате обследования в течение 1-35 дней 115 больных инфарктом миокарда в сравнении с больными хронической ИБС, не перенесших инфаркт миокарда, и контрольной группой здоровых лиц выявлена гиперальфахолестеринемия в первые дни с последующим достоверным снижением показателя до 35 дня болезни. Shulman et al. (1979) зафиксирован средний уровень ХС ЛПВП в 1 день инфаркта миокарда - 50 мг/дл, на 7 день - 36, с 56 дня вплоть до окончания первого полугодия - 45 мг/дл. Снижение уровня ХС ЛПВП к 7 дню по сравнению с острым периодом наблюдалось Rönemaa et al. (1978). Гипоальфахолестеринемия сохранялась у больных инфарктом миокарда до 4 месяцев.

Исследованиями Avogaro et al. (1978) было доказано уменьшение концентрации апопротеина А-I к 7 дню болезни, а также снижение содержания апопротеина В в течение первой недели, сменяющееся подъемом уровня протеина к концу 3 месяца (Ballantyne et al., 1979).

Взаимосвязь между липидными и белковыми компонентами в

течение первого месяца инфаркта миокарда, а затем через год от развития заболевания изучена Е.А.Ноевой (1985). Было обнаружено к исходу месяца по сравнению с острейшим периодом снижение уровня ХС ЛПВП и апопротеина А-I как в ЛПВП-2, так и в ЛПВП-3, и повышение концентрации триглицеридов, холестерина, ЛПОНП и апопротеина В. Подобные изменения в системе липопротеидов плазмы крови сохранялись и через год. Автор отмечает отсутствие зависимости между содержанием белково-липидных компонентов и клиническими особенностями в течение первого месяца болезни. Определенные клинико-биохимические параллели проявились лишь спустя 6 месяцев от начала заболевания. Однако изучение липопротеидных показателей не проводилось в пост-госпитальном периоде реабилитации больных инфарктом миокарда (2-4 месяца болезни). В то же время, мы полагаем, что учет соответствующих сдвигов важен для выбора комплексной терапии на поликлиническом этапе реабилитации.

В последние годы обсуждается вопрос выбора биохимических критериев, наиболее характерных для больных ИБС, в том числе и перенесших инфаркт миокарда. Choluj et al.(1984) и Namsten (1986) пришли к выводу, что наиболее типичным для больных, перенесших инфаркт миокарда, является преобладание апопротеина В на фоне сниженной концентрации апопротеина А-I, что обнаруживается независимо от наличия или отсутствия гиперлипопропротеидемии. Это мнение согласуется с результатами исследований Avogaro et al.(1980), на основании которых было предложено использование апопротеинов как наиболее точных индикаторов нарушения обмена липопротеидов у больных инфарктом миокарда. Авторы предлагают использовать такие показатели как соотношения апопротеинов В и А-I, особенно ценные для диагностики атеросклероза у больных инфарктом миокарда старше

50 лет (Avogaro et al., 1979), общего ХС и апо-В и ХС ЛПНП к апо-В, так как по уровню общего ХС, ТГ и ХС и ТГ в составе ЛПОНП 84 обследованных мужчин 40–60 лет, перенесших инфаркт миокарда, не отличались от 80 здоровых лиц.

Kowicka et al. (1985) считают наиболее стабильным фактором, характерным для больных инфарктом миокарда, повышение содержания апопротеина В и снижение ХС ЛПВП-2. В то же время, Е.А.Ноевой (1985) в группе больных с осложненным течением постинфарктного кардиосклероза, в том числе летальным исходом, наблюдался более низкий уровень ХС ЛПВП-3 и содержание апопротеина А-I в ЛПВП-3, чем у больных с неосложненной формой течения заболевания.

Более высокий уровень ХС ЛПНП и соотношения апопротеина В к А-I, сопряженные со снижением количества апопротеина А-I и отношения ХС/апо-А-I в ЛПВП-3, обнаружены у больных атеросклерозом, характеризующимся поражением коронарного русла и брюшного отдела аорты и её ветвей по сравнению с больными изолированным коронарным атеросклерозом (Х.А.Курданов с соавт., 1985). Таким образом, если предполагать, что сниженный уровень ЛПВП-3 является одним из признаков, характеризующих наиболее выраженные сдвиги в системе липопротеидов плазмы крови, то возможные методы коррекции, направленные на нормализацию соотношений подфракций ЛПВП, заслуживают особого внимания клиницистов.

1.4. Применение эссенциальных фосфолипидов и физических тренировок – возможные методы коррекции дислиппротеидемий у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда

Из представленного обзора литературы следует, что развитие инфаркта миокарда сопровождается существенными и достаточно стойкими нарушениями в системе липопротеидов плазмы крови, влияющими на прогноз заболевания и трудоспособность больных. Это диктует необходимость поиска адекватных лечебных методов. В.И.Метелица (1980) подчеркивает, что дислиппротеидемия требует применения специфических средств только в случае её стабильности при повторных определениях показателей через два месяца, так как возможно их самостоятельное восстановление.

Основные пути лечения: восстановление должной массы тела, мышечной активности, базисная диета, модифицированная с учетом типовой специфики гиперлиппротеидемии медикаментозная терапия. Хотя последние два десятилетия приложено много усилий для создания эффективных и безопасных для длительного применения лекарственных средств гиполипидемического действия, надо признать, что больших успехов на этом пути пока не достигнуто. Единой классификации гиполипидемических препаратов нет. Wollenweber (1976) предложена группа основных действующих начал, которую составляют: никотиновая кислота и её производные, клофибриновая кислота и её производные, Д-тироксин, эстрогены, холестирамин, эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, липостабил, липофарм).

В связи с наличием доказательств существующей связи между содержанием фосфатидилхолина и свободного и эстерифицированного холестерина плазмы (Е.А.Строев, 1986), определенное

внимание привлекают эссенциальные фосфолипиды, нашедшие ранее применение в гепатологии. Препарат "Эссенциале" синтезирован в 1966 г. западногерманской фирмой "Наттерман Интернациональ" и внедрен в промышленное производство югославским заводом "Боснаилек". По химическому составу он представляет собой фосфатидилхолин с большим содержанием (до 70%) ненасыщенных жирных кислот, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и никотинамид, потенцирующий действие фосфатидилхолина. Последний является основным источником жирных кислот в процессе эстерификации холестерина в кровяном русле (Н.В.Бажрова, 1980).

Биологическая активность холино-фосфатидов зависит от содержания в них эссенциальных жирных кислот, в которых количество химически активных двойных связей определяет степень активности метаболической функции фосфолипидов. Линолевая и линоленовая кислоты не синтезируются в организме, это незаменимые жирные кислоты, организм формирует из них полиненасыщенные жирные кислоты, необходимые для постоянства клеточной структуры и её функционирования (Л.Самоховец с соавт., 1977). Печень содержит 12-14 граммов фосфолипидов на 100 г печёночной ткани, из них 70-80% составляют фосфатиды холина. Печень является основным органом синтеза и контроля метаболической функции фосфолипидов. Эссенциальные фосфолипиды непосредственно включаются в фосфолипидную структуру гепатоцита, стабилизируя структуру и функцию интрацеллюлярных мембран, и улучшают тем самым метаболизм: процесс окислительного фосфорилирования, обменные процессы через клеточные мембраны, нормализуют активность ферментативных систем, увеличивают детоксикационную функцию печени, стимулируют регенерацию гепатоцита.

В эксперименте на животных внутривенное введение полине-

насыщенного фосфатидилхолина способно вызывать снижение концентрации холестерина в крови, а также регресс атероматозных бляшек (Salvivo et al., 1984).

Изучению механизма действия "Эссенциале" у больных ИБС посвящены исследования В.Г.Кукеса с соавт. (1977). Было обнаружено снижение концентрации свободного холестерина при курсовом лечении, связанное с активацией ЛХАТ, для которой лучшим субстратом являются фосфолипиды, содержащие полиненасыщенные фосфатидилхолины, чем фосфолипиды, имеющие в составе преобладание насыщенных жирных кислот. Доказано снижение уровня триглицеридов за счет улучшения функции печени.

Большого внимания заслуживает эффект "Эссенциале", проявившийся двукратным статистически значимым увеличением содержания в плазме крови ХС ЛПВП (В.Г.Кукес с соавт., 1977).

Вопросу о применении эссенциальных фосфолипидов у больных ИБС с различными типами гиперлипотеидемии посвящен раздел диссертационной работы Е.А.Сеник (1979). Наряду с улучшением клинического состояния больных и показателей свертывающей системы крови доказано нормализующее влияние препарата на показатели общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП при ПА, ПБ и IУ типах ГЛП. Исследованиями А.С.Благосклонова с соавт. (1986) показана целесообразность включения в комплексное лечение больных ИБС эссенциальных фосфолипидов в сочетании с гемосорбцией. Комбинация гемосорбции с применением эссенциальных фосфолипидов позволяет усилить отток холестерина из плазматических мембран клеток путем активации ЛХАТ-реакции и ХС-акцепторных свойств ЛПВП. Однако исследований о влиянии эссенциальных фосфолипидов на уровень апопротеинов и состав подфракций ЛПВП, играющих важную роль в регуляции липопротеидного обмена, нам не встретилось.

Среди факторов, определяющих уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПНП и их основных протеинов, важное значение имеет степень физической активности. Организм человека сохранил адаптационные, в том числе двигательные, реакции в условиях стрессовой гиперпродукции катехоламинов. Больные инфарктом миокарда в течение определенного времени находятся в условиях гипокинезии, способствующей снижению устойчивости миокарда к физическим нагрузкам (В.С.Гасилин, 1976). Поэтому физический метод реабилитации этой категории больных в последние годы приобрел особенно важное значение.

Адекватная физическая нагрузка у больных инфарктом миокарда способствует восстановлению утраченной адаптации к физической активности, улучшению периферического и коронарного кровообращения, нормализации психологического статуса, а также обменных процессов (Р.М.Ахрем-Ахремович с соавт., 1966; Д.М.Аронов с соавт., 1974; П.А.Алексеев, 1975; В.И.Зайцев с соавт., 1982).

Н.Д.Гогохия (1980) получены данные о влиянии длительных физических тренировок на уровень стероидных гормонов и липидов крови больных, перенесших инфаркт миокарда. Тренировки способствовали повышению уровня ХС ЛПВП и оказали существенное влияние на характер ответа коры надпочечников на дозированную физическую нагрузку, достоверно повысив уровень андрогенов и снизив концентрацию эстрогенов. Подобные сдвиги в ответ на физическую нагрузку у больных ИБС отражают улучшение адаптационных реакций организма (Д.М.Аронов с соавт., 1985).

При физических тренировках у здоровых и больных ИБС не только меняется соотношение ЛПВП и ЛПНП, но и расширяется спектр ЛПВП за счет прироста ЛПВП-2 (Wood, 1985).

La Rova et al. (1982), не отрицая влияния физической ак-

тивности на липопротеиды крови, высказывает сомнения в возможности получения эффекта в связи с ограничением интенсивности тренировок у больных инфарктом миокарда. Однако в результате 18-месячного курса тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда, по данным И.К.Шхвацабая с соавт.(1978), произошло снижение уровня холестерина с 286 до 232 мг/дл.

У больных с тяжелой формой постинфарктной стенокардии 9-недельный курс тренировок в условиях стационара привел к повышению работоспособности по данным велоэргометрии на 40%, снижению уровня триглицеридов и ХС ЛПНП, сохраняющемуся в течение 6 месяцев после окончания лечения (Stuble et al., 1983). Изменений концентрации ХС ЛПВП и апопротеина А-I не наблюдалось.

Исследованиями А.В.Ветрова (1985) показано нормализующее влияние физических тренировок на белково-липидные соотношения у больных 30-39 лет, перенесших инфаркт миокарда за 6-8 месяцев до начала тренировочной программы. Оно проявилось снижением содержания триглицеридов и апопротеина В, повышением концентрации ХС ЛПВП и апопротеина А-I, что явилось доказательством увеличения количества частиц ЛПВП.

Предполагаемый механизм влияния физических тренировок на липопротеидный обмен связан с активацией липопротеидлипазы жировой ткани, положительно коррелирующей с концентрацией ХС ЛПВП (Nikkilä et al., 1978; Kekki, 1980). Под влиянием физических тренировок возрастает и активность ЛХАТ (Lopez et al., 1974). Имеются данные об увеличении эстерифицированного ХС плазмы крови под влиянием 16-недельной программы лечения (Sutherland et al., 1983).

В последние годы все более подтверждается нормализующее влияние длительных интенсивных физических тренировок на пока-

затели липопротеидного обмена у больных ИБС (Kiens et al., 1980; Ballantyne et al., 1981; Hartung et al., 1981). В числе нерешенных остаются вопросы о влиянии этого метода немедикаментозной терапии на состав и функциональную активность ЛПВП при сравнительно коротких курсах физических тренировок.

По данным И.К.Шхвацабая с соавт.(1978) возможный срок начала физических тренировок при субмаксимальном уровне нагрузки - 6-12 месяцев после развития инфаркта миокарда. Однако по более поздним рекомендациям В.А.Люсова с соавт.(1982) тренировки больных инфарктом миокарда можно начинать спустя 10 недель после развития инфаркта, а продолжительность тренировочного курса диктуется сроком проявления эффекта, который наступает после 3 недели лечения. Авторы предлагают минимальную продолжительность лечения - 10 недель.

Представленные данные определили сделанный нами выбор пробных методов лечения и одну из задач исследования: дополнить имеющиеся представления о влиянии препарата "Эссенциале" и интенсивных физических тренировок на показатели липопротеидного метаболизма у больных инфарктом миокарда на поликлиническом этапе реабилитации, охватывающем у большинства наших пациентов период с 60 по 120 дни болезни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных групп людей

Обследовано 130 больных крупноочаговым инфарктом миокарда, находившихся на лечении в Свердловском областном кардиологическом центре. В исследование вошли больные старше 40 лет, средний возраст - $53,4 \pm 0,7$ года (табл.2.1).

Таблица 2.1

Возрастно-половой состав обследованных больных инфарктом миокарда

П о л	Возраст, лет	Количество обследованных	Средний возраст ($M \pm m$)
Мужчины	40-49	40	$45,3 \pm 0,2$
	50-59	40	$57,7 \pm 0,2$
	60 и старше	25	$65,1 \pm 0,4$
Женщины	55 и старше	25	$65,6 \pm 0,7$

Диагностика инфаркта миокарда основывалась на комплексе клинических, электрокардиографических и лабораторных данных. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) осуществлялась в динамике в 12 общепринятых отведениях. Лабораторная диагностика включала в себя характерные для инфаркта миокарда изменения периферической крови и активности ферментов.

Обследование проводилось на 3, 30, 60 и 120 дни болезни.

У 67 человек диагностирован инфаркт миокарда передней локализации (передней стенки, боковой, верхушки и межжелудоч-

ковой перегородки), у 63 – задних отделов левого желудочка. У 76 больных поражение носило трансмуральный характер, у 12 человек зарегистрирован повторный инфаркт миокарда.

Острый период болезни у 47 человек протекал с явными нарушениями сердечного ритма и проводимости, у 9 – осложнился развитием перикардита, у 7 – острой аневризмой левого желудочка, диагностика которой подтверждена с помощью эхокардиографии; у 3 больных – острой левожелудочковой недостаточностью, у 1 больного – кардиогенным шоком.

В соответствии с клиническими особенностями течения восстановительного периода (С.С.Барац с соавт., 1975), были выделены следующие группы больных: 51 человек (43%) – с явлениями коронарной недостаточности в виде стенокардии напряжения и покоя; 33 человека (30%) – больные, у которых преобладали симптомы недостаточности кровообращения; 8 человек (4%) – период реабилитации у этих больных протекал преимущественно с астено-невротическими проявлениями; 28 человек (23%) – больные с малосимптомным течением восстановительного периода.

В связи с тем, что 36 больных наблюдались не регулярно, были одно-двукратно обследованы еще 60 больных инфарктом миокарда старше 40 лет. Их биохимические показатели, полученные в указанные сроки болезни, использовались для вычисления средних величин. Для объективного исключения искусственного подбора показателей с помощью ЭВМ СМ-4 были вычислены коэффициенты вариации средних арифметических. Их значения колебались в пределах 10–20%, что свидетельствует о типичности средней арифметической и однородности группы.

Группы сравнения составили 120 мужчин хронической формой ИБС в виде стабильной стенокардии (средний возраст –

50,9±0,1 г.) и 120 мужчин без клинических признаков ИБС и другой патологии, ассоциируемой с нарушениями в системе липопротеидов. Средний возраст их - 55,3±0,6 г.

По отношению к показателям липопротеидного обмена изучаемые группы людей были отобраны непреднамеренно.

В период обследования гиполипидемические препараты не использовались.

2.2. Функциональные методы исследования

Определение толерантности к физической нагрузке проведено 50 больным инфарктом миокарда на 60 и 120 дни болезни в целях контроля за эффективностью физических тренировок и применением препарата "Эссенциале". Использовался велоэргометр "Siemens-Elementa". Проба проводилась в положении "сидя" со скоростью педалирования 60 об/мин. Исходный уровень нагрузки составлял 150 кгм/мин с последующим увеличением на эту же величину. Продолжительность работы на каждой ступени нагрузки составляла 5 минут. Критериями прекращения пробы являлись развитие приступов стенокардии или признаков ишемии миокарда на ЭКГ, либо достижение субмаксимального уровня частоты сердечных сокращений. Регистрация ЭКГ осуществлялась по Нэбу (Neb, 1938) на электрокардиографе 6-НЕК-4 на 1,3,5 минутах каждой ступени нагрузки, на 1,3,5,7 и 10 минутах восстановительного периода. В эти же сроки регистрировались частота сердечного ритма и артериальное давление. При анализе показателей, отражающих состояние физической работоспособности и реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку, использовались следующие параметры: максимальная частота сердечных сокращений,

максимальное систолическое давление, двойное произведение на уровне пороговой нагрузки, мощность и время пороговой нагрузки.

2.3. Биохимические методы исследования

Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после 14-часового голодания. Для исследования использовалась плазма крови.

2.3.1. Определение липидов плазмы крови

У всех обследуемых определяли содержание общего холестерина по методу Abell (1952) в классическом варианте, триглицеридов по методу Carlson (1963). Указанные методы являются унифицированными для клинических лабораторий нашей страны.

2.3.2. Определение холестерина липопротеидов высокой плотности и их субфракционного состава

Определение ХС ЛПВП проводилось в соответствии с методическими рекомендациями (А.Н.Климов, Е.И.Ганелина, 1975) в супернатанте после осаждения ЛПНП и ЛПОНП гепарином в присутствии ионов марганца ($MnCl_2$). Помимо концентрации ХС ЛПВП в плазме, учитывалось и его процентное отношение к общему ХС, так как этот показатель является одним из диагностических тестов, отличающих больных ИБС (Brunner et al., 1979).

Для количественной оценки подклассов ЛПВП (ЛПВП-2 и ЛПВП-3) по уровню входящего в их состав ХС использовался метод препаративного ультрацентрифугирования в градиенте солевой плотности с помощью ультрацентрифуги "Beckman". С целью изучения функциональной активности ЛПВП в препаратах ЛПВП-2

и ЛПВП-3 определяли концентрацию эстерифицированного холестерина. Исследования проводились согласно методическим рекомендациям Н.В.Перовой с соавт.(1983).

2.3.3. Количественное определение аполипопротеинов А-I и В в плазме крови больных инфарктом миокарда

Содержание белковых компонентов липопротеидных частиц - апопротеинов В и А-I - определялось методом "ракетного" иммуноэлектрофореза с помощью моноспецифических антисывороток в лаборатории дислипопротеидемий ВКНЦ АМН СССР (заведующий - д.м.н. Н.В.Перова) в динамике у 20 больных. Пользуясь случаем, автор еще раз приносит глубокую благодарность д.м.н. Н.В. Перовой и сотрудникам возглавляемой ею лаборатории за предоставленную возможность провести указанные исследования и помощь в оценке полученных результатов. Использовался метод электроиммунодиффузии, разработанный Лауреллом (1972) и в дальнейшем модифицированный Алауповичем (1976). В последующем для каждого больного был рассчитан коэффициент, предложенный Avogaro et al.(1979) и представляющий собой отношение концентрации апопротеина В к концентрации апопротеина А-I. По данным литературы (Н.В.Перова,1982), этот коэффициент имеет преимущества перед индексом атерогенности в случаях, когда у больных не наблюдается дислипопротеидемии.

2.3.4. Определение типа дислипопротеидемий

Методика фенотипирования ДЛП, предложенная А.Н.Климовым и Н.Г.Никульчевой (1984), предполагает анализ соотношений таких показателей как общий вид плазмы, содержание в ней общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициент атероген-

ности и др. Важным для выявления ДЛП является выбор критериев нормы. Поскольку соответствующих эпидемиологических исследований в г.Свердловске пока не проводилось, границы "клинической нормы" были приняты в соответствии с данными Б.М.Липовецкого с соавт.(1982), полученными при изучении показателей липидного состава крови больных ИБС и здоровых лиц старше 40 лет (табл.2.2). Содержание ХС ЛПНП рассчитывалось по формуле Friedwald et al.(1972), ХС ЛПОНП - как результат ТГ/5 (Rif-kind,1970); коэффициент атерогенности, выявляющий соотношение ХС атерогенных фракций к ХС ЛПВП (А.Н.Климов,1977).

Таблица 2.2

Границы "клинической нормы" концентрации общ.ХС, ТГ, ХС ЛПВП и К атерогенности по данным Б.М.Липовецкого и соавт.(1982)

	Показатели			
	Общ.ХС мг/дл	ТГ мг/дл	ХС ЛПВП мг/дл	К атерог. отн.ед.
Больные ИБС	221 ± 4,8	113 ± 5,6	51 ± 2,0	3,5±0,19
Здоровые	230 (верхняя граница)	150 (верхняя граница)	45 (нижняя граница)	

2.4. Биофизический оптико-поляризационный метод исследования препаратов липопротеидов высокой плотности плазмы крови

Совместно с отделом прикладной биофизики Уральского политехнического института им.С.М.Кирова (зав.отделом - проф. Р.И.Минц) оптико-поляризационным методом с помощью биологического исследовательского микроскопа МБИ-15 изучались особенности агрегации препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3 43 больных ин-

фарктом миокарда и II здоровых доноров.

Исследования проводились в условиях выдержки при комнатной температуре. Для очистки образцов ЛПВП от солевых добавок применялся метод диализа. Поверхности предметного и покровного стекол обрабатывались для создания однородной гомеотропной ориентации. Время просмотра в поляризованном свете при увеличении от $\times 150$ до $\times 400$ определялось, исходя из условий появления структурных изменений в модельной полифазной системе, состоящей из лецитина, ХС и эфиров ХС. Во всех исследованных препаратах определяли следующие особенности: наличие анизотропной фазы, её тип, время появления, текстура, морфология, механизм кристаллизации, наследование структуры предшествующей фазы, связь с подложкой. В процессе последующего анализа судили о характере надмолекулярного упорядочения, модификации выделившихся фаз, кинетике их формирования, сопряженности жидкокристаллических свойств ЛПВП с клиническими и биохимическими данными.

2.5. Статистический анализ фактического материала

Статистическая обработка материала проводилась в соответствии с данными литературы (Л.С.Каминский, 1964; И.В.Поляков с соавт., 1975). Оценивались такие параметры как средние величины (M), среднее квадратическое отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической ($\pm m$), уровень значимости (p) с учетом распределения t -критерия Стьюдента, коэффициент корреляции.

Математическая обработка проводилась на ЭВМ типа СМ-4.

ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВО-ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ЧЕТЫРЕХ МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

3.1. Липиды и аполипротеины плазмы крови у больных в динамике инфаркта миокарда

Анализ фактического материала настоящего исследования был начат с сопоставления белково-липидных показателей в различные сроки развития инфаркта миокарда. В литературе имеются сообщения о том, что инцидент острой коронарной недостаточности, каким является инфаркт миокарда, вызывает глубокие атерогенные нарушения, сохраняющиеся длительно: до I года наблюдений (В.И.Шабельник, 1968; Е.А.Ноева с соавт., 1985). Cutforth et al. (1972) даже выдвинуто предложение - исследовать плазменные липиды лишь через 6 месяцев после развития инфаркта миокарда. Однако, учитывая возможность сопряженности расстройств липидного метаболизма с клиническими особенностями течения инфаркта, несомненно оказывающими влияние на прогноз заболевания и трудоспособность больных, перенесших инфаркт миокарда, мы исследовали показатели системы плазменных липопротеидов в остром периоде (3 сутки) и в периоде восстановления (30, 60 и 120 дни), ограничившись средним ориентировочным сроком окончания поликлинического периода реабилитации больных инфарктом миокарда, когда решается вопрос трудоспособности этих пациентов (В.С.Гасилин с соавт., 1984).

Результаты, полученные при исследовании концентрации общего ХС плазмы, ХС ЛПВП, ТГ и холестеринавого коэффициента атерогенности у больных в динамике инфаркта миокарда представлены в табл.3.1. Они указывают, что 3 сутки болезни характеризуются относительно низким уровнем общего ХС и ТГ, вы-

Таблица 3.1

Спектр липопротеидов плазмы крови больных инфарктом миокарда ($M \pm m$) при динамическом наблюдении

Группа обследованных	Срок наблюдения (дни)	Показатели			
		Общ. ХС мг/дл	ХС ЛПВП мг/дл	ТГ мг/дл	К атер. отн. ед.
Больные инфарктом миокарда	3	205,3±1,0 n=130	55,3±0,5 26,9% n=130	98,9±1,8 n=126	3,2±0,05 n=130
	30	270,5±1,5 n=130	48,9±0,3 18,1% n=130	103,9±1,6 n=130	4,2±0,04 n=130
	60	260,1±1,2 n=112	52,4±0,4 20,1% n=111	113,3±1,2 n=113	4,1±0,04 n=111
	120	263,8±2,3 n = 75	54,5±0,5 20,7% n = 70	110,9±3,4 n = 70	4,4±0,06 n = 70
P 3- 30		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
P 3- 60		< 0,01	< 0,02	< 0,01	< 0,01
P 3-120		< 0,02	< 0,02	< 0,01	< 0,01
P _{30- 60}		< 0,02	< 0,01	< 0,02	< 0,05
P ₃₀₋₁₂₀		< 0,02	< 0,01	н.д.	< 0,01
P ₆₀₋₁₂₀		н.д.	< 0,02	н.д.	< 0,01

соким содержанием ХС ЛПВП, составляющим в среднем 26,9% от общего ХС, что в условиях стресса согласуется с механизмом липолитического действия катехоламинов, посредником которого является циклический аденозин-3'5'-монофосфат (цАМФ) (Р.У. Стаут, 1985). ЦАМФ активирует гормон-зависимую липазу, расщепляющую ТГ до свободных жирных кислот, диглицеридов и глицерина (А.Н.Климов, 1972). Повышение уровня ЛПВП, о котором мы судим на основании содержания входящего в их состав ХС (Fredrickson et al., 1958), связывают с их функцией транспортировать свободные жирные кислоты, циркулирующие в крови в избыточном количестве. Возможно также, что относительно высокий уровень ХС ЛПВП является результатом липопротеидлиполиза ЛПОНП (Eisenberg et al., 1972). Учитывая неравноценность липопротеидов в отношении их атерогенного действия, трансформация липопротеидов в кровяном русле, изменяющая в данном случае спектр липопротеидов в пользу ЛПВП, вероятно, имеет важное физиологическое значение.

В литературе опубликован ряд сообщений, в которых изложены результаты исследований системы липопротеидов в условиях экстремальных воздействий (В.И.Турчинский, 1970; Л.М.Поляков, 1977; Л.Е.Панин с соавт., 1979). Они свидетельствуют о том, что стрессовые ситуации сопровождаются сдвигом липопротеидного профиля в сторону увеличения ЛПВП и снижения уровня ЛПНП, что в свою очередь указывает на участие системы плазменных липопротеидов в адаптационных процессах.

К 30 дню болезни наблюдается значительный прирост содержания общего ХС, достоверно повышается средний уровень ТГ и снижается концентрация ХС ЛПВП. Среднее значение ХС ЛПВП на 30 день составило $48,9 \pm 0,3$ мг/дл, однако его процент по отно-

шению к общему ХС значительно снижен (18,1%). Повышение атерогенного потенциала крови отразилось возросшим коэффициентом атерогенности. Подобные изменения после 3 суток инфаркта миокарда наблюдали и другие авторы (Р.С.Хамитова, 1981; Е.А.Ноева с соавт., 1983). Причина произошедших изменений связана с нарушением липопротеидлиполиза. В условиях нормоксии образующиеся в процессе липолиза жирные кислоты обеспечивают около 60% потребности миокарда в субстратах окисления (В.В.Гацуря, 1981). Поскольку больные инфарктом миокарда находятся в условиях гипокинезии, адекватной утилизации свободных жирных кислот, в избытке циркулирующих в крови, не происходит и они используются печенью для ресинтеза липидов. Кроме того, повышение уровня свободных жирных кислот тормозит ферментативную активность липопротеидлипазы (Robinson, 1970) и ограничивает катаболизм ЛПОНП. Г.Г.Ефремушкин с соавт. (1979) в эксперименте и на клиническом материале доказали, что в условиях стресса усиленный липолиз сменяется липогенезом – сначала малостойчивых ЛПОНП, распадающихся и отдающих свои ингредиенты для синтетических и энергетических целей, а с третьей недели инфаркта миокарда – ЛПНП. Повышение содержания атерогенных фракций липопротеидов происходило на фоне снижения уровня ЛПВП.

С 30 по 60 день инфаркта миокарда наблюдается дальнейшее увеличение концентрации ТГ. Fredrickson (1969) считает этот факт закономерным, так как уровень триглицеридемии сопряжен с увеличением в плазме крови после возникновения инфаркта миокарда богатых триглицеридами ЛПОНП. По данным автора в остром периоде триглицеридемия наблюдалась у 47% больных, а после 6 месяцев – у 82%. Tollin et al. (1984) считают

замедленное выведение из организма ТГ характерным для больных ИБС.

Проведенное наблюдение показало, что к 60 дню болезни, несмотря на определенное снижение уровня общего ХС и повышение концентрации ХС ЛПВП, сохраняется относительная гипоальфахолестеринемия, стойкое повышение содержания общего ХС плазмы крови, что в сочетании с повышенным холестериновым коэффициентом атерогенности свидетельствует о преобладании системы транспорта ХС в сосудистую стенку над системой его выведения (А.Н.Климов с соавт., 1983).

В связи с тем, что на уровень плазменных липидов определенное влияние оказывает возраст и пол больных (Д.Ф.Чеботарев с соавт., 1967; Е.Н.Герасимова с соавт., 1973, 1978, 1980; А.Н.Климов, 1980), нами проанализированы соответствующие показатели внутри каждой исследуемой группы. Результаты, представленные в табл.3.2 - 3.5, свидетельствуют о том, что динамика изучаемых показателей в каждой группе больных принципиально не отличается от результатов, представленных выше. Однако более выраженные отклонения в восстановительном периоде инфаркта миокарда сформировались в группе сравнительно молодых мужчин /40-49 лет/ (рис.1-3).

Н.В.Баурова с соавт.(1981) связывают относительное снижение основных липидных показателей у больных старших возрастных групп при неосложненном течении инфаркта миокарда с менее выраженной активацией симпатoadреналовой системы в остром периоде заболевания, а также с уменьшением интенсивности метаболических процессов, в частности, липолиза и липогенеза. По-видимому, менее выраженная гиперхолестеринемия в пожилом возрасте связана с преобладанием у них фиброзных процессов.

Таблица 3.2

Средний уровень липидов в плазме крови мужчин 40-49 лет

	Показатели											
	Общ. ХС (мг/дл)			ХС ЛПВП (мг/дл и в % от общ.ХС)			ТГ (мг/дл)			К атер. (отн.ед.)		
	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Срок наблюдения (дни ИМ)	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60
Кол-во случаев (n)	22	30	40	22	30	40	22	30	40	22	30	38
M ± m	218,7 ± 1,3	273,4 ± 5,1	270,4 ± 3,9	56,2 ± 1,9 25,8	50,7 ± 0,7 18,5	52,2 ± 1,3 19,3	105,5 ± 5,7	107,1 ± 4,1	125,2 ± 5,9	3,2 ± 0,24	3,9 ± 0,11	4,5 ± 0,16
	P _{I-2} < 0,01			P ₄₋₅ < 0,01			P ₇₋₈ н.д.			P ₁₀₋₁₁ < 0,01		
	P _{I-3} < 0,01			P ₄₋₆ н.д.			P ₇₋₉ < 0,02			P ₁₀₋₁₂ < 0,01		
	P ₃₋₄ н.д.			P ₅₋₆ н.д.			P ₈₋₉ < 0,01			P ₁₁₋₁₂ < 0,01		

Таблица 3.3

Средний уровень липидов в плазме крови мужчин 50-59 лет

	Показатели											
	Общ.ХС (мг/дл)			ХС ЛПВП (мг/дл и % от общ. ХС)			ТГ (мг/дл)			К атер. (отн.ед.)		
	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Срок наблюдения (дни ИМ)	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60
Кол-во случаев (n)	20	39	44	20	39	44	17	37	44	20	39	44
M ± m	220,5 ± 5,9	255,9 ± 4,0	242,8 ± 7,4	58,1 ± 2,3 26,3	49,3 ± 1,1 19,3	48,3 ± 0,6 19,9	96,2 ± 11,0	142,8 ± 7,8	110,2 ± 2,2	3,0 ± 0,15	4,4 ± 0,12	4,1 ± 0,10
	P _{I-2}	< 0,01		P ₄₋₅	< 0,01		P ₇₋₈	< 0,01		P ₁₀₋₁₁	< 0,01	
	P _{I-3}	< 0,01		P ₄₋₆	< 0,01		P ₇₋₉	н.д.		P ₁₀₋₁₂	< 0,01	
	P ₂₋₃	н.д.		P ₅₋₆	н.д.		P ₈₋₉	< 0,01		P ₁₁₋₁₂	н.д.	

Таблица 3.4

Средний уровень липидов в плазме крови мужчин старше 60 лет

	Показатели											
	Общ. ХС (мг/дл)			ХС ЛПВП (мг/дл и % от общ. ХС)			ТГ (мг/дл)			К атер. (отн.ед.)		
	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Срок на- блюдения (дни ИМ)	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60
Кол-во случаев (n)	17	25	25	16	25	25	15	25	25	15	25	25
M ± m	225,6 ± 9,0	268,2 ± 6,5	253,6 ± 3,2	56,5 ± 4,2	53,0 ± 1,6	50,5 ± 1,2	86,5 ± 9,6	115,8 ± 6,8	108,1 ± 5,3	3,1 ± 0,22	4,1 ± 0,20	3,9 ± 0,17
				25,0	19,8	19,9						
	P _{I-2}	< 0,01		P ₄₋₅	н.д.		P ₇₋₈	< 0,02		P ₁₀₋₁₁	< 0,01	
	P _{I-3}	< 0,01		P ₄₋₆	н.д.		P ₇₋₉	н.д.		P ₁₀₋₁₂	< 0,01	
	P ₂₋₃	< 0,05		P ₅₋₆	н.д.		P ₈₋₉	н.д.		P ₁₁₋₁₂	н.д.	

Таблица 3.5

Средний уровень липидов в плазме крови женщин старше 55 лет

	Показатели											
	Общ.ХС (мг/дл)			ХС ЛПВП (мг/дл и % от общ.ХС)			ТГ (мг/дл)			К атер.(отн.ед.)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Срок на- блюдения (дни ИМ)	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60	3	30	после 60
Кол-во случаев (n)	19	25	25	19	25	25	19	25	25	19	25	25
M ± m	222,9 ± 3,3	294,2 ± 5,2	254,8 ± 1,4	54,8 ± 2,0	51,8 ± 1,7	53,7 ± 1,5	98,8 ± 4,2	140,0 ± 6,1	112,4 ± 6,6	3,1 ± 0,27	4,4 ± 0,18	3,8 ± 0,18
				24,6	17,5	21,1						
	P ₁₋₂	< 0,01		P ₄₋₅	н.д.		P ₇₋₈	< 0,01		P ₁₀₋₁₁	< 0,01	
	P ₁₋₂	< 0,01		P ₄₋₅	н.д.		P ₇₋₈	< 0,05		P ₁₀₋₁₂	< 0,02	
	P ₂₋₃	< 0,01		P ₅₋₆	н.д.		P ₈₋₉	< 0,01		P ₁₁₋₁₂	< 0,02	

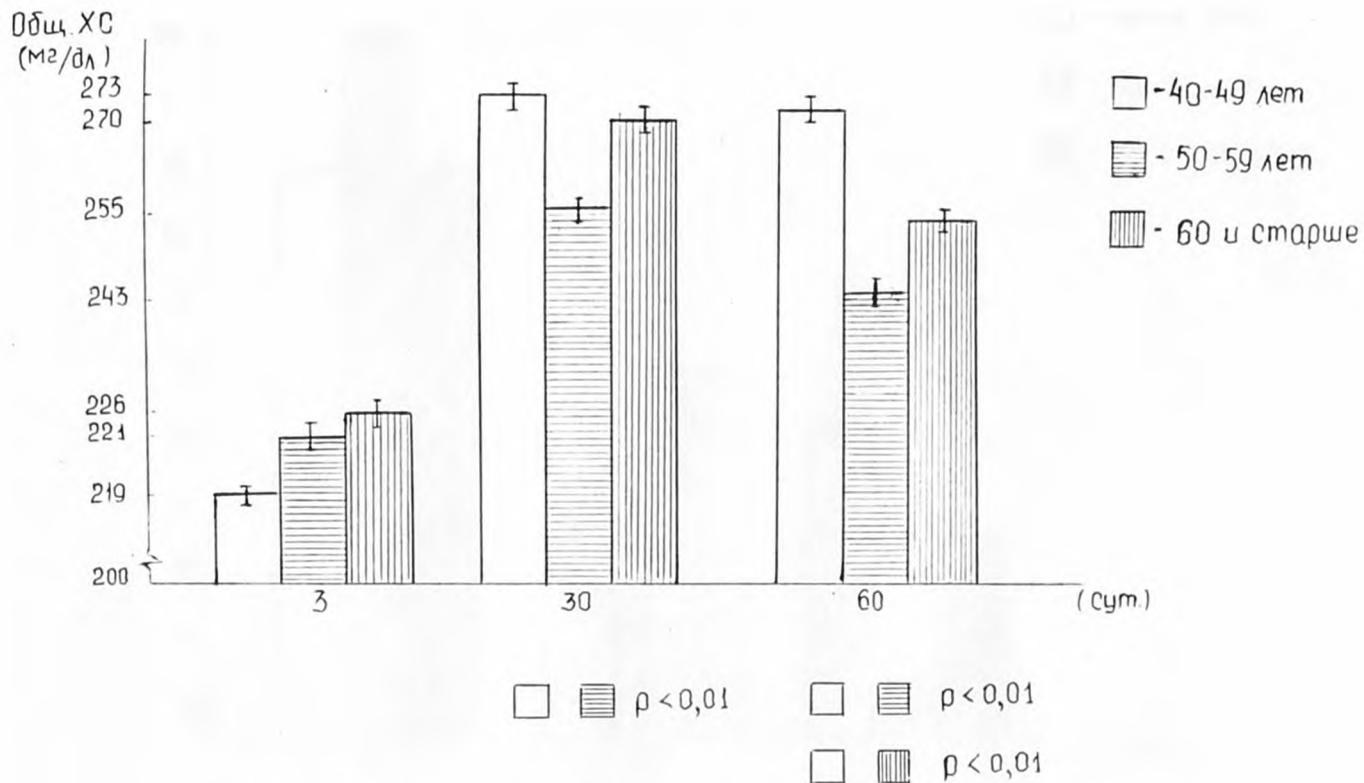


Рис. I. График распределения общего ХС плазмы крови в различных возрастных группах мужчин в динамике инфаркта миокарда

ХС ЛПВП
(мг/дл)

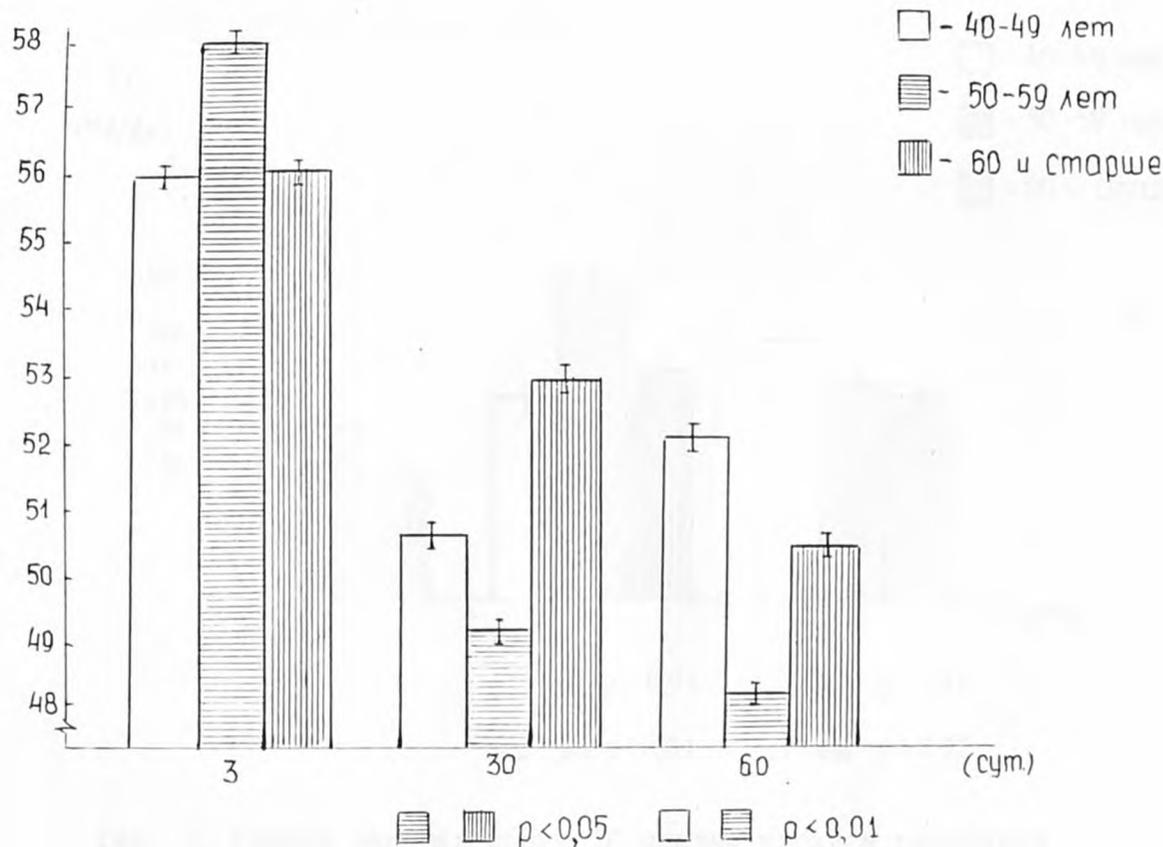


Рис. 2. График распределения ХС ЛПВП в различных возрастных группах мужчин в динамике инфаркта миокарда

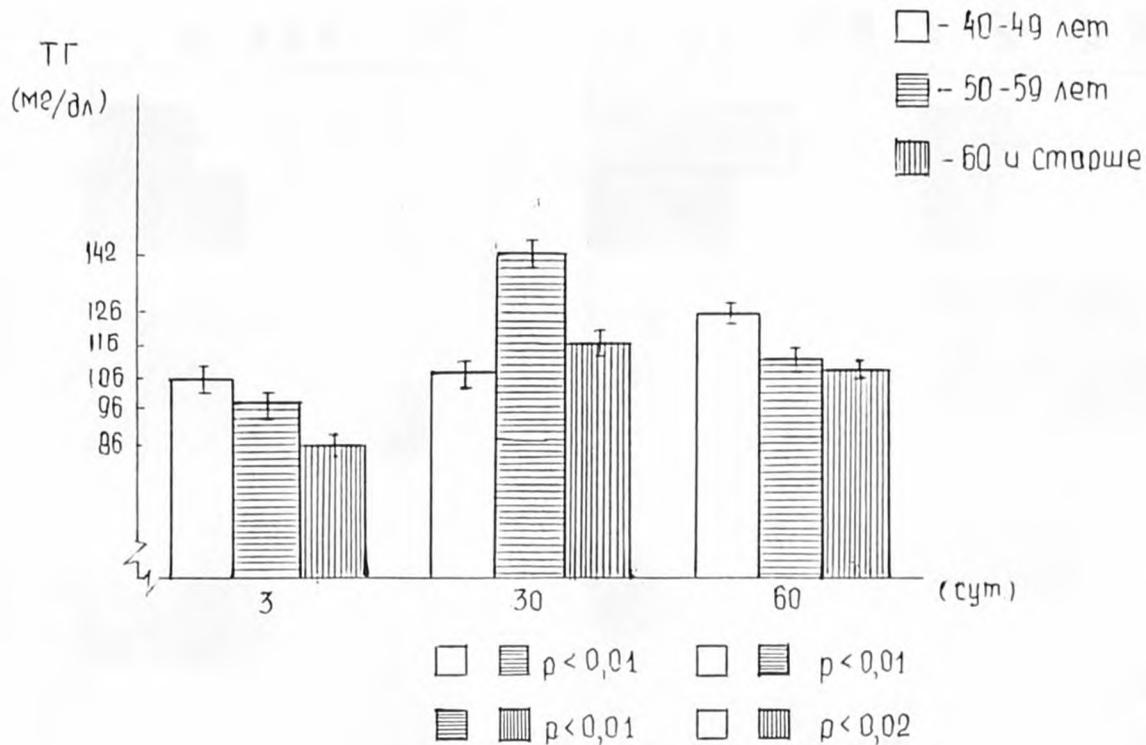


Рис. 3. График распределения ТГ плазмы крови в различных возрастных группах мужчин в динамике инфаркта миокарда

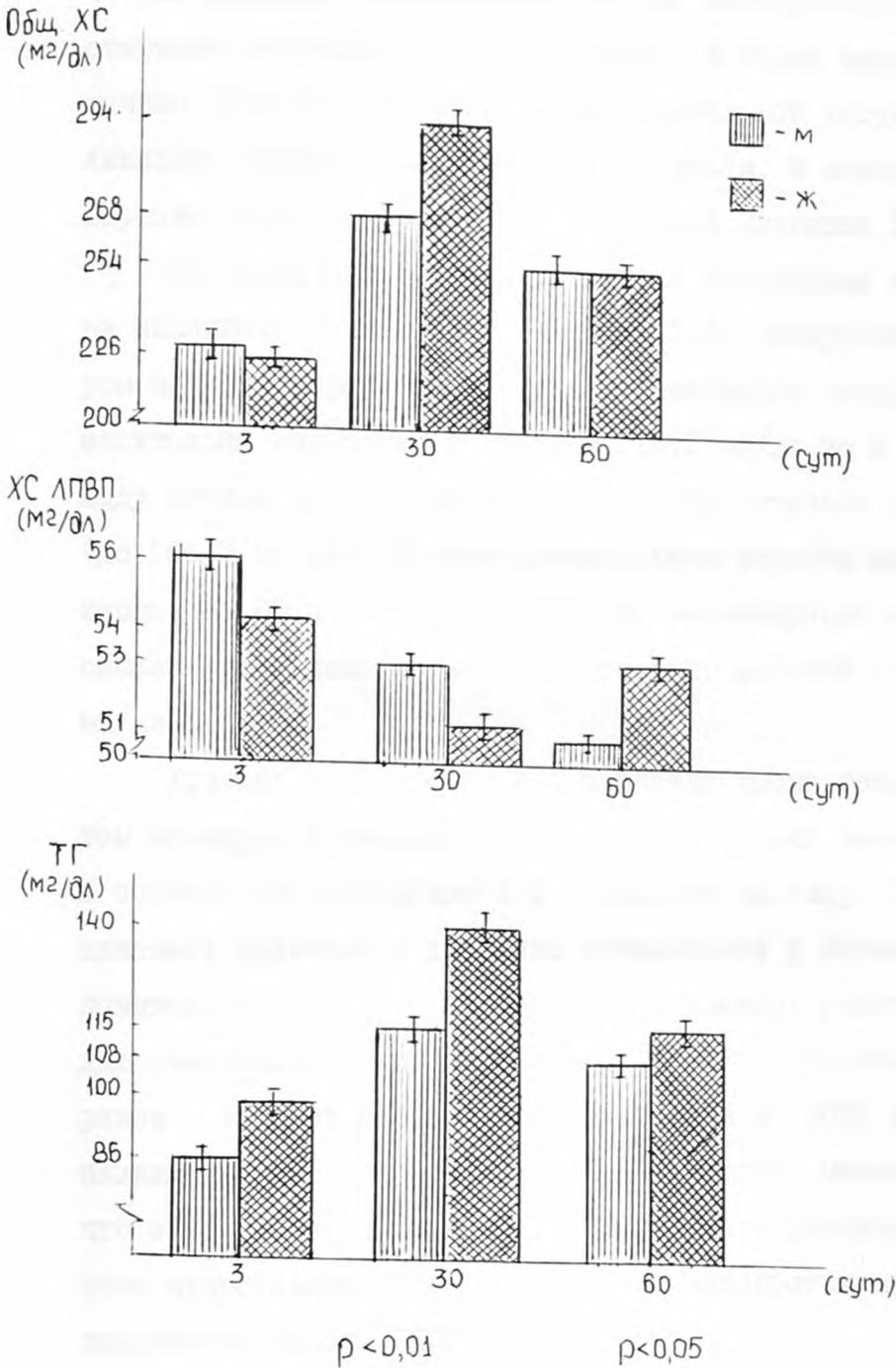


Рис. 4. График распределения общ.ХС, ХС ЛПВП, ТГ в группах мужчин и женщин в динамике инфаркта миокарда

Четких различий показателей системы липопротеидов больных старшего возраста, мужчин и женщин, в наших материалах не получено (рис. 4). Вероятно, роль гуморальной регуляции обмена липидов, принадлежащая половым гормонам, в данном возрастном периоде существенно нивелируется (Л.А.Мясников, 1969).

При количественном определении содержания в плазме крови аполипопротеинов В и А-I (табл. 3.6) обнаружено, что в остром периоде инфаркта миокарда концентрация апопротеина В относительно невысока (в среднем 116,1 мг/дл на 3 сутки), к исходу месяца уровень этого протеина значительно возрастает (до 166,7 мг/дл). В восстановительном периоде инфаркта миокарда, на 60 и 120 сутки болезни, концентрация его несколько снижается, однако остается достаточно высокой (147,1-142,9 мг/дл).

Уровень апопротеина А-I в плазме крови больных инфарктом миокарда в течение 4 месяцев наблюдения монотонно снижен, и соотношение апо-В/апо-А-I превышает единицу. Сопоставляя динамику белковых и липидных показателей у больных в восстановительном периоде заболевания, а именно: увеличение к 30 дню содержания апопротеина В, общего холестерина и триглицеридов - с одной стороны, снижение доли ХС ЛПВП в сочетании с низким уровнем апопротеина А-I - с другой, можно заключить, что эти изменения произошли в результате увеличения количества атерогенных, апо-В-содержащих липопротеидов и снижения количества частиц ЛПВП (рис. 5).

В дальнейших исследованиях мы уделили более пристальное внимание изучению класса ЛПВП, прежде всего - особенностям субфракционного распределения этих частиц. В табл. 3.7 представлены результаты динамики концентрации ХС ЛПВП-2 и ХС ЛПВП-3, выделенных методом препаративного ультрацентрифу-

Таблица 3.6

Уровни аполипопротеинов В и А-I у больных
в динамике инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Срок ИМ (дни)	Показатели		
	Апо-В мг/дл	Апо А-I мг/дл	$\frac{\text{Апо В}}{\text{Апо А-I}}$
3 n = 15	116,1 ± 5,7	106,1 ± 3,9	1,1 ± 0,04
30 n = 15	166,7 ± 7,7	109,2 ± 3,6	1,3 ± 0,10
60 n = 20	147,1 ± 4,8	101,4 ± 2,7	1,3 ± 0,30
120 n = 10	142,9 ± 4,7	107,9 ± 5,3	1,3 ± 0,07
P 3-30	< 0,01	н.д.	н.д.
P 3-60	< 0,01	н.д.	н.д.
P 3-120	< 0,01	н.д.	< 0,02
P ₃₀₋₆₀	< 0,05	н.д.	н.д.
P ₃₀₋₁₂₀	< 0,02	н.д.	н.д.
P ₆₀₋₁₂₀	н.д.	н.д.	н.д.

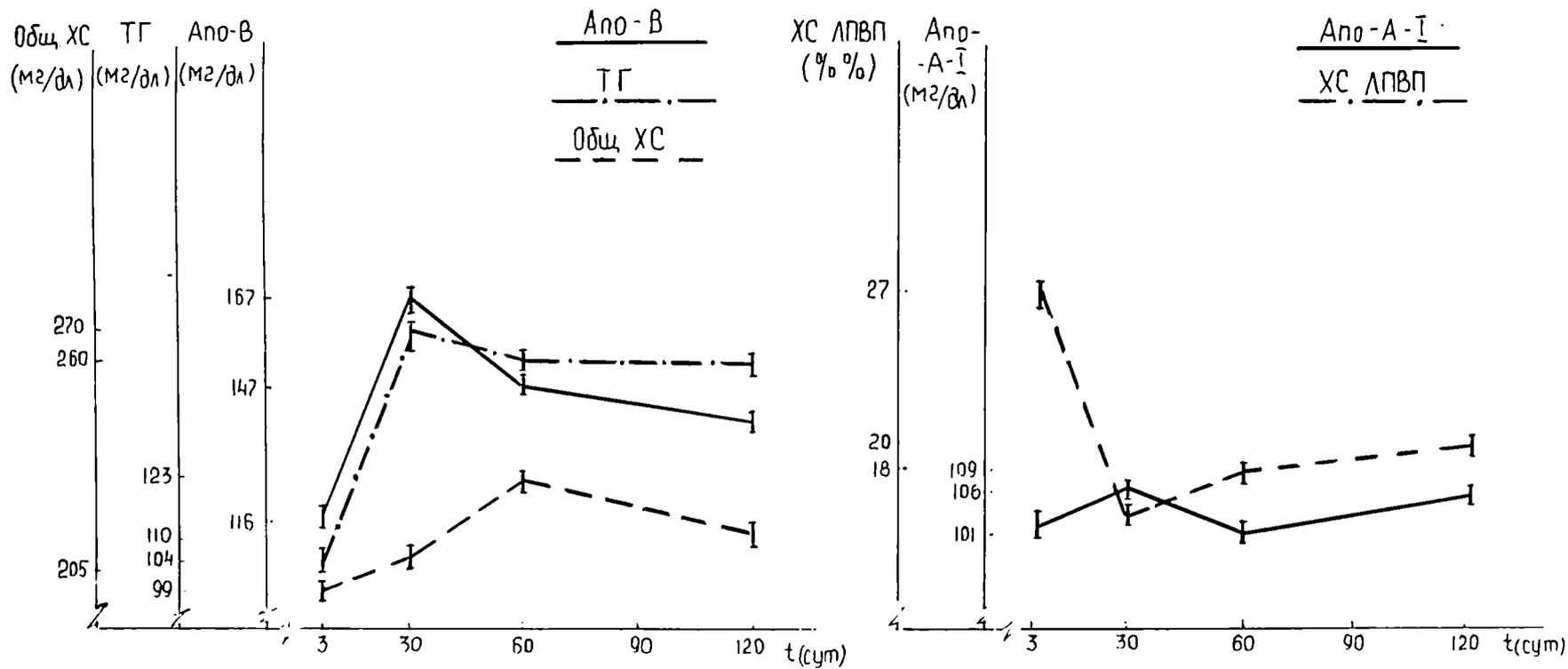


Рис. 5. Изменения липидных и белковых показателей у больных в динамике инфаркта миокарда

Таблица 3.7

Показатели общего и эстерифицированного ХС в под-
фракциях ЛПВП у больных в динамике инфаркта миокарда
($M \pm m$)

№ пп	Группа обследованных	Срок наблюдения	ХС ЛПВП-2 мг/дл	ХС ЛПВП-3 мг/дл	Эстер.ХС ЛПВП-2 %	Эстер.ХС ЛПВП-3 %
1	Больные ИМ n=40 средний возраст 51,1±0,5	3	38,3±1,4	27,6±1,3	55,8±1,5	58,7±1,4
2		30	33,7±1,1	24,4±0,8	58,9±1,3	62,1±1,0
3		60	32,6±0,7	20,8±0,6	65,9±0,8	64,1±1,2
4		120	27,0±0,9	18,4±0,8	65,7±0,9	64,9±1,0
5	Здоровые n=10 средний возраст 46,1±0,9		32,5±2,7	20,1±3,9	70,3±1,5	67,4±2,3
	P _{I-2}		< 0,05	< 0,05	н.д.	< 0,05
	P _{I-3}		< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,02
	P _{I-4}		< 0,01	< 0,02	< 0,01	< 0,02
	P ₂₋₃		н.д.	< 0,01	< 0,01	н.д.
	P ₂₋₄		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
	P ₃₋₄		< 0,01	< 0,05	н.д.	н.д.
	P _{I-5}		< 0,05	н.д.	< 0,02	< 0,01
	P ₂₋₅		н.д.	н.д.	< 0,01	< 0,05
	P ₃₋₅		н.д.	н.д.	< 0,01	н.д.
	P ₄₋₅		< 0,05	н.д.	< 0,05	н.д.

гирования. Они свидетельствуют о том, что уменьшение концентрации ХС ЛПВП в восстановительном периоде инфаркта миокарда произошло за счет снижения его содержания как в подфракции ЛПВП-2, так и ЛПВП-3. Однако уровень ХС ЛПВП-2 с 3 по 60 сутки болезни снизился в среднем на 14,9%, а ХС ЛПВП-3 - на 24,5%.

Данные литературы свидетельствуют об отсутствии однозначного мнения относительно особенностей субфракционного распределения ЛПВП у больных ИБС, в том числе - инфарктом миокарда. Результаты проведенных нами исследований объясняются участием печени в процессе формирования дислиппротеидемии у больных инфарктом миокарда. Данное заключение основывается на следующих рассуждениях: уровень в плазме крови ЛПВП-2 детерминирован активностью липопротеидлиполиза богатых триглицеридами липопротеидов (Patsch et al., 1978). Это нашло свое отражение в наличии высокого содержания ХС ЛПВП-2 в остром периоде с последующим снижением показателя в восстановительном периоде заболевания. Связывая, согласно исследованиям Miller (1980), происхождение частиц ЛПВП-3 с активностью образования насцентных липопротеидов, мы учли рекомендации Alaupovic (1982).

Alaupovic (1982) подчеркивает важность использования показателей аполиппротеинов как метаболических и диагностических "инструментов", так как каждый метаболический дефект транспорта липидов проявляется характерными изменениями содержания апопротеинов. С позиций настоящего исследования необходимо подчеркнуть следующее: насцентные частицы липопротеидов, синтезирующиеся печенью и кишечником, различны по белковому составу (Norum et al., 1984). Частицы, секретлирующиеся

кишечником, содержат протеины А и В (ЛП-А:В), тогда как печень секретирует их в составе различных форм (ЛП-В:С:Е или ЛП-А:В:С:Е). Отсутствие параллелизма между изменением концентрации апопротеина В и апопротеина А-I у больных инфарктом миокарда свидетельствует о нарушении функции печени в процессе синтеза липопротеидных частиц, что должно найти отражение в выборе метода коррекции выявленных изменений.

Наряду с исследованием спектра ЛПВП определялась доля эстерифицированного холестерина в составе ЛПВП-2 и ЛПВП-3. Из табл.3.7 видно, что изменения содержания общего и эстерифицированного ХС в подфракциях ЛПВП у больных на протяжении 4 месяцев развития инфаркта миокарда носят разнонаправленный характер. В остром периоде заболевания уровень ХС ЛПВП-2 и ХС ЛПВП-3 относительно высок, однако доля эстерифицированного ХС в ЛПВП-2 в среднем не превышает 55,8%, а в ЛПВП-3 - 58,7%. В период восстановления у больных инфарктом миокарда снижение ХС подфракций ЛПВП сопровождается повышением относительного содержания эстерифицированного ХС, причем доля последнего коррелирует с уровнем общего ХС соответствующих подфракций ($r_1 = 0,923$; $r_2 = 0,926$). После 30 суток болезни показатели эстерифицированного ХС ЛПВП-3 у больных инфарктом миокарда не отличаются от таковых, зарегистрированных у здоровых лиц. В то же время доля эстерифицированного ХС в ЛПВП-2 в течение 4 месяцев наблюдения не достигает значений, полученных при обследовании здоровых лиц.

Внеклеточная эстерификация ХС - необходимое звено в процессе транспорта ХС между отдельными классами липопротеидов и, в конечном итоге, в печень. Можно предполагать, что ограничение эстерификации у больных инфарктом миокарда связано с

дефицитом апопротеина А-I - активатора фермента ЛХАТ. Другим возможным механизмом снижения доли эстерифицированного ХС в составе ЛПВП является нарушение переноса эфиров ХС между отдельными классами липопротеидов. Pattnaik et al. (1978) обнаружен гликопротеин, играющий важную роль в транспорте эфиров ХС и имеющий сродство с ЛПВП (Barter, 1980). По мнению Norum et al. (1975) и Hopkins et al. (1980) этот процесс не связан с активностью ЛХАТ.

Так или иначе, степень обогащения ЛПВП эфирами ХС отражает функциональную активность этих частиц (В.С. Гасилин с соавт., 1981). Зарегистрированное нами снижение доли эстерифицированного ХС в составе ЛПВП-2 и ЛПВП-3 у больных инфарктом миокарда является свидетельством неполноценности процессов акцепции и транспорта холестерина липопротеидами высокой плотности.

Следует отметить, что наше внимание обратили на себя высокие показатели ХС ЛПВП-2. Они соответствуют верхней границе "нормы", определенной для мужчин городов Москвы и Ленинграда аналогичных возрастных групп (М.А. Ахметели с соавт., 1983). Существует мнение, что ЛПВП-3 являются лучшим субстратом для ЛХАТ-реакции, чем ЛПВП-2 (Fielding et al., 1972). Barter et al. (1981) в результате исследования жирнокислотного состава эфиров ХС и радиоактивных параметров подфракций ЛПВП было сделано заключение, что эфиры ХС, образующиеся в ЛПВП-3, способны осуществлять переход в ЛПВП-2. Накопление эфиров ХС в частицах ЛПВП-3 ведет к укрупнению последних и, таким образом, превращению их в частицы ЛПВП-2, осуществляющие транспорт ХС в печень. Можно предположить, что в условиях гиперхолестеринемии это является компенсаторной реакцией, способ-

ствующей интенсификации оттока ХС из артериальной стенки.

3.2. Особенности кристаллизации липопротеидов высокой плотности плазмы крови

Транспортная функция липопротеидов intimately связана с возможностью преобразования липопротеидных частиц из мицеллярного раствора в жидкокристаллическое состояние (А.Н.Климов с соавт., 1984). Как указано в приведенных ранее литературных данных, характер изменений структуры жидкокристаллической субстанции в биологических образованиях позволяет судить о нарушениях, возникающих при эндогенных и экзогенных воздействиях. В результате исследования модельных и нативных образцов биологических сред было обнаружено, что эти системы проявляют лиотропный, реже – термотропный, мезоморфизм (Р.И. Минц с соавт., 1981). Процесс кристаллизации в мезогенных биологических жидкостях при выдержке в условиях комнатной температуры, по мнению А.С.Сонина (1983), может рассматриваться как вариант кинетических фазовых переходов, при которых роль фактора температуры играют примеси, границы раздела фаз и линейные дефекты, присутствующие в областях жидкокристаллической фазы.

В целях углубления имеющихся представлений о качественных свойствах липопротеидов плазмы крови нами изучались особенности кристаллизации ЛПВП-2 и ЛПВП-3, полученных от 43 больных инфарктом миокарда и II здоровых доноров. При исследовании с помощью оптического микроскопа нативных препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3 нами обнаружено, что в ЛПВП реализуются три механизма агрегирования: жидкокристаллическое с образованием термотропных и лиотропных мезофаз с характерными дисклинаци-

онными структурами, твердокристаллическое и смешаное.

Жидкокристаллическая фаза в свежих препаратах отсутствует, появляясь лишь после суточной выдержки в виде мелких конфокальных доменов и/или их групп. В препаратах ЛПВП, выделенных из плазмы больных инфарктом миокарда, на месте мезофаз *in situ* возникают сферолиты, что свидетельствует о структурной неоднородности, отражающейся, в частности, в существовании областей повышенной вязкости. Сферолиты, формирующиеся в препаратах ЛПВП-2 и ЛПВП-3, имеют различную природу: 1) отдельные мелкие сферолиты (диаметром 5-10 мкм) и их скопления морфологически аналогичны доменам, наблюдаемым в жидкокристаллических фазах липидов; 2) крупные слоистые сферолиты (диаметром 10-25 мкм) - подобны сферолитам в мезогенных растворах биополимеров, например, полипептидов (рис.6, 7).

Белковая фракция кристаллизуется преимущественно в виде октаэдрических дендритов, содержащих ветви до третьего порядка и не проявляющих двулучепреломления. Наличие, наряду со сферолитами, дендритных форм указывает о кристаллизации в условиях сильного локального пересыщения. Как и в других мезогенных биожидкостях, содержащих белки и липиды, кристаллизация этих компонентов происходит раздельно (Е.В.Конonenko с соавт., 1983).

При исследовании процесса кристаллизации 73 препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3, полученных из плазмы крови больных инфарктом миокарда, в 17 из них жидкокристаллическая фаза не прослеживалась. При сопоставлении этих данных с результатами клинического наблюдения и биохимического исследования было обнаружено, что проявление жидкокристаллического состояния на 3 сутки инфаркта миокарда наблюдается лишь в 46,1% случа-



Рис. 6. Слоистые сферолиты в препарате ЛВП-3
больного ИБС.

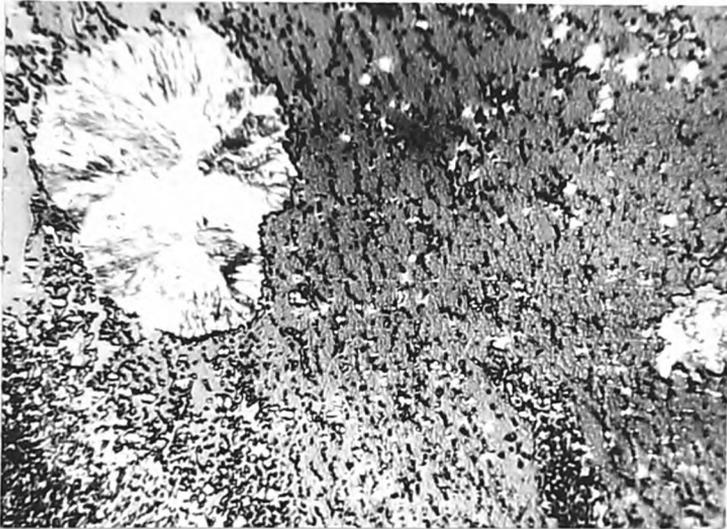


Рис. 7. Общий вид препарата липопротеидов с много-
численными мелкими сферолитами и участком
жидкокристаллической текстуры.

ев, на 30 день - в 63,7%, после 60 дня - в 75,0%. Анализ нашего материала позволяет выявить некоторый параллелизм между изменениями содержания холестерина в составе ЛПВП и структуры этих частиц у больных в динамике инфаркта миокарда: в период с 3 по 120 сутки болезни наблюдается уменьшение концентрации ХС ЛПВП-2 и ХС ЛПВП-3 и тенденция к снижению вязкости соответствующих частиц. Свидетельством сопряженности концентрации ХС ЛПВП и особенностей кристаллизации препаратов этих частиц также является то, что в 17 случаях, когда мы не наблюдали жидкокристаллической фазы, среднее содержание ХС ЛПВП составляло $35,6 \pm 2,5$ мг/дл (ХС ЛПВП-2 = $40,3 \pm 5,3$; ХС ЛПВП-3 = $25,9 \pm 3,1$), тогда как в 56 исследованиях, обнаруживших проявления жидкокристаллического состояния, концентрация ХС ЛПВП была достоверно ниже - $28,9 \pm 0,8$ мг/дл ($p < 0,01$). Распределение ХС в подфракциях данной группы больных составляло $34,2 \pm 1,2$ мг/дл ХС ЛПВП-2 и $24,5 \pm 1,3$ мг/дл ХС ЛПВП-3. У больных на 3 сутки инфаркта миокарда чаще других наблюдаются сферические (36%) и игловатые (32%) формы кристаллов. После 30 дня болезни в 67% препаратов ЛПВП возникают сферолиты.

В препаратах ЛПВП-3, полученных из плазмы крови здоровых доноров и 2 больных, отличающихся более высоким содержанием ХС в составе этих частиц (в среднем 33 мг/дл), обнаружено выпадение отдельных слабо двулучепреломляющих линзовидных кристаллов холестерина размером от 10 до 30 мкм, со ступенчатой поверхностью (рис. 8). Ступенчатая морфология поверхности может указывать на дислокационный механизм роста кристаллов, для начала которого не требуется высоких пересыщений, но необходимо наличие ростового дефекта типа винтовой дислокации. В то же время близкая к овальной линзовидная форма кристал-



Рис.8. Линзовидные ступенчатые кристаллы холестерина в препарате ЛПВП-3 здорового донора.

лов, многочисленные крупные ступени свидетельствуют о наличии пересыщения достаточного, чтобы вызвать переход от атомно-гладкой поверхности к кинетически шероховатой. Можно предположить, что процесс начинается при незначительных пересыщениях по дислокационному механизму, который по мере повышения концентрации за счет испарения с краев препарата сменяется нормальным нарастанием грани.

Установленные эффекты кристаллизации препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3 указывают о связи структурных свойств этих частиц и особенностей биохимических изменений в системе липопротеидов плазмы крови и расширяют имеющиеся возможности для оценки состояния липидного метаболизма. В частности, можно полагать, что особенности молекулярной структуры ЛПВП-2 и ЛПВП-3, связанные с тонкими изменениями их биохимического состава, определяют качество соответствующих частиц в процессе выполнения ХС-акцепторной и ХС-транспортной функций.

3.3. Изменения в составе плазменных липопротеидов у больных с различными клиническими проявлениями восстановительного периода инфаркта миокарда (клинико-биохимические параллели)

В настоящее время является несомненным взаимосвязь ИБС и атеросклеротического поражения коронарных сосудов, которое выявляется у 96% больных данной патологией (А.М.Вихерт, Е.И. Чазов, 1971). Предполагается, что основная часть холестерина в артериальной стенке имеет транспортное происхождение, а не синтезируется в ней. Имеются работы, свидетельствующие о том, что изменения концентрации плазменных липопротеидов отражаются на клинических особенностях ИБС не только при одинаковой степени выраженности атеросклероза коронарных артерий, но и без достоверного наличия такового (Erikssen et al., 1982). Н.В.Бажуровой (1980) выявлено, что гиперлиппротеидемия у больных ИБС имеет место чаще, чем изменения коронарограммы.

С точки зрения настоящего исследования представляется интересным установить, имеется ли сопряженность показателей системы липопротеидов у больных с различными клиническими проявлениями восстановительного периода инфаркта миокарда. Известно относительное снижение уровней общего ХС и ХС ЛПВП и повышение липопротеидов, богатых ТГ, у больных инфарктом миокарда, осложненным развитием недостаточности кровообращения (Р.С.Хамитова, 1982), а также повышение соотношения ХС/лецитин за счет прироста концентрации ХС у больных постинфарктной стенокардией (В.И.Шабельник, 1968). У больных с осложненным течением болезни отмечается более замедленная динамика в восстановительном периоде ЛПОНП, ТГ и ЛПВП (Н.В.Бажурова, 1980). Прогрессирующее течение ИБС у мужчин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда, характеризуется более

высоким средним уровнем общего ХС и ТГ на фоне пониженной концентрации ХС ЛПВП (А.В.Ветров, 1985).

Из числа обследованных больных нами выделены две группы. Первую составили 51 человек с клиникой коронарной недостаточности в виде стенокардии напряжения и покоя в восстановительном периоде инфаркта миокарда, вторую – 38 человек с "бессимптомным" течением восстановительного периода. Имеется в виду отсутствие стенокардии, признаков недостаточности кровообращения и других осложнений, за исключением у ряда больных астеновегетативных проявлений (В.С.Волков, 1981). Для анализа полученных результатов использовались показатели системы липопротеидов двух групп сравнения: 120 мужчин хронической ИБС в виде стенокардии и 120 мужчин без признаков ИБС и другой патологии, связанной с нарушением обмена липопротеидов (табл.3.8).

При сопоставлении показателей больных инфарктом миокарда, страдающих стенокардией, и больных с неосложненным течением болезни к исходу месяца зарегистрировано статистически значимое преобладание концентрации общего ХС и тенденция к снижению в процентном отношении ХС ЛПВП в первой группе обследуемых, что нашло отражение в повышении холестеринавого коэффициента атерогенности. По среднему содержанию общего ХС, ХС ЛПВП и К атер. эти больные невыгодно отличаются и от больных хронической ИБС.

Больные с "бессимптомным" течением восстановительного периода инфаркта миокарда на 30 день имеют менее выраженную гиперхолестеринемия, чем больные хронической ИБС.

Представленные данные указывают, что наличие стенокардии у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда

Таблица 3.8

Средний уровень липидов плазмы крови больных инфарктом миокарда, хронической ИБС и здоровых мужчин

№№ ПП	Группа обследо- ванных	Срок наблю- дения (дни)	Общ. ХС мг/дл	ХС ЛПВП мг/дл	ТГ мг/дл	К атер. отн.ед.
1	Больные ИМ с клиникой коронарной недостаточ- ности n = 51	30	284,3±2,8	49,4±2,3 17,4%	102,7±3,4	4,9±0,16
2		60	267,7±6,4	53,8±1,7 20,1%	106,3±3,5	4,3±0,01
3		120	263,2±3,8	51,4±2,9 19,5%	98,0±4,2	3,9±0,14
4	Больные ИМ с "бессимп- томным" те- чением n = 36	30	247,5± 6,5	54,1±2,4 21,9%	101,0±6,3	3,4±0,02
5		60	231,5±12,2	48,7±1,9 21,0%	81,4±3,7	3,3±0,09
6		120	230,8± 3,9	49,3±1,9 21,4%	97,7±4,2	4,0±0,20
7	Больные хр. ИБС n=120		260,5± 1,2	53,5±0,6 20,5%	109,1±2,1	3,8±0,04
8	Здоровые n=120		217,5± 1,1	56,4±0,09 25,9	86,9±0,8	3,1±0,03
	P ₁₋₄		< 0,01	н.д.	н.д.	< 0,01
	P ₂₋₅		< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01
	P ₃₋₆		< 0,01	н.д.	н.д.	н.д.
	P ₇₋₈		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	P ₁₋₇		< 0,01	< 0,05	н.д.	< 0,01
	P ₄₋₇		< 0,05	н.д.	н.д.	< 0,02
	P ₂₋₇		н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	P ₅₋₇		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	P ₃₋₇		н.д.	н.д.	< 0,01	н.д.
	P ₆₋₇		< 0,01	< 0,05	< 0,01	н.д.
	P ₄₋₈		< 0,01	н.д.	< 0,01	< 0,01
	P ₅₋₈		н.д.	< 0,05	н.д.	н.д.
	P ₆₋₈		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

в определенной мере сопряжено с гиперхолестеринемией, а следовательно, с учетом известных из литературы данных (С.С.Барац с соавт., 1971), и с более высоким коагуляционным потенциалом крови.

В эксперименте на кроликах (В.В.Фимов с соавт., 1985) повышение уровня холестерина в крови вызывает агрегацию тромбоцитов. Причиной этого является сдвиг баланса в системе простаглицлин-тромбоксан А-2. Простаглицлин, продуцируемый сосудистой стенкой, является вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. Тромбоксан А-2, продуцируемый тромбоцитами, — мощный вазоконстриктор и индуктор агрегации тромбоцитов. Смещение тонкого равновесия в сторону тромбоксана может вызвать локальную агрегацию тромбоцитов. Артерии кроликов с индуцированным атеросклерозом обладают сниженной способностью продуцировать простаглицлин. Последний, в свою очередь, оказывает влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке.

В организме человека гиперхолестеринемия также способствует повышенному образованию тромбоксана А-2 (А.В.Трубецкой, 1981). Богатые липидами тромбоциты влияют не только на проницаемость сосудистой стенки, но также могут явиться источником субинтимальных отложений липидов (Р.Горлин, 1980). В условиях повышения проницаемости богатые холестерином липопротеиды способны проникать в эндотелий, клетки которого в подобной ситуации стремятся к делению, как средству снижения содержания холестерина в клеточной мембране, либо некротизируются в результате ионного дисбаланса. Как указано выше, подобная гипотеза была сформулирована и подтверждена в опытах с культурой гладкомышечных клеток Джексоном и Готто (1976).

Учитывая ослабление у больных ИБС системы оттока холесте-

рина из артериальной стенки, осуществляемого апо-А-I в составе ЛПВП, выход холестерина из клетки замедлен (Kotke, 1984), липидные отложения накапливаются, усугубляя гиперпластические реакции, ограничивающие процессы метаболизма, в том числе и диффузию кислорода.

К 60 дню больные со стенокардическим течением восстановительного периода инфаркта миокарда отличаются от больных с неосложненным периодом реабилитации наличием гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии. В то же время отсутствуют статистически значимые различия всех изучаемых нами липидных показателей у больных с проявлениями коронарной недостаточности к 60 дню инфаркта миокарда и больных хронической ИБС со стенокардией различных функциональных классов, что лишний раз подтверждает роль гуморальных нарушений в снижении коронарного кровотока. Параллельно с этим по среднему уровню общего ХС и ТГ к 60 дню инфаркта миокарда больные с "гладким" течением восстановительного периода не отличаются от группы здоровых мужчин. Различия касаются лишь среднего содержания ХС ЛПВП, более низкого у больных инфарктом миокарда, что еще раз подчеркивает диагностическую значимость этого показателя.

3.4. Сравнительная оценка эффективности влияния на липиды и аполипопротеины плазмы крови препарата "Эссенциале" и интенсивных физических тренировок на велоэргометре

Прежде всего, остановимся на вопросе об оптимальных сроках начала гиполипидемической терапии, исходя из задач проверки эффективности намеченных нами воздействий.

Можно ли предположить, что в период с 30 по 60 дни восстановительного периода формируется тот уровень показателей

липидного метаболизма, на фоне которого развился инфаркт миокарда? Данные литературы о сроках установления относительной стабильности показателей плазменных липопротеидов у больных инфарктом миокарда противоречивы: от 35 дней до I года (В.И. Шабельник, 1968; Р.С.Хамитова, 1981; Fredrickson, 1969; Mundy, 1972; Gustafson et al., 1972). Учитывая, что значительно повышенная в первые 3 дня инфаркта экскреция катехоламинов с 5-6 суток постепенно снижается (Л.Т.Малая с соавт., 1971), можно предположить, что месячный срок отражает ликвидацию дополнительных стрессово-гормональных влияний на показатели системы липопротеидов. И.Е.Ганелина (1977), базируясь на исследовании показателей гемокоагуляции, отмечает, что конец 4 недели инфаркта миокарда, возможно, является сроком развития восстановительных процессов в организме, в частности, в печени. Показатели свертывающей, как и липопротеидной системы в этот период приобретают характер, свойственный больным хронической ИБС. Таким образом, можно думать, что к исходу месяца белково-липидные показатели плазмы крови у больных инфарктом миокарда не связаны с острыми изменениями гормональной секреции и отражают индивидуальные особенности липопротеидного обмена в организме.

Стойкость регистрируемых индивидуальных изменений липопротеидного профиля на 30 сутки определяется к 60 дню болезни. Проведение повторных исследований до назначения корректирующей терапии нам представляется обоснованным, так как, несмотря на общую тенденцию к сохранению у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда атерогенных сдвигов в системе липопротеидов, в период с 30 по 60 сутки болезни у части больных наблюдается физиологическое восстановление липидных показателей.

Об этом свидетельствуют следующие данные: у обследованных нами больных на 30 сутки инфаркта миокарда нормолипидемия зарегистрирована в 7% случаев, 55% составил вариант ДЛП типа 2-А и 33% - 2-Б. К 60 суткам нормолипидемия наблюдалась у 23% больных, тип 2-А - в 49% случаев, 2-Б - в 23%. Аналогичное распределение типов ДЛП отмечено нами и в группе больных хронической ИБС. В период с 60 по 120 дни у больных инфарктом миокарда сохранялось преобладание ДЛП 2-А, 2-Б типов, нормализация липидных показателей наблюдалась лишь в единичных случаях. Таким образом мы пришли к выводу, что для выполнения целевой задачи нашего исследования по оценке эффективности влияния физических тренировок и "Эссенциале" как гиполипидемических факторов и исключения физиологической нормализации показателей холестерина обмена оптимальным сроком начала намеченной нами терапии являются 60 сутки со дня развития инфаркта миокарда. В соответствии с изложенным выше после 60 суток инфаркта миокарда в течение последующих 2 месяцев больным, отличающимся стойкими атерогенными сдвигами в системе липопротеидов, проводилась терапевтическая коррекция выявленных нарушений. Использовалось два метода: медикаментозный с помощью препарата "Эссенциале" (в капсулах) и немедикаментозный метод интенсивных физических тренировок.

Суточная доза "Эссенциале" составляла 6 капсул.

Физические тренировки проводились на велоэргометрах три раза в неделю и состояли из упражнений лечебной гимнастики (20 минут), работы на велоэргометре, включающие 4 цикла нагрузки по 5 минут, разделенных двухминутными перерывами частичного отдыха. Тренирующая нагрузка составляла 70% от индивидуальной пороговой с последующей коррекцией с учетом часто-

ты пульса на уровне тренирующей нагрузки.

Из числа больных инфарктом миокарда были выделены три группы. Первую составили 16 больных, принимавших "Эссенциале"; вторую – 20 больных, участвовавших в тренировочной программе; третью – 10 человек, не получавших гиполипидемических воздействий.

Критерием отбора являлись атерогенные изменения липидных компонентов плазмы крови. Определение апопротеинов В и А-I производилось из замороженных образцов плазмы после окончания эксперимента.

Все больные систематически занимались дозированной ходьбой и лечебной гимнастикой самостоятельно и получили одинаковые рекомендации по рациональному питанию.

На исходном этапе лечения основные группы были практически идентичны по уровню общего холестерина, ХС ЛПВП, триглицеридов; отличия выявлялись лишь при меньшей численности обследованных по содержанию эстерифицированного ХС в подфракциях ЛПВП, а также по более высокому уровню апо-В, повлиявшему у тренирующихся больных на исходное соотношение апо В/апо-А-I (табл.3.9). Однако по окончании тренировочной программы средний уровень апо-В достоверно снизился (табл.3.10, 3.11). Это произошло в результате уменьшения количества частиц низких плотностей, так как параллельно снижению содержания в плазме апопротеина В наблюдается уменьшение концентрации общего ХС и ТГ.

Несмотря на отсутствие эффекта короткой тренировочной программы на уровень ХС ЛПВП и апопротеина А-I, наблюдаемые сдвиги являются несомненно положительными, так как свидетельствуют о падении концентрации в плазме наиболее атерогенного

Таблица 3.9

Концентрация белково-липидных компонентов плазмы
крови у больных на исходном этапе обследования
(60 день ИМ)

мг/дл	ФТ	К	"Эс."
Общ. ХС	254,8± 7,2 n=20	260,0±9,5 n=10	271,1±10,7 n=16
ХС ЛПВЛ	53,2± 2,2 n=20	49,6±3,5 n=10	51,7± 8,2 n=16
ТГ	118,4± 6,6 n=20	107,1±7,5 n=10	113,2± 2,2 n=16
ХС ЛПВП-2	29,5± 3,2 n = 8	31,7±3,5 n=10	32,5± 2,0 n=15
ХС ЛПВП-3	23,7± 1,8 n = 9	18,7±2,3 n=10	24,4± 2,4 n=15
Эстер.ХС в ЛПВП-2 (%)	60,2± 1,9 n = 8	* 67,6±1,7 n = 9	** 55,9± 2,2 n=11
Эстер.ХС в ЛПВП-3 (%)	61,9± 6,2 n = 8	63,5±3,1 n = 9	** 50,8± 2,2 n=13
Апо- В	187,9±15,5 n = 6	*** 123,7±4,7 n=10	* 141,1± 9,0 n = 9
Апо- А-I	107,2± 4,1 n = 6	100,1±2,2 n=10	105,1± 7,7 n = 9
Апо В/Апо А-I	1,8±0,07	*** 1,2±0,13	1,4±0,25

* p < 0,05;

** p < 0,02;

*** p < 0,01;

**** p > 0,01

Таблица 3.10

Концентрация белково-липидных компонентов плазмы
крови на итоговом этапе обследования больных
инфарктом миокарда (120 день)

мг/дл	ФТ	К	"Эс."
Общ. ХС	238,9± 4,2	243,0±9,6	246,1± 8,3
ХС ЛПВП	54,3± 1,0	45,9±7,6	53,6± 2,9
ТГ	106,3± 4,8	104,3±9,8	85,2± 7,4
ХС ЛПВП-2	21,6± 1,1	ЖЖ 29,6±3,0	30,1± 2,7
ХС ЛПВП-3	23,5± 1,9	ЖЖЖ 13,6±2,2	ЖЖЖЖ 26,9± 2,1
Эстер.ХС в ЛПВП-2 (%)	58,7± 6,5	67,1±2,5	59,2± 3,5
Эстер.ХС в ЛПВП-3 (%)	69,2± 2,2	ЖЖЖЖ 59,2±2,7	64,2± 5,3
Апо В	135,3±10,1	142,9±4,7	152,7±11,3
Апо А-I	111,9± 9,7	104,9±5,3	115,3± 7,6
Апо В/Апо А-I	1,0±0,24	1,3±0,07	1,4±0,15

* p<0,05;

ЖЖ p<0,02;

ЖЖЖ p<0,01;

ЖЖЖЖ p<0,01.

Таблица 3.II

Изменение концентрации в плазме крови белково-липидных компонентов у больных инфарктом миокарда контрольной группы, прошедших тренировочный курс и лечившихся "Эссенциале"

мг/дл	К	"Эс."	ФТ
Общ. ХС	-17 ± 8,5	-25 ± 13,4	-16 ± 7,5 *
ХС ЛПВП	- 4 ± 6,6	+ 2 ± 2,5	+ 1 ± 3,8
ТГ	- 3 ± 8,3	-28 ± 9,9 ^{***}	-12 ± 5,6 **
ХС ЛПВП-2	- 2 ± 5,4	- 3 ± 3,8	- 7 ± 3,3 *
ХС ЛПВП-3	- 5 ± 4,3	- 3 ± 4,4	0
Эстер.ХС в ЛПВП-2 (%)	0	+ 3 ± 3,6	- 1 ± 2,75
Эстер.ХС в ЛПВП-3 (%)	+ 5 ± 5,8	+13 ± 3,8 ^{***}	+ 7 ± 2,73 ^{**}
Апо В	+19 ± 8,7 [*]	+12 ± 10,9	-53 ± 11,3 ^{***}
Апо А-I	+ 5 ± 16,1	+10 ± 12,4	+ 7 ± 12,0
Апо В/Апо А-I	+0,1 ± 0,666	0	-0,8 ± 0,313 ^{**}

* p < 0,05;

** p < 0,01;

*** p < 0,001

класса липопротеидов, что указывает на уменьшение притока ХС в клетку. Кроме того, результатом физических тренировок явилось улучшение ХС-акцепторных свойств ЛПВП, проявившееся увеличением доли эстерифицированного ХС в составе ЛПВП-3.

Анализ результатов в контрольной группе показал, что отсутствие гиполипидемической терапии сопряжено с увеличением концентрации основного белка атерогенных классов липопротеидов - апопротеина В.

В последние годы все большее значение придается соотношению апо-В/апо-А-I, так как увеличение его за счет преобладания апопротеина В и/или снижения концентрации апопротеина-А-I выявляется у лиц как с дислипидемией, так и с нормоллипидемией, и признано фактором риска в отношении развития и течения ИБС (Н.В.Перова, 1982; В.А.Метельская, 1983; А.В.Ветров, 1985; Avogaro et al., 1978).

В группе больных, прошедших тренировочную программу, по сравнению с контрольной к 120 дню инфаркта миокарда различия в концентрациях ХС ЛПВП-2, общего и эстерифицированного ХС ЛПВП-3 достигли статистической значимости. Таким образом, влияние физических тренировок на систему плазменных липопротеидов имеет следующую направленность: ограничение притока ХС к тканям путем уменьшения количества частиц ЛПНП - с одной стороны, интенсификация оттока ХС из тканей в результате улучшения ХС-акцепторной способности ЛПВП-3 - с другой.

Из литературных источников известно, что одним из механизмов положительного воздействия физических тренировок на липидный обмен является активация ферментов - ЛХАТ и ЛПЛ (Lopez et al., 1974; Nikkilä et al., 1978; Kekki, 1980); следствием этого, вероятно, и являются зарегистрированные нами положитель-

ные изменения спектра липопротеидов.

Благотворное влияние физических тренировок проявилось также урежением приступов стенокардии, повышением физической работоспособности, о чем мы судим по данным велоэргометрического исследования (табл.3.12). Из таблицы видно, что результатом курса физических тренировок явилось увеличение двойного произведения на уровне пороговой нагрузки за счет прироста средней частоты сердечных сокращений. Эти изменения произошли на фоне достоверного увеличения (на 33% от исходной) средней мощности пороговой нагрузки, выполняемой больными. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении физической работоспособности больных за счет повышения миокардиального потребления кислорода, индексом которого является двойное произведение (Kitamura et al.,1972). В основе более экономичной работы сердечно-сосудистой системы лежит повышение экстракции кислорода и улучшение метаболизма в тренированных скелетных мышцах (Greenberg et al.,1979; Wirth,1985). Физические тренировки также способствуют повышению ударного объема сердца на пике нагрузки, что отражает улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка (В.А.Силуянова с соавт.,1985).

Результаты комплексной оценки влияния короткой тренировочной программы на показатели липидного метаболизма и некоторые параметры функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда указывают, что физические тренировки могут явиться серьезной альтернативой фармакотерапии.

Все больные, принимавшие "Эссенциале", отмечали хорошую переносимость препарата и его благоприятное действие: улучшалось общее самочувствие, приступы стенокардии возникали реже,

Таблица 3.12

Показатели велоэргометрической пробы тренирующихся больных инфарктом миокарда

Группа "ФТ" n=20	60 день	120 день
Максимальное ЧСС (уд. в мин.)	112,8± 3,1 **	122,2± 3,3
Максимальное систолическое давление (мм рт.ст.)	158,4± 3,2	164,3± 3,6
Двойное произведение $\times 10^{-2}$	183,9± 5,6 *	200,9± 6,7
Мощность пороговой нагрузки (кг·м/мин.)	377,5±26,5 ***	562,5±27,8
t пороговой нагрузки (мин.)	3,4± 0,4	2,9± 0,4

*** $p < 0,01$; ** $p < 0,02$; * $p < 0,05$.

а у 1/3 больных прекратились. Применение "Эссенциале" не оказало влияния на уровень и соотношение апопротеинов В и А-I. В.Мудрич (1977) описано положительное воздействие препарата на концентрацию апопротеина А-I у больных вирусным гепатитом, которое проявлялось по мере восстановления паренхимы печени. В доступной литературе мы не нашли сведений о влиянии "Эссенциале" на апопротеины у больных инфарктом миокарда. Эффект действия эссенциальных фосфолипидов преимущественно оценивался по основным липидным компонентам и характеризовался увеличением доли ненасыщенных жирных кислот, изменением состава фосфолипидов, повышением концентрации ХС ЛПВП на фоне снижения концентрации общего ХС и ТГ (В.Г.Кукес с соавт., 1977, 1978; А.В.Колосов с соавт., 1977; Г.Галлер с соавт., 1979).

Существуют работы, демонстрирующие и отсутствие влияния

полиненасыщенного фосфатидилхолина на уровень липидов и липопротеидов плазмы крови (Greten et al., 1980).

В табл.3.9-3.11 представлены результаты применения "Эссенциале" у больных в реабилитационном периоде инфаркта миокарда. Отмечается статистически значимое снижение концентрации ТГ, а также увеличение по сравнению с контролем среднего содержания ХС ЛПВП-3 и прирост доли эстерифицированного ХС в этих частицах. Тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП статистически недостоверна. Это не согласуется с приведенными выше данными большинства исследований и, возможно, связано с отсутствием в нашем эксперименте предшествовавшего курсовому лечению периода активного внутривенного введения препарата, влияющего на фармакокинетику и фармадинамику его в организме (В.Г.Кукес с соавт., 1978; А.В.Колосов, 1977; Е.А.Сеник, 1979).

Несмотря на казалось бы значительное снижение концентрации общего ХС в среднем на 25 мг/дл по окончании курса лечения "Эссенциале", указанные изменения статистически не различаются. Это может быть следствием разнонаправленного изменения показателей. В зависимости от характера изменения концентрации общего ХС в плазме больные были разделены на 2 группы. В первую вошло 12 человек, у которых по окончании лечения уровень общего ХС снизился. Вторую группу составили 4 человека, у которых произошло повышение содержания общего ХС к 120 дню. Оказалось, что до начала лечения "Эссенциале" спектр липопротеидов у больных 2-й группы больных характеризовался лишь относительным снижением ХС ЛПВП, а концентрация общего ХС и ТГ не превышала границ клинической нормы. В этой группе больных препарат не оказал эффекта (табл.3.13). Таким образом, достоверным оказалось снижение концентрации общего ХС и ТГ лишь у

Таблица 3.13

Липидные показатели в двух группах больных
инфарктом миокарда, получавших "Эссенциале"
($M \pm m$)

	Группа I (n = 12)		Группа 2 (n = 4)	
	60 день ИМ	120 день	60	120
Общ. ХС (мг/дл)	282,8 \pm 6,8 ^{***}	239,7 \pm 6,4	224,0 \pm 24,9	267,3 \pm 25,8
ХС ЛПВП (мг/дл)	49,5 \pm 2,6	54,1 \pm 4,0	41,8 \pm 13,2	59,0 \pm 9,8
$\frac{\text{ХС ЛПВП}}{\text{общ. ХС}} \%$	17,5	22,5	18,8	22,1
ТГ (мг/дл)	131,0 \pm 18,5 ^{**}	79,0 \pm 11,5	79,8 \pm 5,3	101,8 \pm 21,7

^{***} $p < 0,01$; ^{**} $p < 0,02$.

тех больных, у которых до лечения соответствующие показатели были высокими.

Проведенные исследования позволили нам убедиться в нормализующем влиянии "Эссенциале" на содержание в плазме общего ХС, ТГ и процесс эстерификации свободного ХС на частицах ЛПВП-3.

Механизм действия "Эссенциале" представляется следующим образом: введение полиненасыщенных фосфолипидов способствует активации ЛХАТ-реакции, так как полиненасыщенные фосфатидилхолестины являются лучшим субстратом для данного фермента, чем фосфолипиды, содержащие насыщенные жирные кислоты. Ускорение эстерификации свободного ХС и реконструкция ХС-ацепторной и ХС-транспортной функций ЛПВП обуславливают гиполипидемический эффект эссенциальных фосфолипидов (В.Г.Кукес с соавт., 1978).

Улучшение метаболической функции печени отражается активацией липолиза, результатом которого является расщепление ЛПОНП у больных с гипертриглицеридемией (Krönig et al., 1974). Учитывая, что в основе ряда нарушений белково-липидного состава плазмы крови у больных инфарктом миокарда лежит нарушение функции печени, применение препарата "Эссенциале" можно считать вариантом патогенетической терапии, однако уступающей по влиянию на апопротеины методу интенсивных физических тренировок.

Выше было сказано об улучшении самочувствия больных на фоне приема "Эссенциале". В табл.3.14 представлены объективные данные, отражающие повышение толерантности к физической нагрузке в данной группе больных: увеличение двойного произведения на уровне пороговой нагрузки и прирост мощности последней ступени нагрузки по данным велоэргометрии. Процент прироста мощности пороговой нагрузки у больных, лечившихся медикаментозно, ниже, чем по окончании курса физических тренировок, он составляет в среднем 24%, тогда как у больных контрольной группы, несмотря на увеличение двойного произведения, мощность пороговой нагрузки возросла в среднем лишь на 7% при статистически недостоверной разнице соответствующих показателей (табл.3.15).

В основе уменьшения клинических и электрофизиологических признаков коронарной недостаточности под влиянием "Эссенциале" лежит несколько механизмов. Ф.И.Комаров с соавт.(1977), изучая воздействие эссенциальных фосфолипидов у больных с хроническими заболеваниями печени, установил их положительное влияние на сократительную функцию миокарда за счет улучшения процессов окислительного фосфорилирования и трансмембранного пере-

Таблица 3.14

Показатели велоэргометрической пробы больных инфарктом миокарда, получавших "Эссенциале"

Группа "Эссенциале" n = 20	60 день		120 день
Максимальное ЧСС (уд. в мин.)	114,0 ± 5,5		120,0 ± 4,4
Максимальное систолическое давление (мм рт.ст.)	161,0 ± 3,8	ЖЖ	174,0 ± 3,9
Двойное произведение $\times 10^{-2}$	184,6 ± 10,2	Ж	210,4 ± 10,1
Мощность пороговой нагрузки (кг·м/мин)	435,0 ± 28,0	ЖЖЖ	570,0 ± 41,2
Время пороговой нагрузки (мин.)	3,7 ± 0,8		3,0 ± 0,5

ЖЖЖ $p < 0,01$; ЖЖ $p < 0,02$; Ж $p < 0,05$.

Таблица 3.15

Показатели велоэргометрической пробы контрольной группы больных инфарктом миокарда

Контрольная группа n = 20	60 день		120 день
Максимальное ЧСС (уд. в мин.)	109,6 ± 2,6		110,2 ± 2,8
Максимальное систолическое давление (мм рт.ст.)	138,3 ± 2,5	ЖЖЖ	152,5 ± 3,9
Двойное произведение $\times 10^{-2}$	167,3 ± 5,0	Ж	185,6 ± 6,8
Мощность пороговой нагрузки (кг·м/мин.)	382,5 ± 16,7		412,5 ± 25,6
t пороговой нагрузки (мин.)	2,3 ± 0,3	ЖЖ	3,4 ± 0,4

ЖЖЖ $p < 0,01$; ЖЖ $p < 0,02$; Ж $p < 0,05$.

носа ионов.

Жирные кислоты, обладающие большим количеством двойных связей, необходимы для синтеза простагландинов (П.Фассати, 1979). В частности, синтез арахидоновой кислоты, предшественника простагландина E-I, происходит из линолевой кислоты. Простагландин E-I в организме выполняет функцию ингибитора агрегации и адгезии тромбоцитов (В.Г.Кукес, 1978), способствуя нормализации реологических свойств крови.

Nevelke et al. (1980) установлено улучшение как коронарного, так и церебрального и периферического звеньев кровообращения под влиянием "Липостабила".

Завершая изложение данного раздела работы, можно отметить следующее: лечение препаратом "Эссенциале" оказывает несомненное положительное воздействие на клиническое течение восстановительного периода инфаркта миокарда и липидные показатели плазмы крови. Однако 8-недельная программа интенсивных физических тренировок на велоэргометре по влиянию на показатели плазменных липопротеидов и физической трудоспособности больных инфарктом миокарда имеет преимущества над физиологическим восстановлением и применением "Эссенциале".

Конкретными примерами изменений показателей липидов и апопротеинов плазмы крови могут служить приводимые далее наблюдения, отражающие не только общие тенденции динамики биохимических показателей, но и варианты индивидуальных изменений в ответ на проводимую терапию.

Пример I. Больная С., 57 лет (история болезни № 691). Период наблюдения: январь-апрель 1984 г. Диагноз: ИБС, крупноочаговый инфаркт миокарда переднеперегородочной области от 19 января 1984 г. Атеросклероз коронарных сосудов. В анамнезе -

гипертоническая болезнь II ст. Острый период инфаркта миокарда протекал без осложнений. В периоде восстановления – ежедневные приступы стенокардии напряжения, общая слабость, угнетенное настроение. Больная получала нитраты пролонгированного действия, клофелин, эссенциале. В результате лечения отмечает улучшение общего самочувствия, приступы стенокардии – не чаще 2–3 раз в неделю, это позволило больной выходить на прогулки. К 120 дню болезни зарегистрировано снижение уровня общего холестерина с 290,0 до 220,0 мг/дл и триглицеридов со 180 до 60 мг/дл. Существенных изменений со стороны ХС ЛПВП не наблюдалось.

Пример 2. Больной Ш., 54 лет, служащий (история болезни № 590). В связи с развитием повторного крупноочагового инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка (25 декабря 1983 г.) наблюдался с декабря 1983 г. по февраль 1984 г. Острый период заболевания протекал без осложнений. По мере расширения режима появились ежедневные приступы стенокардии напряжения, одышка при физической нагрузке, умеренная тахикардия. Получал препараты калия, нитраты пролонгированного действия. К 30 дню болезни отмечалась гиперлиппротеидемия типа ПБ. На 60 сутки была начата терапия эссенциале. Исходные показатели: общий холестерин – 325 мг/дл, триглицериды – 112 мг/дл, ХС ЛПВП-2 – 25 мг/дл, доля эстерифицированного ХС ЛПВП-2 – 52%, ХС ЛПВП-3 20 мг/дл, эфиров ХС – 50%. По окончании лечения эссенциале общий холестерин снизился до 270 мг/дл, уменьшилась концентрация триглицеридов до 80 мг/дл, произошло обогащение эфирами ХС ЛПВП-3 на 10%. Больной отмечает отсутствие одышки, загрудинные боли возникают не каждый день, как правило, при быстрой ходьбе. Выписан на работу.

Пример 3. Больной Т., 64 лет, конструктор (история болезни № I56II). Наблюдался с сентября 1984 г. по январь 1986 г. с диагнозом повторного инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка. Восстановительный период протекал с явлениями коронарной недостаточности в виде стенокардии напряжения и недостаточности кровообращения, проявляющейся одышкой при ходьбе. Получал эссенциале, корватон, незначительные дозы пролонгированных нитратов. Нитроглицерином не пользовался в связи с плохой переносимостью препарата.

Лечение эссенциале было начато на фоне удовлетворительных показателей общего холестерина (220 мг/дл) и триглицеридов (90 мг/дл). ХС ЛПВП-2 составлял 25 мг/дл, в том числе 60% эстерифицированного холестерина. ХС ЛПВП-3 - 13 мг/дл, эстерифицированный холестерин ЛПВП-3 - 77%. Уровень апопротеина В - 181,0 мг/дл, апопротеина А-I - 58,6. Отношение апо-В к апо А-I равнялось 3,08. По окончании приема эссенциале концентрация общего холестерина не изменилась, триглицеридов - снизилась до 75 мг/дл, вдвое увеличился уровень ХС ЛПВП-3 (до 26 мг/дл) за счет обогащения эстерифицированным холестерином. Концентрация ХС ЛПВП-2 практически не изменилась. Существенной динамики апопротеина В не наблюдалось, однако возросло содержание апопротеина А-I до 112,1 мг/дл. Таким образом, отношение апопротеинов В и А-I снизилось до 1,5. Больной активен, вернулся к труду. Приступов стенокардии не отмечает. Одышка сохраняется лишь при подъеме на 2-3 этаж.

Приведенное наблюдение нам представляется интересным в связи с наличием данных, свидетельствующих о нормализации не только липидного состава ЛПВП-3, но и содержания апопротеинов, в частности, апо А-I. Комплекс произошедших изменений у боль-

ного с отсутствием гиперхолестеринемии можно трактовать как расширение спектра ЛПВП за счет увеличения количества частиц ЛПВП-3 и улучшения их холестерин-акцепторной функции.

Пример 4. Больной Ш., 42 лет, грузчик (история болезни № 15187). Наблюдался в период сентябрь 1984 г. – январь 1985 г. с диагнозом трансмурального инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка (от 12 сентября 1984 г.). Острейший период болезни осложнился развитием преходящих нарушений импульсообразования и проведения (желудочковой экстрасистолией и атрио-вентрикулярной блокадой II ст.). Восстановительный период протекал с явлениями стенокардии напряжения и покоя. В комплексе с коронароактивными препаратами получал эссенциале. С 60 по 120 дни заболевания наблюдалась следующая динамика липидных показателей: общий холестерин возрос с 250 до 280 мг/дл, ЛПВП-3 увеличился с 6 до 31 мг/дл, уровень ХС ЛПВП-2 не изменился (25–27 мг/дл), увеличилось содержание эстерифицированного холестерина в ЛПВП-2 и ЛПВП-3, соответственно: 64–80% и 50–87%. Концентрация триглицеридов уменьшилась с 70 до 45 мг/дл. Имеется прирост уровней апопротеинов: апо В – 181,0–200,5 мг/дл, апо А-I – 94,6–105,2. Соотношение их до и после лечения составляло 1,9.

В данном случае мы наблюдаем увеличение концентрации общего холестерина, однако оно сопровождается значительным приростом ХС ЛПВП-3, обогащением ЛПВП эфирами холестерина. Это сочетается с параллельным увеличением уровней апопротеинов В и А-I, снижением концентрации триглицеридов и в целом может быть оценено как результат улучшения деятельности печени в процессе синтеза насцентных частиц липопротеидов и катаболизма триглицеридов.

Иллюстрацией ведущей роли печени в процессе формирования изменений белково-липидных компонентов плазмы крови у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда служит пример 5.

Больной Ч., 48 лет, конструктор (история болезни № 17779).
 Диагноз: повторный инфаркт миокарда передне-верхушечной области левого желудочка с переходом на перегородку и боковую стенку (от 24 октября 1984 г.). Атеросклероз коронарных артерий. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (рубцовые изменения задней стенки левого желудочка). Острый период осложнился дважды эпизодами клинической смерти на фоне фибрилляции желудочков. После 20-25 суток болезни при расширении режима физической активности появилась одышка, ощущения перебоев в работе сердца, в утренние часы приступы стенокардии, купирующиеся 1-2 таблетками нитроглицерина, чувство тяжести в области правого подреберья. Заслуживали внимания такие субъективные симптомы как выраженная глухость сердечных тонов, тахикардия, увеличение размеров печени, пастозность стоп и голеней, частая желудочковая экстрасистолия. Явления застойной недостаточности кровообращения сопровождались снижением всех белково-липидных компонентов, за исключением ХС ЛПВП-2. Приводим цифровые значения: общий холестерин - 160 мг/дл, триглицериды - 72, ХС ЛПВП-2 - 32 мг/дл, эстерифицированный холестерин ЛПВП-2 - 87,5%, ХС ЛПВП-3 - 6 мг/дл, эстерифицированный холестерин ЛПВП-3 - 67%, апопротеин В - 97 мг/дл, апопротеин А-I - 77 мг/дл. После 8-недельного курса лечения эссенциале, подключенного после активного лечения недостаточности кровообращения и достижения положительной клинической динамики, наблюдался прирост уровня общего холестерина (до 270 мг/дл), триглицеридов (до 115 мг/дл), ХС ЛПВП-3 до 20 мг/дл. Несколь-

ко уменьшилось содержание ХС ЛПВП-2 (до 54-60%). Изменилось и содержание апопротеинов: уровень апо В возрос до 188,2, а апо А-I - до 82,2 мг/дл. В этот период одышка наблюдалась лишь при подъеме на 2 этаж, приступы стенокардии возникали при длительной ходьбе (больной совершал прогулки по лесу на расстояние до 10 км). На электрокардиограмме экстрасистолы не регистрировались, но субъективные ощущения перебоев в работе сердца периодически возобновлялись. Больной принимал сустак-форте, панангин, триампур, ритмилен.

Эта история болезни завершилась внезапным летальным исходом на 140 сутки от развития инфаркта миокарда.

Пример 6. Больной Ш., 48 лет, мастер профобучения (история болезни № 12904). Наблюдался с июля по декабрь 1985 г. в связи с развитием ангинозного приступа, завершившегося формированием крупноочагового инфаркта миокарда задней локализации. До поступления в стационар считал себя здоровым. Вплоть до возвращения из загородного отделения реабилитации жалоб не предъявлял. По приезду в город начал испытывать одышку при ускорении темпа ходьбы, наклонах туловища вниз. Был назначен курс физических тренировок, по окончании которого отмечал исчезновение одышки, улучшение общего самочувствия и настроения. Вернулся к труду. Имела место следующая динамика биохимических показателей: общий холестерин снизился с 271 до 248 мг/дл, уровень триглицеридов практически не изменился - 160-170 мг/дл, колебания ХС ЛПВП составляли в ЛПВП-2 - 34-30 мг/дл, в ЛПВП-3 - 27-31 мг/дл. Отмечалось значительное снижение концентрации апопротеина В (219,8-150,3) и увеличение содержания апопротеина А-I (101,9-124,4 мг/дл). В итоге соотношение апо В к апо А-I изменилось с 2,2 до 1,2.

У данного больного в результате лечения имелось значительное снижение атерогенного потенциала крови. Об этом свидетельствуют показатели общего холестерина, триглицеридов и апопротеина В. Уровень общего холестерина снизился с 263 до 226 мг/дл, триглицеридов - со 192 до 170, апо В - с 219,0 до 169,6 мг/дл. Однако, в отличие от других больных произошло снижение ХС ЛПВП (ХС ЛПВП-2 + ХС ЛПВП-3 до лечения составлял 34+29 мг/дл, после лечения, соответственно, 25 и 30 мг/дл) и апопротеина А-I, уровень которого изменился со 123,8 до 89,5 мг/дл.

Значительной клинической динамики не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования прошлых лет о нарушениях в системе липопротеидов плазмы крови у больных инфарктом миокарда преимущественно посвящены изучению липидов. С 70-х гг. фундаментальный подход к проблеме атеросклероза и возросший методический уровень исследований значительно пополнили имеющиеся ранее представления о патогенезе атеросклероза. Это позволило на новом методическом уровне подойти к изучению факторов атерогенности системы липопротеидов у больных инфарктом миокарда. Высокая специфичность изменений в составе аполипотеинов у больных, перенесших инфаркт миокарда, показана работами Avogaro et al. (1979, 1980). Глубокие исследования спектра липопротеидов и аполипотеинов у больных в течение отдельных этапов первого месяца инфаркта миокарда, а затем через год проведены Е.А.Ноевой (1985). Отличием нашего исследования явилось комплексное изучение белково-липидных соотношений липопротеидов плазмы крови и кристаллизационных эффектов в препаратах ЛПВП-2 и ЛПВП-3 у больных инфарктом миокарда в течение первых четырех месяцев с начала его возникновения. Таким образом мы пытались сделать акцент на изучении особенностей в системе липопротеидов и возможностей их терапевтической коррекции у больных на поликлиническом этапе реабилитации, основной задачей которого является вторичная профилактика ИБС.

В результате обследования 130 больных инфарктом миокарда было обнаружено, что 3 сутки болезни характеризуются тенденцией к относительно низкому уровню общего холестерина и триглицеридов и высокому ХС ЛПВП (в среднем до 26,9% от обще-

го холестерина).

Способность липопротеидов трансформироваться из одного класса в другой под влиянием липолитических ферментов является одним из важнейших свойств липопротеидов. В опытах на крысах было показано, что при инъекции ЛПОНП, содержащих белок, меченный йод-125, метка обнаруживалась в белках ЛПНП и ЛПВП. Эти результаты согласуются с данными иммунохимических исследований, свидетельствующими о возможности перехода белка из ЛПОНП в ЛПВП в процессе активированного гепарином липопротеидлиполиза (И.М.Карманский с соавт., 1975).

Предположение о том, что степень гидролиза липопротеидов, богатых ТГ, и активность липопротеидлипазы являются факторами, определяющими уровень ЛПВП плазмы крови, подтверждена Nikkilä et al. (1978), выявившими положительную корреляцию между активностью липопротеидлипазы жировой ткани и концентрацией ХС ЛПВП. К 30 дню болезни возросшее содержание общего холестерина достигает статистической значимости по сравнению с уровнем его на 3 день ($205,3 \pm 1,0$ - $270,5 \pm 1,5$; $p < 0,01$). В это же время повышается средний уровень триглицеридов ($98,9 \pm 1,8$ - $103,9 \pm 1,6$; $p < 0,05$) и значительно снижается доля ХС ЛПВП (до 18,1% от общего холестерина).

Анализ полученных результатов был проведен в аспекте опубликованных в литературе материалов о показателях липидного обмена людей, подвергавшихся воздействию комплекса экстремальных факторов (В.И.Турчинский, 1970; П.М.Поляков, 1977; Л.Е.Панин с соавт., 1979), в которых было показано, что стрессовые ситуации, связанные с высокими энергетическими затратами, сопровождаются сдвигом баланса липопротеидов в сторону увеличения ЛПВП и снижения суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП. Наши

данные также согласуются с мнением В.С.Якушева с соавт.(1974), Г.Г.Ефремушкина с соавт.(1979) о том, что изменения липопротеидного спектра у здоровых людей и больных инфарктом миокарда в остром периоде идентичны, они являются частью гомеостатического механизма, реагирующего на стресс. В его основе лежит активация липопротеидлиполиза богатых триглицеридами липопротеидов. Это происходит под влиянием избыточной продукции катехоламинов. Увеличение доли ХС ЛПВП объясняется возможностью формирования в кровяном русле ЛПВП из насцентных частиц с использованием продуктов катаболизма богатых триглицеридами липопротеидов (Eisenberg, 1975).

Исследования субфракционного состава липопротеидов у 40 больных инфарктом миокарда показали, что увеличение ХС ЛПВП в остром периоде происходит в связи с расширением спектра ЛПВП преимущественно за счет неэстерифицированного холестерина в составе ЛПВП-2. Это соответствует данным литературы о наличии корреляции между активностью липопротеидлипазы и уровнем ЛПВП-2 (Krauss et al., 1979).

Результатом активного липопротеидлиполиза ЛПОНП также является зарегистрированное нами относительно невысокое содержание апопротеина В (в среднем $116,1 \pm 5,7$ мг/дл). В комплексе с низким уровнем общего холестерина и триглицеридов это является свидетельством уменьшения в плазме крови количества атерогенных апо-В содержащих липопротеидов. Однако, несмотря на повышение концентрации ХС ЛПВП, мы наблюдали невысокий уровень апопротеина А-I ($106,1 \pm 3,9$ мг/дл). Не исключено, что это является результатом разнонаправленных изменений показателя у отдельных больных, но в связи с ограниченным числом наблюдений сделать определенные выводы не пред-

ставляется возможным. Все же следует отметить, что изменения спектра липопротеидов в пользу антиатерогенных частиц, принципиально не свойственное больным ИБС, является доказательством участия плазменных липопротеидов в реакциях адаптации.

Как показано Kuusi et al. (1980), высокий уровень ХС ЛПВП-2 тормозит активность печеночной липопротеидлипазы. Кроме того, к исходу месяца нормализуется экскреция катехоламинов (А.С.Сметнев, 1971; Л.Т.Малая с соавт., 1981). Таким образом, усиленный липолиз сменяется липогенезом. Об этом свидетельствует значительный прирост к 30 дню инфаркта миокарда показателей, характеризующих содержание в плазме крови атерогенных классов липопротеидов (общего холестерина, триглицеридов, апопротеина В). На этом фоне произошло снижение ХС ЛПВП как за счет ХС ЛПВП-2, так и ХС ЛПВП-3, но средний уровень апопротеина А-I практически не изменился.

К 60 дню болезни, несмотря на определенные колебания изучаемых показателей, сохраняется гиперхолестеринемия (в среднем $260,1 \pm 1,2$ мг/дл), повышается концентрация триглицеридов (со $103,9 \pm 1,6$ до $113,3 \pm 1,2$ мг/дл). Содержание ХС ЛПВП составляет в среднем $52,4 \pm 0,4$ мг/дл, однако его доля от общего холестерина не превышает 20%. Преобладание атерогенных фракций липопротеидов проявляется высоким коэффициентом атерогенности - $4,1 \pm 0,04$.

Соответственно изменениям уровня общего холестерина и триглицеридов несколько снижается концентрация апопротеина В (со $166,7 \pm 7,7$ до $147,1 \pm 4,8$ мг/дл). Однако остается неизменным пониженное содержание апопротеина А-I ($101,4 \pm 2,7$).

Комплексная оценка перечисленных биохимических показателей позволяет диагностировать дисбаланс транспорта холесте-

на в пользу активации системы притока его к периферическим тканям за счет увеличения количества атерогенных частиц и снижения количества частиц ЛПВП. Это подтверждается изменением у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда концентрации не только липидных показателей спектра липопротеидов (общего холестерина, ХС ЛПВП, триглицеридов), но также преобладанием апопротеина В над апопротеином А-I.

Относительно изменений субфракционного спектра ЛПВП необходимо отметить следующее: если снижение уровня ХС ЛПВП-2 в восстановительном периоде инфаркта миокарда можно рассматривать как следствие нарушения липопротеидлиполиза, то происхождение частиц ЛПВП-3 связано с трансформацией вновь синтезированных насцентных частиц в процессе эстерификации (Miller et al., 1980). Из этого следует, что низкий уровень холестерина в составе ЛПВП сопряжен не только с нарушением липопротеидлиполиза, но является результатом изменения печеночного синтеза насцентных частиц *de novo*, либо, в связи с низким содержанием в плазме крови апопротеина А-I, ограничением процесса эстерификации. Доказательством нарушения синтетической функции печени может служить монотонность низкого уровня апопротеина А-I на фоне определенной динамики концентрации апопротеина В (Alapovic, 1982).

В литературе прослеживаются разногласия в отношении факторов, детерминирующих уровень ЛПВП. Существует мнение, что изменения уровня ЛПВП происходят в основном за счет подфракции ЛПВП-2, а содержание ЛПВП-3 характеризуется стабильностью. Этому придерживается большинство исследователей, в том числе Miller et al. (1975), Anderson et al. (1978). По данным Hamsten et al. (1986) имеется параллелизм между тяжестью коро-

нарного атеросклероза, с одной стороны, и снижением ЛПВП-2 и повышением ЛПВП-3, с другой. В то же время Х.А.Курдановым (1984) показано, что у больных ИБС гипоальфахолестеринемия сопровождается пониженной концентрацией холестерина, изменениями фосфолипидного состава, снижением содержания апопротеина А-I и показателя загруженности холестерином (ХС:А-I) частиц обоих подклассов ЛПВП.

Снижение концентрации холестерина и апопротеина А-I как в ЛПВП-2, так и в ЛПВП-3 на 28 день инфаркта миокарда по сравнению с первыми сутками зарегистрировано Е.А.Ноевой (1985) и трактуется как признаки нарушения холестерин-акцепторной и холестерин-транспортной функций ЛПВП. Снижение уровня ХС ЛПВП-3 наблюдалось и у больных нестабильной стенокардией, завершившейся развитием инфаркта миокарда. Исходя из этого, автор поднимает закономерный вопрос: не является ли снижение уровня ХС ЛПВП-3 признаком, характерным для больных инфарктом миокарда. Подобного мнения в доступной литературе нам не встретилось, однако проведенный нами анализ субфракционного спектра ЛПВП показал, что в восстановительном периоде инфаркта миокарда до 60 дня болезни неуклонно снижается содержание основных подклассов ЛПВП, но уровень ХС ЛПВП-2 снизился по сравнению с острым периодом в среднем на 14,9%, а ХС ЛПВП-3 на 24,5%. Кроме того, мы обратили внимание на относительно высокие показатели ХС ЛПВП-2 у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда. Они соответствуют верхней границе "нормы", определенной М.А.Ахметели с соавт.(1983) для мужчин гор.Москвы и Ленинграда соответствующих возрастных групп. В исследованиях Barter et al.(1981) приведены доказательства трансформации ЛПВП-3 в ЛПВП-2 в процессе обогащения эфирами

холестерина. Можно предположить, что в условиях гиперхолестеринемии повышение уровня ХС ЛПВП-2 является компенсаторно-приспособительной реакцией с целью интенсификации оттока холестерина из артериальной стенки.

Наряду с изменениями спектра ЛПВП, у больных инфарктом миокарда наблюдается ограничение доли эстерифицированного холестерина в составе ЛПВП-2 и ЛПВП-3, более выраженное в остром периоде заболевания.

Липопротеиды отдельных классов в различной степени подвергаются ЛХАТ-реакции. Обнаружено опосредованное влияние ЛХАТ на процесс образования эфиров ХС в частицах ЛПОНП. Однако оптимальным субстратом для реакции эстерификации ХС являются ЛПВП (Glomset, 1968, 1979). В 1964 г. Goodman доказал, что в плазме человека *in vivo* имеет место перенос эфиров ХС от ЛПВП к ЛПОНП и ЛПНП. Поскольку эфиры ХС – аполярные молекулы, считалось, что перенос и обмен их между липопротеидами различных классов пренебрежимо малы. Однако в последние годы появилось много фактов, подтверждающих обмен и "чистый" перенос эфиров ХС между липопротеидами (Nestel et al., 1979; Norum et al., 1983). В частности, доказана возможность обратного транспорта эстерифицированного ХС из ЛПНП в ЛПВП (Nestel et al., 1981). Последние, благодаря наличию высокого сродства с гликопротеином, транспортирующим эфиры ХС (Barter, 1980), значительно ограничивают перенос эфиров на ЛПНП.

В.С.Гасилиным с соавт. (1980) обнаружено, что у больных ИБС, независимо от наличия гиперлипидемии, имеет место обогащение ЛПВП неэстерифицированным ХС, а ЛПНП – его эфирами. Физиологическая роль эфиров ХС в основных классах липопротеидов окончательно не ясна, тем не менее, снижение доли эстери-

фицированного ХС в ЛПВП и повышение её в ЛПНП, по мнению авторов, является проявлением интенсификации притока ХС в артериальную стенку в результате снижения ХС-акцепторной и ХС-транспортной функции ЛПВП. Таким образом, констатированное нами снижение доли эстерифицированного ХС в составе ЛПВП-2 и ЛПВП-3 у больных инфарктом миокарда является дополнительным признаком атерогенности системы липопротеидов.

Качественные особенности ЛПВП у больных инфарктом миокарда в наших наблюдениях проявились в процессе агрегации препаратов ЛПВП-2 и ЛПВП-3, выделенных из плазмы крови. С точки зрения структурной организации ЛПВП представляют собой смешанные мицеллы, обладающие способностью к упорядочению по типу лиотропных жидких кристаллов. Нами обнаружено, что в нативных ЛПВП реализуются три механизма агрегирования: твердокристаллическое, жидкокристаллическое в виде термотропных и лиотропных мезофаз и смешанное.

Жидкокристаллическая фаза, отсутствовавшая в свежих препаратах, появлялась в виде мелких доменов после суточной выдержки при комнатной температуре. В дальнейшем в препаратах ЛПВП больных инфарктом миокарда наблюдались сферолитные формы кристаллизации, отражающие структурную неоднородность частиц. Белковая фракция кристаллизуется в виде недвулучепреломляющих октаэдрических дендритов.

В образцах ЛПВП-3, полученных от здоровых доноров и 2 больных инфарктом миокарда, в плазме которых концентрация ХС ЛПВП-3 была высокой, обнаружены единичные слабо двулучепреломляющие линзовидные кристаллы размером от 10 до 30 мкм, со ступенчатой поверхностью.

У больных в динамике инфаркта миокарда наблюдается сни-

жение микровязкости частиц ЛПВП. Анализ фактического материала показал, что эти изменения сопряжены с концентрацией связанного с ЛПВП-2 и ЛПВП-3 холестерина. Кроме того, прослеживается определенный параллелизм между изменениями уровня эстерифицированного холестерина и агрегатного состояния соответствующих частиц.

Вопросы, связанные с пониманием клинической значимости структурных изменений липопротеидов, несомненно, требуют своего дальнейшего развития. Однако полученные результаты показывают, что агрегация ЛПВП, выделенных из плазмы людей с гипо- и нормоальфалипидемией, происходит по различным механизмам, таким образом, морфологические особенности могут явиться дополнительным критерием оценки патологического состояния системы липопротеидов и углубить наши представления о связи структуры с функцией, что в последующем может приобрести и прикладное значение.

Динамическое клинико-биохимическое наблюдение показало наличие сопряженности степени атерогенных сдвигов в спектре липопротеидов с развитием стенокардии у больных в период повышения физической активности. Причиной этого, вероятно, являются индуцированные гиперлипидемией нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов, реологических свойств крови, изменения пластической структуры артериальной стенки, нарушения её проницаемости. Ограничение оттока за счет функциональной неполноценности ЛПВП формирует порочный круг коронарного атеросклероза с развитием ишемии миокарда.

Стойкость определяемых расстройств липопротеидного метаболизма при повторных исследованиях (30-60 сутки болезни) послужила критерием отбора больных для проведения пробных мето-

дов лечения. Из числа больных инфарктом миокарда было сформировано 3 группы наблюдения. Первую составило 16 человек, получавших "Эссенциале" в дозе 6 капсул в сутки; вторую – 20 больных, участвовавших в 8-недельной тренировочной программе; третью – 10 больных, не получавших гиполипидемической терапии. Выбор препарата был обусловлен его положительным влиянием на синтетическую функцию печени и показатели липидного обмена (Е.А.Сеник, 1979).

В последнее время способность эссенциальных фосфолипидов восстанавливать нарушенную функцию ЛПВП получила свое подтверждение в исследованиях, посвященных комплексному применению гемосорбции и липостабила в борьбе с гиперлипидемией у больных ИБС (А.С.Благосклонов с соавт., 1986). Работ, посвященных изучению возможности воздействия на соотношение ЛПВП-2 и ЛПВП-3 и апопротеины у больных инфарктом миокарда нам не встретилось.

В ряде работ сообщается о нормализации липопротеидного состава крови при длительных физических тренировках, применяющихся для реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (Н.Д.Гогохия, 1980; А.В.Ветров, 1985). Целевой задачей нашего исследования явилось изучение эффективности влияния на липиды и аполипиды плазмы крови короткой (8-недельной) программы физических тренировок, начатых в сравнительно ранние сроки – через 2 месяца от развития инфаркта миокарда.

Все больные получили одинаковые рекомендации относительно рационального питания, лечебной гимнастики и дозированной ходьбы под контролем самочувствия и частоты пульса. Наряду с биохимическими показателями на исходном и итоговом этапах исследования изучались показатели функционального со-

стояния сердечно-сосудистой системы по данным велоэргометрической пробы.

По окончании курса физических тренировок произошло снижение концентрации общего холестерина, триглицеридов и апопротеина В, свидетельствующее об уменьшении количества атерогенных липопротеидов и, тем самым, ограничении притока холестерина к тканям. Возросла доля общего и эстерифицированного холестерина в составе ЛПВП-3, что является показателем улучшения холестерин-акцепторной функции ЛПВП.

В результате лечения "Эссенциале" не обнаружено влияния препарата на уровень основных апопротеинов, однако у больных с гиперлипидемией наблюдалось снижение концентрации общего холестерина и триглицеридов и увеличение доли эстерифицированного холестерина в составе ЛПВП-3, отразившееся тенденцией к повышению среднего уровня ХС ЛПВП.

Несмотря на отсутствие ожидаемого в соответствии с литературными данными влияния проведенного лечения на уровень ХС ЛПВП и апопротеина А-I, предпринятые лечебные мероприятия оказались оправданными, так как по влиянию на клиническое течение болезни, показатели плазменных липопротеидов и физической работоспособности больных инфарктом миокарда они имеют преимущества перед физиологическим восстановлением, причем в большей степени это касается метода интенсивных физических тренировок. Мы предполагаем, что проведенная нами работа является подтверждением необходимости дальнейшего изучения структурных и биохимических показателей атерогенности липопротеидов плазмы крови у больных инфарктом миокарда, использования этих данных в комплексном клиническом анализе и возможности терапевтической коррекции дислипидемий у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Острый период инфаркта миокарда характеризуется закономерными сдвигами в системе липопротеидов плазмы крови: снижением на 3 сутки концентрации общего холестерина, триглицеридов, апопротеина В и повышением концентрации ХС ЛПВП, сопряженным с увеличением доли связанного с ЛПВП-2 холестерина. К исходу месяца значительно возрастает уровень общего холестерина, триглицеридов и апопротеина В и снижается ХС ЛПВП-2 и ХС ЛПВП-3. Повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, апопротеина В и уменьшение доли ХС ЛПВП в целом по группе сохраняется до 120 дня болезни. Содержание апопротеина А-I на протяжении 4 месяцев наблюдения неизменно снижено.

2. У больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда снижение относительного содержания в плазме крови ХС ЛПВП сопряжено в большей степени с уменьшением ХС ЛПВП-3.

3. Изменения в системе липопротеидов у больных инфарктом миокарда в остром и восстановительном периодах отличаются как биохимически, так и структурно. Механизмы агрегации ЛПВП сопряжены с количеством входящего в их состав холестерина. Препараты ЛПВП больных отличаются структурной неоднородностью, что отражается в развитии сферолитных форм кристаллизации. Препараты ЛПВП здоровых доноров более однородны по структуре, относительно высокий уровень содержания холестерина обуславливает возможность его выпадения в виде отдельных кристаллов в образцах ЛПВП-3.

4. Спустя один-два месяца после развития инфаркта изменения со стороны содержания в плазме крови общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов практически соответствуют тако-

вым у больных хронической ИБС. У больных со стенокардическим вариантом восстановительного периода по сравнению с малосимптомным его течением нарушения в системе липопротеидов выражены в большей степени.

5. В результате применения препарата "Эссенциале" у больных инфарктом миокарда, страдающих гиперлипидемией, происходит снижение концентрации общего холестерина и триглицеридов, восстановление нарушенного спектра и состава ЛПВП за счет увеличения общего и эстерифицированного холестерина ЛПВП-3.

6. Восеминедельный курс интенсивных физических тренировок на велоэргометре у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда способствует снижению концентрации общего холестерина, триглицеридов, апопротеина В и обогащению ЛПВП-3 эфирами холестерина.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алберс Дж., Ченг М.С. Распределение липопротеидных частиц высокой плотности: характеристика подклассов липопротеидов высокой плотности // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР /Под ред. А.Н.Климова, Р.И.Леви.- М.: Медицина, 1983.- С.37-51.
2. Алексеев П.А. Опыт применения длительных интенсивных физических тренировок в реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда: Дис. ... канд.мед.наук.- М.,1975.
3. Аполипопротеины А-I и В плазмы крови и аполипопротеины А-I двух подклассов липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца при разном спектре липопротеидов / Метельская В.А., Перова Н.В., Чернышева Н.П. и др. // Бюл. Всесоюз.кардиол. науч.центра АМН СССР.- 1983.- № 1.- С.83-89.
4. Аронов Д.М., Белая Н.А. Роль интенсивных тренировок в реабилитации больных инфарктом миокарда // Кардиология.- 1974.- № 12.- С.90-97.
5. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Крамер А.А. Физические тренировки у больных ишемической болезнью сердца: основные достижения и перспективы // Кардиология.- 1985.- № 2.- С.5-10.
6. Ахметели М.А., Жуковский Г.С. Корреляты холестерина липопротеидов высокой плотности: изучение в СССР // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР / Под ред. А.Н.Климова (СССР), Р.И.Леви (США).- М.: Медицина,

1983.- С.253-262.

7. Барац С.С., Волков В.С. О клинических вариантах восстановительного периода инфаркта миокарда // Терапевт.арх.- 1975.- Т.47.- № 7.- С.64-67.

8. Барац С.С., Платонова Н.Н. Изучение корреляций между показателями свертывающей и антисвертывающей системы крови и липидного обмена у здоровых и больных атеросклерозом // Актуальные вопросы кардиологии / Под ред.Б.П.Куселевского, С.С. Бараца.- Свердловск, 1971.- С.44-48.

9. Бажрова Н.В. Особенности липидного обмена у больных ИБС молодого возраста и пути его коррекции: Дис. ... канд. мед.наук.- М.,1980.

10. Бажрова Н.В., Ивлева В.И. Динамика липидов сыворотки крови и состояние симпатoadреналовой системы больных острым/ неосложненным инфарктом миокарда в молодом возрасте // "Острый инфаркт миокарда". Республиканский сборник научных трудов / Под ред.проф.Б.Д.Комарова и проф.А.П.Голикова - НИИ Скор.помощи им.Н.В.Склифосовского.- М.,1981.- С.61.

11. Борджук Т.В., Неверов И.В., Шипков А.Ф. Липидный спектр сыворотки крови в ближайшем постинфарктном периоде // Сов.медицина.- 1971.- № 4.- С.143.

12. Браун Г., Уолкен Дж. Жидкие кристаллы и биологические структуры.- М.: Мир, 1982.

13. Бритов А.Н. Значение некоторых показателей белкового и липидного обмена для дифференциальной диагностики различных форм коронарной недостаточности // Терапевт.арх.- 1963.- Т.35.- № 5.- С.21-26.

14. Ветров А.В. Основные липиды и аполипопротеины плазмы крови больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, и влияние на их концентрацию физических тренировок: Дис.

... канд. мед. наук. - Свердловск, 1935. - 144 с.

15. Взаимосвязь гиперлипидемий с нарушением метаболизма стероидных гормонов при атеросклерозе / Герасимова Е.Н., Бавина М.В., Перова Н.В. и др. // Кардиология. - 1973. - № 8. - С.65-70.

16. Вихерт А.М. Атеросклероз венечных артерий и коронарная болезнь сердца // Терапевт. арх. - 1973. - № 12. - С.107-116.

17. Вихерт А.М. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // Мед. РБ. - 1977. - Разд. II. - С.26-31.

18. Вихерт А.М., Чазов Е.И. Патогенез инфаркта миокарда // Кардиология. - 1971. - № 10. - С.26-32.

19. Влияние физических тренировок на содержание стероидных гормонов и липидов в плазме крови больных, перенесших инфаркт миокарда / Гогохия Н.Д., Зыкова В.П., Полесский В.А. и др. // Кардиология. - 1980. - № 6. - С.41-45.

20. Влияние физических тренировок при ишемической болезни сердца / Силуянова В.А., Иванов Я.С., Сыркин А.Л. и др. // Сов. медицина. - 1985. - № 4. - С.8-14.

21. Волков В.С. Клинические варианты восстановительного периода инфаркта миокарда и их значение в реабилитации больных // Кардиология. - 1981. - № 9. - С.103-106.

22. Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена. - М.: Медицина, 1979. - 327 с.

23. Гасилин В.С. Хронические формы ишемической болезни сердца. - М.: Медицина, 1976. - 171 с.

24. Гасилин В.С., Кулирова Н.М. Поликлинический этап реабилитации больных инфарктом миокарда. - М.: Медицина, 1984. - С.32.

25. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М.: Медицина, 1981. - 240 с.

26. Гацура В.В. Энергетический обмен миокарда при острой ишемии и его фармакологическая коррекция // Успехи физиол. наук.- 1981.- Т.12.- № 1.- С.97-118.

27. Герасимова Е.Н. Факторы, определяющие уровень холестерина ЛПВП₂ и холестерина ЛПВП₃ в плазме крови мужчин, проживающих в разных географических зонах // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР / Под ред. А.Н.Климова, Р.И.Леви.- М.: Медицина, 1983.- С.134-147.

28. Герасимова Е.Н. Дислиппротеидемии и гормоны в плазме крови мужчин 40-59 лет // Дислиппротеидемии и ишемическая болезнь сердца / Под ред. Е.И.Чазова, А.Н.Климова.- М.: Медицина, 1980.- С.83-102.

29. Герасимова Е.Н., Глазунов И.С., Деев А.Д. Исследование содержания в плазме крови мужчин в возрасте 40-59 лет альфа-холестерина и некоторых гормонов, влияющих на его уровень // Терапевт. арх.- 1978.- № 4.- С.24-28.

30. Гогохия Н.Д. Влияние длительных физических тренировок на функцию коры надпочечников больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология.- 1985.- № 2.- С.91-92.

31. Горлин Р. Болезни коронарных артерий / Под ред. Ю.М. Левина, В.Н.Орлова.- М.: Медицина, 1980.- 335 с.

32. Денисенко А.Д., Маграчева Е.А., Климов А.Н. Сравнительная характеристика липопротеидов сосудистой стенки и плазмы крови человека // Кардиология.- 1976.- № 7.- С.64-70.

33. Ефимов В.В., Ладный А.И. Патогенетическое значение простаглицина при атеросклерозе // Терапевт. арх.- 1985.- Т.171.- № 9.- С.142-148.

34. Зеленина З.Н., Кириллова Т.Н. Особенности липидного обмена у больных инфарктом миокарда // Патохимия и клиниче-

ская химия: Научные труды.- Иркутск, 1973.- Вып.121.- С.148-149.

35. Значение интенсивных тренировок в компенсации нарушенных функций сердечно-сосудистой системы у лиц, перенесших инфаркт миокарда / Ахрем-Ахремович Р.М., Аронов Д.М., Белая Н.А. и др. // Кардиология.- 1972.- № II.- С.26-31.

36. Значение гемосорбции и эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца / Благосклонов А.С., Наливайко Е.С., Быков Г.А. и др. // Кардиология.- 1986.- № 10.- С.35-38.

37. Исследование относительной роли генетических и средовых факторов в изменчивости холестерина липопротеидов высокой плотности и их подклассов / Чепурненко Н.В., Полесский В.А., Кошечкин В.А., Герасимова Е.Н. // Кардиология.- 1980.- № II.- С.79-83.

38. Ишемическая болезнь сердца / Под ред.Е.И.Ганелиной.- М.: Медицина, 1977.- 358 с.

39. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных.- Л.,1964.

40. Карманский И.М., Левитова Е.Н., Шрикитер В.О. Свойства, строение и роль липопротеидов сыворотки крови // Успехи биол.химии.- М.: Наука, 1975.- Т.16.- С.104.

41. Климов А.Н. Гиперлипопротеидемия и ее роль в патогенезе атеросклероза // Патол.физиология.- 1972.- Т.12.- № 5.- С.3-12.

42. Климов А.Н. Липиды и липопротеиды крови в возрастном аспекте и их связь с развитием атеросклероза у людей // Вестн.АМН СССР.- 1980 (а).- № 3.

43. Климов А.Н. Некоторые вопросы патогенеза атероскле-

роза с позиций современных биохимических исследований // Кардиология.- 1980 (б).- № 8.- С.5-11.

44. Климов А.Н. Липопротеиды высокой плотности и проблема атеросклероза // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР / Под ред. А.Н.Климова (СССР), Р.И.Леви (США).- М.: Медицина, 1983.- С.16-24.

45. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Типы гиперлипотеидемий, их связь с атеросклерозом и лечение // Кардиология.- 1972.- № 6.- С.133-149.

46. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Дислипотеидемии и методы их диагностики // Дислипотеидемии и ишемическая болезнь сердца / Под ред. Е.И.Чазова, А.Н.Климова.- М.: Медицина, 1980 (в).- С.26-82.

47. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипотеидемии и атеросклероз.- Л.: Медицина, 1984.- 164 с.

48. Климов А.Н., Попов А.В. О механизмах транспорта липопротеидов и холестерина в сосудистую стенку // Кардиология.- 1976.- № 2.- С.30-36.

49. Климов А.Н., Деев А.Д., Шестов Д.Б., Вильямс О.Д. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца // Кардиология.- 1983.- № 10.- С.82-86.

50. Колосов А.В., Иткина Л.Д., Булатова В.М. Применение препарата эссенциале у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста в условиях гериатрического кабинета // Эссенциальные фосфолипиды в терапии заболеваний печени: Материалы симпозиума. Москва, 1977 г. - "Босналиек" Сарајево.- С.107-110.

51. Кононенко Е.В., Варшавская О.А., Класс С.М., Зейферд Д.В. Упорядочение липидов и белковых компонентов в сли-

зи моллюсков и желчи человека // Биофизика.- 1983.- Т.28.- Вып.3.- С.427-431.

52. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран.- Л.: Наука, 1981.- 339 с.

53. Кубарко А.И. Системная регуляция и физиологическая роль фазовых состояний липидов организма: Дис. ... д-ра мед. наук.- Л.,1983.

54. Курданов Х.А. Коронарный атеросклероз и липопротеиды высокой плотности плазмы крови: Дис. ... д-ра мед.наук.- М.,1984.- 341 с.

55. Курик М.В., Смирнова И.П., Феденко Г.А., Чеботько Г.М. Особенности структуры кристаллов липопротеидов плазмы крови // Биофизика.- 1985.- Т.30.- № 2.- С.297-300.

56. Леви Р.И. Липопротеиды высокой плотности // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР / Под ред.А.Н.Климова (СССР), Р.И.Леви (США).- М.: Медицина, 1983.- С.9-16.

57. Липиды и липопротеидный спектр крови у мужчин (35-45 лет), занятых напряженной умственной деятельностью / Кручинина Н.А., Черниговская С.В., Никульчева Н.Г. и др. // Кардиология.- 1975.- № 4.- С.104-107.

58. Липиды и аполипопротеины А1 и В у больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и брюшного отдела аорты / Курданов Х.А., Перова Н.В., Полесский В.Л. и др. // Кардиология.- 1984.- № 10.- С.84-86.

59. Липовецкий Б.М., Трифонов В.Ф. Об особенностях липидного состава крови у мужчин моложе 50 лет, перенесших инфаркт

миокарда // Клинич. медицина.- 1981.- № 6.- С.50-53.

60. Липовецкий Б.М., Шестов Д.Б., Никульчева Н.Г., Плавинская С.И. К вопросу об определении границ "клинической нормы" для показателей липидного состава крови // Клинич. медицина.- 1982.- № 9.- С.75-77.

61. Липопротеидный спектр сыворотки крови при инфаркте миокарда / Ефремушкин Г.Г., Горяева А.В., Коломенская Т.И. и др. // Кардиология.- 1979.- № 11.- С.46-51.

62. Липопротеиды высокой плотности, факторы риска ишемической болезни сердца и некоторые социально-демографические показатели / Халтаев Н.Г., Деев А.Д., Титов В.Н. и др. // Бюл. Всесоюз. науч. кардиол. центра АМН СССР.- 1978.- № 1.- С.40-47.

63. Лобова Н.М. Особенности гиперлипидемии у больных атеросклерозом и возможности коррекции ее липотронными средствами: Дис. ... д-ра мед. наук.- М., 1974.- 317 с.

64. Ловягина Т.Н. Липопротеиды и атеросклероз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Л., 1974.- 38 с.

65. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. Коган Э.М. Холестериноз.- М.: Медицина, 1983.- 350 с.

66. Мазниченко Л.Г., Лихтенштейн И.Е. Содержание липидов в крови и тканях у больных инфарктом миокарда // Гипертоническая болезнь, атеросклероз, коронарная недостаточность.- Киев: Здоров'я, 1967.- С.213-217.

67. Малая Л.Т., Власенко М.А., Микляев Н.Ю. Инфаркт миокарда.- М., 1981.- С.257-268.

68. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.- М.: Медицина, 1980.- 304 с.

69. Милиц Р.И., Кононенко Е.В. Жидкие кристаллы (мезофа-

зы) в организме человека // Арх.патологии.- 1981.- № 7.- С.1-12.

70. Мудрич В., Боговац М. Липопротеины при лечении вирусного гепатита эссенциальными фосфолипидами // Эссенциальные фосфолипиды в терапии заболеваний печени: Материалы симпозиума. Москва, 1977.- "Босналиек" Сара ево.- С.83-88.

71. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз.- М.: Медицина, 1965.- 615 с.

72. Мясников Л.А. Нервно-эндокринные факторы при атеросклерозе.- М.: Медицина, 1969.- 190 с.

73. Ноева Е.А. Динамика спектра липопротеидов и аполипопротеинов в плазме крови у больных инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, их связь с течением заболевания: Дис. ... канд.мед.наук.- М.,1985.- 203 с.

74. О проникновении липопротеидов в стенку аорты / Климов А.Н., Ловягина Т.Н., Петрова-Маслакова Л.Г. и др. // Вестн.АМН СССР.- 1969.- № 9.- С.43-50.

75. Панин Л.Е., Останина Л.С., Филатова Т.К. Роль липидов в энергообеспечении адаптационных реакций человека в высоких широтах // Вестн.АМН СССР.- 1979.- № 6.- С.49-55.

76. Перова Н.В. Аполипопротеины при дислиппротеидемиях и атеросклероз: Дис. ... д-ра мед.наук.- М.,1982.- 386 с.

77. Перова Н.В. Современные методы исследования липопротеидов высокой плотности. Методические рекомендации.- М., 1983.

78. Подфракции липопротеидов высокой плотности и половые гормоны в плазме крови мужчин 40-59 лет / Герасимова Е.Н., Перова Н.В., Зыкова В.П. и др. // Кардиология.- 1979.- Т.19.- № 12.- С.61-66.

79. Поляков И.В., Соколова Н.С. Практическое пособие по медицинской статистике.- М., 1975.
80. Поляков Л.М. Роль глюкокортикоидов в регуляции липопротеидов сыворотки крови в субэкстремальных и экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1977.- 19 с.
81. Применение препарата "Эссенциале" у больных хронической ИБС / Кукес В.Г., Сеник Е.А., Гнеушев Е.Т. и др. // Кардиология.- 1978.- № 6.- С.79-82.
82. Психологический эффект длительных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда / Зайцев В.П., Грачева Н.И., Ножина Н.Е. и др. // Терапевт. арх.- 1982.- № 5. С.27-29.
83. Самоховец Л., Войцицки Е. Фармакологические свойства "эссенциальных" фосфолипидов (EPL) по отношению к заболеваниям печени // Эссенциальные фосфолипиды в терапии заболеваний печени: Материалы симпозиума. Москва, 1977 / Под общей ред. Э.А.Бабаяна, Ф.И.Комарова, Л.И.Ольбинской, Н.К.Шагако.- "Босналик" Сарајево.- С.7-21.
84. Сеник Е.А. Гиперлиппротеидемия и возможные пути ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца: Дис. ... канд. мед. наук.- М., 1979.- 227 с.
85. Сидоренко Г.И., Цапаев В.Г. Диагностическое значение температур фазовых переходов холестерина сыворотки крови при атеросклерозе // Кардиология.- 1983.- № 10.- С.92-95.
86. Сканирование сердца с микроагрегатами альбумина, меченными ⁹⁹Tc. / Чазов Е.И., Крамер А.А., Малышев Ю.М. и др. // Кардиология.- 1973.- № 1.- С.11-16.
87. Сметнев А.С. Кардиогенный шок при инфаркте миокарда.- М., 1971.- С.59-60.

88. Сонин А.С. Введение в физику жидких кристаллов.- М.: Наука, 1983.

89. Состояние коронарных сосудов у больных ишемической болезнью сердца по данным ангиографических и морфологических исследований / Рабкин И.Х., Князева Г.Д., Давтян Г.А. и др. // Кардиология.- 1976.- № 12.- С.46-53.

90. Спектр и состав липопротеидов отдельных классов у больных коронарным атеросклерозом с различным уровнем липидов в плазме крови / Гасилин В.С., Курданов Х.А., Перова Н.В. и др. // Кардиология.- 1980.- № 5.- С.42-46.

91. Старк В.М. Сравнительное изучение мукополисахаридов и липидов при коронарном атеросклерозе и острой коронарной недостаточности // Кардиология.- 1967.- Т.7.- № 6.- С.82-87.

92. Стаут Р.У. Гормоны и атеросклероз / Пер. с англ.- М.: Медицина, 1985.- 240 с.

93. Строев Е.А. Биологическая химия.- М.: Высшая школа.- 1986.- С.262-270.

94. Струков А.Н. Некоторые вопросы учения об ИБС // Кардиология.- 1973.- № 10.- С.5-17.

95. Терновой К.С., Бутылин Ю.И., Курик М.В., Сакун Ю.М. Структура липопротеидов высокой плотности в артериальной и венозной крови при инфаркте миокарда // Докл.АН СССР.- 1986.- Т.287.- № 6.- С.1484-1487.

96. Титов В.Н. Механизм развития гиперлипотеидемии при действии глюкокортикоидов и эстрогенов: Дис. ... д-ра мед.наук.- М., 1980.- 319 с.

97. Трубецкой А.В. Физиология и патофизиология коронарного кровообращения // Бюл. Всесоюз.кардиол.науч. центра

АМН СССР.- 1984.- № 1.- С.95-102.

98. Турчинский В.И. Кардиологические аспекты адаптации человека на Крайнем Севере // Вестн.АМН СССР.- 1970.- № 12.- С.30-35.

99. Уровень липидов в крови по данным многократного исследования и особенности течения ИБС / Криворученко И.В., Никульчева Н.Г., Кукуй Л.М. и др. // Кардиология.- 1979.- № 4. С.67-73.

100. Фам Тхи Май. Фосфолипидный состав липопротеидов высокой плотности у больных ИБС: Автореф. дис. ... канд.мед. наук.- М.,1983.- 23 с.

101. Фассати П., Фассати М. Лечение небиллярного и неалкогольного цирроза печени эссенциальными холинофосфолипидами, а именно, препаратом эссенциале форте // Эссенциальные фосфолипиды в терапии заболеваний печени: Материалы симпозиума. Москва 1977.- "Босналиек" Сарајево.- С.21-42.

102. Фетисова Т.В., Фролькис Р.А. Биохимия инфаркта миокарда.- Киев: Здоров'я, 1976.- 165 с.

103. Фортэ Т. Образование и структура липопротеидов высокой плотности // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I советско-американского симпозиума 26-27 мая 1981 г., Ленинград, СССР / Под ред.А.Н.Климова (СССР), Р.И.Леви (США).- М.: Медицина, 1983.- С.51-67.

104. Хамитова Р.С. Липиды и липопротеиды крови в течении острого инфаркта миокарда: Дис. ... канд.мед.наук.- Казань, 1982.- 165 с.

105. Хамитова Р.С., Цапко Л.И. Дислипидопропротеидемии в течении острого инфаркта миокарда // Казан.мед.журн.- 1981.- № 1.- С.41-42.

106. Халатов С.С. Холестериновая болезнь.- М., 1946.

107. Характеристика транспорта холестерина липопротеидами различных классов при гипо- и гиперальфалипопротеидемии / Перова Н.В., Чернышева Н.П., Щербакова И.А., Полесский В.А. // Кардиология.- 1979.- № 12.- С.66-71.

108. Чазов Е.И., Климов А.Н. Дислипопротеидемии и ишемическая болезнь сердца.- М.: Медицина, 1980.- 312 с.

109. Чазов Е.И. Фундаментальные исследования и практическая кардиология // Вестн.АН СССР.- 1981.- Т.4.- С.45-54.

110. Чеботарев Д.Ф., Фролькис В.В. Сердечно-сосудистая система при старении.- Л., 1967.- 255 с.

111. Чернов А.З., Шхвацабая Л.В. Обмен липидов крови у больных инфарктом миокарда // Терапевт.арх.- 1972.- № 6.- С.40-43.

112. Шабельник В.И. Клинико-биохимическая характеристика больных, перенесших инфаркт миокарда, в ближайшем послеинфарктном периоде: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.- Харьков, 1968.

113. Шеклик Э., Шеклик А. Инфаркт миокарда.- Варшава, 1980.- 270 с.

114. Шпилова Т.В. Липиды и липопротеиды сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести заболевания: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.- Каунас, 1982.- 20 с.

115. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца.- М.: Медицина, 1978.- 320 с.

116. Эссенциальные фосфолипиды в терапии хронических заболеваний печени / Комаров Ф.И., Погромов А.П., Ольбинская

Л.И. и др. // Эссенциальные фосфолипиды в терапии заболеваний печени: Материалы симпозиума. Москва 1977. - "Босналиек" Сарајево. - с. 43-54.

117. Якушев В.С., Лифшиц В.И., Ефименко Г.П. Интенсивность биосинтеза липидов при экспериментальной ишемии миокарда // Кардиология. - 1974. - № 5. - С. 43-47.

118. Abnormalities of lipoprotein and apolipoprotein metabolism in ischemic heart disease / Kameda K., Nozaki S., Hara H. et al. // Jap. Circ. J. - 1983. - Vol. 47. - P. 1027-1028.

119. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries. A possible manifestation of the billowing mitral lafflet syndrome / Chesler E., Matisonn R.E., Lanier J.B. et al. // Circulation. - 1976. - Vol. 54. - P. 203-209.

120. Adipose Tissue. Regulation and Metabolic Functions/ Robinson D.S., Wing D.R., Geanrenoud B. (eds.), Hepp D. // Stuttgart - N.Y. - 1970. - P. 41.

121. Alaupovic P. The role of apolipoproteins in lipid transport processes // La Ricerca Clin. Lab. - 1982. - Vol. 12. - No. 1. - P. 3-20.

122. Alaupovic P., Curry M.D., McConathy W.J. Quantitative determination of human plasma apolipoproteins by electroimmunoassays // International Conference on Atherosclerosis / L.A. Carlson, R. Paoletti, C.R. Sirtori (eds.). - N.Y.: Raven Press, 1978. - P. 109-115.

123. Albers J.J., Cheung M.C., Hazzard W.R. High-density lipoproteins in myocardial infarction survivors // Metabolism. - 1978. - Vol. 27. - P. 479-487.

124. Alterations in levels and interrelations of plasma

apolipoproteins induced by diet / Schonfeld G., Weidman S.W., Witztum J. et.al. // Metabolism. - 1976. - Vol. 25. - P. 261-275.

125. Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease / Riesen W.F., Mordasini R., Salzmann C. et al. // Atherosclerosis. - 1980. - Vol. 37. - No. 1. - P. 157-162.

126. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? / Avogaro P., Cazzolato G., Bittolo Bon G., Quinci G.B. // Lancet. - 1979. - Vol. 28. - No. 1. - P. 901-903.

127. Arterial intimal embrittlement. A possible factors in atherogenesis / Johnson W.T.M., Salanga G., Lee W. et.al. // Atherosclerosis. - 1986. - Vol. 59. - No. 2. - P.161-171.

128. Assessment of apoprotein A-I as a discriminator of coronary artery disease / Kottke B.A., Linsmeister A. R., Holmes D.R. et al. // Atherosclerosis. - 1983. - No. 3. - P. 481a.

129. Ballantyne D., Clark R. S., Ballantyne F. C. The effect of phisical training on plasma lipids and lipoproteins // Clin. Cardiol. - 1981. - Vol. 4. - No. 1. - P. 1-4.

130. Barr D.P., Russ E.M., Eder H.A. Protein-lipid relationship in human plasma // Amer. J. Med. - 1951. - Vol.11. - P. 480-493.

131. Barter P. J., Ha Y. C., Calvert G.D. Studies of esterified cholesterol in subfractions of plasma high density lipoproteins // Atherosclerosis. - 1981. - Vol. 38. - P. 165-175.

132. Barter P. J. and Jones M. E. Kinetic studies of the

transfer of esterified cholesterol between plasma low and high density lipoproteins // J. Lipid. Res. - 1980. - No.21. - P. 238-249.

133. Berg K. G., Canner P. L., Hainline A. High-density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction // Circulation. - 1982. - Vol. 66. - No. 6. - P. 1176-1178.

134. Berger G.M. High-density lipoproteins revers cholesterol transport and atherosclerosis - recent developments // S. Afr. Med. J. - 1984. - Vol. 65. - No. 13. - P. 503-506.

135. Berlin R., Oldfeld C.O., Viktor O. Acute myocardial infarction and plasma phospholipid levels // Acta Med. Scand. - 1965. - Vol. 185. - P. 439.

136. Bloch A., Dinsmore R. E., Lee R. S. Liesions coronariennes dans les hyperlipoproteinemies de type II et IV // Schweiz. med. Wschr. - 1976. - Vol. 106. - P. 1540-1541.

137. Borgen H., Larsson K. An X-Ray-Diffraction study of crystalline cholesterol in some pathological deposits in man // Biochim. Biophys. Acta. - 1963. - Vol. 75. - P. 59-64.

138. Carlson L. A. Determination of serum triglycerides // J. Atheroscler. Res. - 1963. - Vol. 3. - No. 4. - P. 334-336.

139. Changements in serum lipid patients with acute myocardial infarction / Celikic S., Kusic M., Cosic V., Javrilovic M. // Abstract of IX World Congress of Cardiology. - Moscow, 1982. - Vol. 11. - P. 56.

140. Chen H., Zhuang H., Han Q. Serum high density lipoprotein cholesterol and factors influencing its level in

healthy chinese // *Atherosclerosis*. - 1983. - Vol. 48. - P. 71-79.

141. Cholesteryl ester exchange protein in human plasma. Isolation and characterization / Pattnaik N.M., Montes A., Hughes L.B., Zilversmit D.B. // *Biochim. Biophys. Acta*. - 1978. - No. 530. - P. 428-438.

142. The concentration of high density lipoprotein in patients with type IV hyperlipoproteinemia and the effect of clofibrate / Brook J.G., Vavy A., Aviram M., Linder O. // *Atherosclerosis*. - 1980. - Vol. 36. - No. 4. - P. 461-469.

143. Correlation of the extent of coronary occlusion with apo B levels / Heiden G.L.V., Barboriak J.J., Sasse E.A., Yorde D.E. // *Atherosclerosis*. - 1984. - Vol. 50. - No. 1. - P. 29-33.

144. De Backer G., Rosseneu M., Deslypere J.P. Discriminative value of lipids and apolipoproteins in coronary heart disease // *Atherosclerosis*. - 1982. - Vol. 42. - P. 197-203.

145. Deegan T., Hayward P.J. Serum lipid changes following myocardial infarction // *J. Atheroscler. Res.* - 1965. - Vol. 5. - P. 267-275.

146. Decreased removal of triglycerides from the blood - a mechanism for the hypertriglyceridemia in male patients with coronary artery disease / Tollin C., Eriesson M., Johnson O., et. al. // *Int. J. Cardiol.* - 1984. - Vol. 5. - No. 2. - P. 185-192.

147. Eaton R.P. High density lipoprotein - key to antiatherogenesis // *J. Chron. Dis.* - 1978. - Vol. 31. - P. 131-135.

148. Effect of exercise and physical fitness on serum lipids and lipoproteins / Lopez S.A., Vial R., Balart L., Arroyave G. // *Atherosclerosis*. - 1974. - Vol. 20. - No. 1. - P. 1-9.

149. The Effect of Polyunsaturated Phosphatidylcholine on Plasma Lipids and Fecal Sterol Excretion / Greten H., Raetzer H., Stiehl A., Schettler G. // *Atherosclerosis*. - 1980. - Vol. 36. - No. 1. - P. 81-88.
150. Effect of long-term moderate physical exercise on plasma lipoproteins. The National exercise and Heart Disease Project / La Rosa J.C., Cleary P., Muesing R.A. et. al. // *Arch. Intern. Med.* - 1982. - Vol. 142. - P. 2269-2274.
151. Eisenberg S., Bilheimer D.W., Levy R. The metabolism of very low density lipoproteins. Studies on the transfer of apoproteins between plasma lipoproteins // *Biochem. et Biophys. Acta.* - 1972. - Vol. 280. - No. 1. - P. 94-106.
152. Eisenberg S., Levy R. Lipoprotein metabolism // *Adv. Lipid Res.* - 1975. - Vol. 13. - P. 1-89.
153. Ergebniss liner multizentrischen. Studie mit Lipostabil / Hevelke G., Hogn Th., Haase H., Bohlan V. // *Med. Welt.* - 1980. - Vol. 31. - No. 16. - S. 598-602.
154. Erikssen J., Thaulow E., Myhre E. Coronary artery disease with and without angina - two different entities // *Acta. Med. Scand.* - 1982. - Vol. 211. - P. 243-248.
155. The esterification of cholesterol in plasma after myocardial infarction / Ritland S., Blomhoff J.P., Enger S.C. et. al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 1975. - Vol. 35. - P. 181-187.
156. Fidge N.H., Poulis P. Metabolic heterogeneity in the formation of low density lipoprotein from very low density lipoprotein in rat: evidence for the interdependent production of a low density lipoprotein subfraction // *J. Lipid Res.* - 1978. - Vol. 19. - P. 342-349.
157. Fielding C.J., Shore V.G., Fielding P.E. A pro-

tein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1972. - Vol. 46. - P. 1493-1498.

158. Formation of high density lipoprotein - like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro / Patsch J.R., Gotto A.M., Olivecrona T., Eisenberg S. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1978. - Vol. 75. - P. 4519-4523.

159. Fredrickson D. The role of lipids in acute myocardial infarction // Circulation. - 1969. - Vol. 39. - Sup. 4.- P. 99-111.

160. Fredrickson D.S., Gordon R.S. Transport of fatty acids // Physiol. Rev. - 1958. - Vol. 38. - P. 585-630.

161. Friedwald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. - 1972. - Vol. 18. - P. 499-502.

162. Glomset J.A. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction // J.Lipid Res. - 1968. - Vol. 9. - P. 155-167.

163. Glomset J.A. Lecithincholesterol acyltransferase. An exercise in comparative biology // Prog. Biochem. Pharmacol. - 1979. - Vol. 15. - P. 41-66.

164. Gofman J.W., Lindgren E., Elliot H. The role of lipids and lipoprotein in atherosclerosis // Science. - 1950. - Vol. III. - P. 166-171.

165. Goldbourt U., Medalie J.H. High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease // Amer.J. Epidemiol. - 1979. - Vol. 109. - No. 3. - P. 296-308.

166. Goldstein J.L., Brown M.S. Lipoprotein receptors,

cholesterol metabolism and atherosclerosis // Arch. Pathol.-
1975. - Vol. 99. - P. 181-184.

167. Goldstein J.L., Brown M.S. Atherosclerosis: the
low-density lipoprotein receptor hypothesis // Metabolism. -
1977. - Vol. 26. - P. 1257-1275.

168. Goodman D.S. The in vitro turnover of individual
cholesterol esters in human plasma // J.Clin. Invest. -1964.
- No. 43. - P. 2026-2036.

169. Greenberg M.A., Arbeit S., Rubin I.L. The role of
physical training in patients with coronary artery disease
// Amer. Heart J. - 1979. - Vol. 97. - P. 527-534.

170. Hartung G.H., Squires W.G., Gotto A.M. Effect of
exercise training on plasma high-density lipoprotein chole-
sterol in coronary disease patients // Amer. Heart J. - 1981.
- Vol. 101. - P. 181-184.

171. Heparin-released plasma lipase activities and lipo-
protein levels in distance runners / Krauss R.M.m Wood P.D.,
Giotas C. et. al. // Circulation. - 1979. - Vols. 59-60. -
Sup. 11. - P. 73.

172. HDL - cholesterol and other lipids in coronary heart
disease-cooperative lipoprotein phenotyping study / Castel-
li W.P., Doyle J.T., Gordon T. et. al. // Circulation. - 1977.
- Vol. 55. - P. 767-772.

173. HDL - cholesterol, apolipoproteins A-I and B / Avo-
garo P., Cazzolato G., Bittolo Bon G. et. al. // Atheroscle-
rosis. - 1978. - Vol. 31. - P. 85-91.

174. High density lipoprotein as a protective factor
against coronary heart disease. The Framingham study / Gor-
don T., Castell W.P., Hjortland M.C. et. al. // Amer.J.Med. -
1977. - Vol. 62. - No. 5. - P. 707-714.

175. High density lipoprotein distribution: Resolution and determination of three major components in a normal population sample / Anderson D.W., Nichols A.V., Pan S.S., Lindgren E.T. // *Atherosclerosis*. - 1978. - Vol. 29. - P. 161-169.

176. High density lipoprotein cholesterol in male relative of patients with coronary heart disease / Micheli H., Pometta D., Jornot C., Scherrer J.B. // *Atherosclerosis*. - 1979. - Vol. 32. - P. 269-276.

177. High density lipoprotein cholesterol levels in Japanese / Yano Y., Irie N., Homma Y. et. al. // *Atherosclerosis*. - 1980. - Vol. 36. - P. 173-181.

178. Hlading plazmatickyck apolipoproteinin A-I, B a H u muzu po prestalem infarktu myokardu / Choluž B., Votruba T., Sedlak F. et. al. // *Cas, Lek. ces.* - 1984. - Vol. 123. - No. 47. - P. 1433-1436.

179. Hoff H., Heideman C., Caubatz J. Quantitation of apo B in the human aorta // *Circulation*. - 1976. - Vol. 54. - Sup. 11. - Abstr. 0546.

180. Holmes D.R., Elveback L.R., Frye R. Coronary angiography results and blood lipid fractions in males and females // *Circulation*. - 1979. - Vols. 59-60. - Sup. II. - P. 52. - Abstr. 196.

181. Hopkins G.J., Barter P.J. Transfer of esterified cholesterol and triglyceride between high density and very low density lipoproteins: in vitro studies of rabbits and Humans // *Metabolism*. - 1980. - No. 29. - P. 546-550.

182. Hopkins P.N., Williams R.R. A survey of 246 suggested coronary risk factors // *Atherosclerosis*. - 1981. - Vol. 40. - P. 1-52.

183. Human plasma apolipoprotein. A relationship to age,

sex and lipid levels / Cabana V., Albers J., Wahl P. et. al. // Circulation. - 1975. - Vol. 52. - No. 4. - Sup. II. - P. 11-270. - Abstr. 1039.

184. Increased plasma HDL - cholesterol and apo A-I sedentary middle aged men after physical conditioning / Kiens B., Jorgensen L., Lewis S. et. al. // Eur. J. Clin. Invest. - 1980. - No. 10. - P. 203-209.

185. The inheritance of high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and A-II / Hasstedt S.G., Albers J.J., Cheung M.C. et. al. // Atherosclerosis. - 1984.- Vol. 51. - P. 21-29.

186. Jackson R.L., Gotto A.M. The fluidity of membranes and atherosclerosis. Hypothesis concerning membrane structure // Atherosclerosis Reviews / Paoletti R., Gotto A.M. (eds.). - N.Y.: Raven Press. - 1976. - P. 1-21.

187. Kekki M. Lipoprotein - lipase action determining plasma high density lipoprotein cholesterol level in adult normolipaeemics // Atherosclerosis. - 1980. - Vol. 37. - P. 143-150.

188. Kotke B.A. Role des apolipoproteines A-I et A-II dans atherogenese et la coronaropathie // Inform. Cardiol. - 1984. - Vol. 8. - No. 9. - P. 895-900.

189. Kruth H.S. Localization of Unesterified cholesterol in human atherosclerotic lesions // Amer. J. Pathology. - 1984. - Vol. 114. - No. 2. - P. 201-208.

190. Kuusi T., Saarinen P., Nikkila E.A. Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein in man // Atherosclerosis. - 1980. - Vol. 36. - P. 427-439.

191. Langer T., Strober W., Levy R.I. The metabolism of

low density lipoprotein in familial type II hyperlipoproteine-
mia // J. Clin. Invest. - 1972. - Vol. 51. - P. 1528-1536.

192. Laurell C.B. Electroimmunoassay // Scand. J. Clin.
Lab. Invest. - 1972. - Vol. 29. - P. 21-37.

193. Lewis B. Relation of high-density lipoproteins to
coronary artery disease // Amer. J. Cardiol. - 1983. - Vol.
52. - P. 56-86.

194. Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial in-
farction / Kostner G.M., Avogaro P., Cazzolato G. et. al. //
Atherosclerosis. - 1981. - Vol. 38. - P. 51-61.

195. Luthec T., Liebold F., Helbig N. Beeinflussung von
hamodynamik und serum Lipiden durch Trainingoxyfedrin und Li-
postabil bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarct //
Z. ges. inn. Med. - 1971. - Bd. 26. - No. 16. - S. 508-515.

196. Marked decrease in serum HDL - cholesterol levels
during myocardial infarction / Ronnema T., Viikari J.,
Irjala R., Reltda O. // Acta Med. Scand. - 1980. - Vol. 207.
- No. 3. - P. 161-166.

197. A mechanism by which high-density lipoproteins may
slow the atherogenetic process / Carew T.E., Koschinsky T.,
Hayes S.B., Steinberg D. // Lancet. - 1976. - Vol. 1. - P.
1315-1317.

198. Mechanism of cholesterol efflux from cells /
Phillips M.C., McLean L.R., Stoudt G.W., Rothblat G.H. //
Atherosclerosis. - 1980. - Vol. 36. - P. 404-422.

199. Metabolism of apo B and apo C lipoproteins in man-
kinetic studies in normal and hyperlipoproteinemic subjects
/ Berman M., Hall M., Levy R.I. et. al. // J. Lipid Res. -
1978. - Vol. 19. - P. 38-56.

200. Miller G.J. High density lipoproteins and athero-

sclerosis // *Ann. Rev. Med.* - 1980. - Vol. 31. - P. 97-108.

201. Miller G.J., Miller N.E. Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease // *Lancet.* - 1975. - Vol. 1. - No. 7897. - P. 16-19.

202. Morrisett J.D., Jackson R.L., Gotto A.M. Lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins // *Biochem. Biophys. Acta.* - 1977. - Vol. 472. - P. 93-133.

203. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia / Brunzell J.D., Schrott H.J., Motulsky A.Y., Bierman E.L. // *Metabolism.* - 1976. - Vol. 25. - P. 313-320.

204. Myocardial infarction before age 36: risk factor and arteriographic analysis / Glover M.U., Kuber M.T., Warren S.E., Vieweg W.V.R. // *Amer.J. Cardiol.* - 1982. - Vol. 49. - No. 7. - P. 1600-1603.

205. Nestel P.J., Billington T. In vivo exchange of cholesteryl esters from low density lipoproteins to high density lipoproteins // *Artery.* - 1981. - No. 5. - P. 395-403.

206. Nestel P.J., Reardon M., Billington T. In vivo transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to very low density lipoproteins in men // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1979. - No. 573. - P. 403-407.

207. Nikkila E.A., Taskinen M., Kekki M. Relation of plasma high density lipoprotein cholesterol to lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of man // *Atherosclerosis.* - 1978. - Vol. 29. - P. 497-501.

208. Noma A., Hirayama T., Yachi A. Inhibitory effect of high density lipoprotein subfraction on the in vitro binding of low density lipoproteins to arterial elastin // *Atherosclerosis.* - 1983. - Vol. 49. - No. 2. - P. 171-175.

209. Noma A., Yokosuka T., Kitamura R. Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary artery disease // *Atherosclerosis*. - 1983. - Vol. 49. - P. 1-7.

210. Oram J.F. Effects of high density lipoprotein subfractions on cholesterol homeostasis in human fibroblasts and arterial smooth muscle cells // *Atherosclerosis*. - 1983. - Vol. 3. - P. 420-432.

211. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: effects of incubation with lecithin: cholesterol acyltransferase in vitro // Norum K.R., Glomset J.A., Nichols A.V., et. al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 1975. - No. 142. - P. 31-55.

212. Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fraction / Gutari J., La Porte R., Kuller L. et. al. // *Amer. J. Cardiol.* - 1981. - Vol. 48. - No. 5. - P. 897-902.

213. Relationship between apolipoproteins and chemical components of lipoproteins in survivors of myocardial infarction / Avogaro P., Bittolo Bon G., Cazzolato G., Rorai E. // *Atherosclerosis*. - 1980. - Vol. 37. - P. 69-76.

214. Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients / Gotto A.M., Gorry G.A., Thompson J.R. et. al. // *Circulation*. - 1977. - Vol. 56. - P. 875-883.

215. Relationship of coronary atherosclerosis to plasma lipoproteins / Hammett F., Saltissi S., Miller N. et. al. // *Circulation*. - 1979. - Vols. 59-60. - Sup. II. - P. 167. - Abstr. 651.

216. Relationship between risk factors and severity of coronary atherosclerosis assessed by angiography / Third J.L., Bremner W.F., Hutton I. et. al. // *Circulation*. - 1979. - Vols. 59-60. - Sup. II. - P. 56. - Abstr. 210.

217. Response of plasma lipoproteins and acute phase proteins to myocardial infarction / Ballantyne F.C., Melville D.A., McKenna J.P. et. al. // *Clinica Chem. Acta*. - 1979. - Vol. 99. - P. 85-92.

218. Rhoades G., Gulbrandsen C.L., Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men // *New Engl. J. Med.* - 1976. - Vol. 294. - P. 293-295.

219. Rifkind B.M. Typing of hyperlipoproteidemia // *Atherosclerosis*. - 1970. - Vol. II. - P. 545-546.

220. Robertson A.L., Knairallan P.A. Arterial endothelial permeability and vascular disease: the "trap door" effect // *Exp. mol. Path.* - 1973. - Vol. 18. - P. 241-260.

221. Rothblat G.H. Lipid metabolism in tissue cultured cells // *Adv. Lipid Res.* - 1969. - Vol. 7. - P. 135-161.

222. Salviolo G., Lugli R., Pradelli J.M. La fosfadilcolina nel controllo dell arteriosclerosis // *Clin. Ter.* - 1984. - Vol. III. - No. 1. - P. 27-44.

223. Schaefer E.J., Eisenberg S., Levy R.I. Lipoprotein apoprotein Metabolism // *J.Lipid Res.* - 1978. - Vol. 19. - P. 667-687.

224. Schaefer E.J., Jenkins L.L., Brewer H.B. Human chylomicron apolipoprotein metabolism // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* - 1978. - Vol. 80. - P. 405-412.

225. Schimamoto T. New concepts on atherogenesis and

treatment of atherosclerotic disease // Jap. Heart J. - 1972. - Vol. 13. - P. 537-562.

226. Seidel D. Die Plasmalipoproteine des Menschen: Stoffwechsel und Beziehung zur Atherosklerose // Ztschr. Kardi. - 1984. - Vol. 73. - Sup. 2. - S. 23-28.

227. Serum cholesterol and high density lipoprotein cholesterol in coronary patients and healthy persons / Brunner D., Weisbort J., Loebel K. et. al. // Atherosclerosis. - 1979. - Vol. 33. - No. 1. - P. 9-16.

228. Serum HDL₂ - cholesterol and apo B in male survivors after myocardial infarction / Nowicka G., Naruszewicz M., Rudnicji S. et. al. // Abstract of International Conference on preventive cardiology. - Moscow, 1985. - P. 67. - Abstr. 0176.

229. Serum lipids and lipoproteins in men after myocardial infarction compared with representative population sample / Gustafson A., Elmfeldt D., Wolhelmsen L., Tibblin G. / Circulation. - 1972. - Vol. XLVI. - P. 709-716.

230. Serum lipids and glycoproteins in acute myocardial infarction / Snyder S., Durham B.C., Iskandrian A.S. et. al. // Amer. Heart J. - 1975. - Vol. 90. - P. 582-586.

231. Serum lipoproteins and coronary artery disease (CAD). Comparison of the lipoprotein profile with the results of coronary angiography / Wicland H., Seidel D., Wiegand V., Kreuzer H. // Atherosclerosis. - 1980. - Vol. 36. - P. 427-439.

232. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction / Hamsten A., Wall-dins G., Dahlen G. et. al. // Atherosclerosis. - 1986. - Vol. 59. - No. 2. - P. 223-235.

233. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity / Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. // J. Biol. Chem. - 1952. - Vol. 195. - P. 357-366.

234. Singer S., Nickolson G. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // Science. 1972. - Vol. 175. - P. 720-731.

235. Smith E., Slater R. The clinical and immunological assay of low density lipoproteins extracted from human aortic intima // Atherosclerosis. - 1970. - Vol. II. - P. 417-438.

236. Sniderman A.D., Teng B. Predictable changes in low density lipoprotein composition after myocardial infarction // Atherosclerosis. - 1977. - Vol. 27. - P. 361-368.

237. Stein Y., Stein O. Lipid synthesis and degradation and lipoprotein transport in mammalian aorta // Atherogenesis: initiating factors. Ciba foundation symposium 12. - Amsterdam, 1973. - P. 165-184.

238. Stein Y., Stein O. Cholesterol removal in isolated cells and in tissue culture // Triangle. - 1976. - Vol. 15. - P. 63-69.

239. Stuble M.D., Gustafson A., Nilsson-Ehle P. Hospital exercise therapy in patients with severe angina pectoris // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1983. - No. 64. - P. 396-401.

240. Sutherland W.H.F., Nye E.R., Woodhouse S.P. Red blood cell cholesterol levels, plasma cholesterol esterification rate and serum lipids and lipoproteins in men with hypercholesterolaemia and normal men during 16 weeks physical training // Atherosclerosis. - 1983. - Vol. 47. - No. 2. - P. 145-157.

241. Tall A.R., Small D.M. Body cholesterol removal: role of high density lipoproteins // *Adv. Lipid Res.* - 1980. - Vol. 17. - P. 1-51.

242. Thompson P., Bortz W.M. Significance of high-density lipoprotein cholesterol // *J. Amer. Geriatr. Soc.* - 1978. - Vol. 26. - No. 10. - P. 440-442.

243. Time course of peri-infarction changes in cholesterol and HDL - cholesterol / Shulman R., Bough E., Herbert P., Pich R. // *Circulation.* - 1979. - Vols. 59-60. - Sup.II. - P. 53. - Abstr. 200.

244. The Tromso heart study. HDL and coronary heart disease - a prospective case - control study / Miller N.E., Forde O.H., Thelle D.S., Mjos O.D. // *Lancet.* - 1977. - Vol. 1. - No. 8019. - P. 965-968.

245. Training-induced changes in serum lipids, fat tolerance, and adipose tissue / Wirth A., Diehm C., Hanel W. et. al. // *Atherosclerosis.* - 1985. - Vol. 54. - No. 3. - P. 263-271.

246. Transport of Cholesterol / Norum R.R., Berg T., Helgerud P. and Drevon C.A. // *Physiological Reviews.* - 1983. - Vol. 63. - No. 4. - P. 1343-1419.

247. Variations in apolipoproteins B and A-I during the course of myocardial infarction / Avogaro P., Bittolo Bon G., Cazzolato G. et. al. // *J. Clin. Invest.* - 1978. - Vol. 8. - P. 121-129.

248. Wallentin L., Moberg B. Lecithin: cholesterol acyl-transfer rate and high density lipoprotein level in coronary artery disease // *Atherosclerosis.* - 1982. - Vol. 41. - P. 155-165.

249. Wallentin L. and Sundin B. HDL₂ and HDL₃ lipid

levels in coronary artery disease // Atherosclerosis. - 1986. - Vol. 59. - No. 2. - P. 131-136.

250. Week M. Apolipoproteine: Bestimmungsmethoden, chemische Zusammen - setzung, metabolismus und diagnostische Relevanz // Z. inner Med. - 1982. - Vol. 37. - No. 3. - S. 73-83.

251. Wissler R.W. Problems and progress in understanding of progressive atherosclerosis // Cardiovasc. Res. Cent. Bull. - 1977. - Vol. 15. - P. 69-86.

252. Wood P.D., Haskell W.L., Farquhar J.W. Role of physical activity in primary and secondary prevention of atherosclerotic disease // Abstracts. International Conference on Preventive Cardiology, Moscow, June 23-26, 1985. - P. 20. - Abstr. 0023.

253. Wollenweber J. Medikamentöse therapie der hyperlipidämien // Z. Allgemeinmed. - 1976. - Vol. 52. - No. 32. - S. 1674-1677.

"УТВЕРЖДАЮ"

ЗАВЕДУЮЩИЙ ГОРОДСКИМ ОТДЕЛОМ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Л. Г. Бусыгина

" 15 " декабря 1986г.

А К Т

внедрения в практику Свердловской городской клинической больницы скорой медицинской помощи результатов диссертационной работы Н.Н.Бабич по теме: "Дислипотеидемии у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда и возможности их терапевтической коррекции".

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя, главного врача ГКБ СМП Мартынова Ю.И. и членов: зам.главного врача по лечебной работе Цуцор Т.А. и зав.кардиологическим центром при ГКБ СМП Капраловой Н.И. подтверждаем, что Н.Н.Бабич с января 1983 г. внедрен в практику работы кардиологического центра метод препаративного ультрацентрифугирования с помощью ультрацентрифуги фирмы "Векстан". Метод используется с целью выделения подклассов липопротеидов высокой плотности с последующим определением в них уровня общего и эстерифицированного холестерина, что позволяет оценить состав и функциональную активность липопротеидных частиц. Произведено более 100 исследований. Внедренная методика апробирована в группе больных инфарктом миокарда и используется для выбора адекватного метода гиполипидемической терапии.

Председатель: Главный врач ГКБ СМП,
Заслуженный врач
канд.мед.наук

Ю.И. Мартынов
Мартынов Ю.И.

Члены: Зам.главного врача
по лечебной работе
Зав.кардиологическим
центром

Т.А. Цуцор
Цуцор Т.А.

Н.И. Капралова
Капралова Н.И.



"УТВЕРЖДАЮ"

Городским отделом
Правосудия

Л.Г. Бусыгина

1986 г.

А К Т

внедрения в практику Свердловской городской клинической больницы скорой медицинской помощи результатов диссертационной работы Н.Н.Бабич по теме: "Дислипотеидемии у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда и возможности их терапевтической коррекции"

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя, главного врача ГКБСМП Мартынова Ю.Л. и членов: заведующей отделением функциональной диагностики ГКБСМП Конёвкиной Э.М., заведующей отделением реабилитации I поликлинического отделения ГКБ № 6 Кошаровской Г.Б. подтверждаем, что Н.Н.Бабич с сентября 1985 г. внедрен в практику работы поликлинического отделения реабилитации ГКБ № 6 метод интенсивных физических тренировок на велоэргометре больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда. Внедренная методика продолжает применяться и позволяет добиваться восстановления утраченной в период болезни адаптации к физической нагрузке, снижения атерогенного потенциала плазмы крови. Обучено два врача.

Председатель:

Главный врач ГКБСМП,
Заслуженный врач РСФСР,
канд. мед. наук

Мартынов Ю.Л.

Члены:

Заведующая отделением
функциональной диагностики
ГКБСМП

Конёвкина Э.М.

Заведующая отделением
реабилитации I поликлинического
отделения
ГКБ № 6

Кошаровская Г.Б.



"УТВЕРЖДАЮ"

ЗАВЕДУЮЩИЙ ГОРОДСКИМ ОТДЕЛОМ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Л.Г. Бусыгина
25 декабря 1986г.

А К Т

апробации на базе Свердловской городской клинической больницы скорой медицинской помощи результатов диссертационной работы Н.Н.Бабич по теме: "Дислипотеидемии у больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда и возможности их терапевтической коррекции"

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя, главного врача ГКБСМП Мартынова Ю.Л. и членов: зам.главного врача по лечебной работе Цуцор Т.А., научного сотрудника отдела прикладной биофизики Уральского политехнического института им. С.М.Кирова Варшавской О.А. удостоверяем, что Н.Н.Бабич с января 1984 г. апробирован в практике работы кардиологического центра при ГКБСМП метод поляризационной микроскопии нативных препаратов липопротеидов высокой плотности, выделенных из плазмы крови здоровых доноров и больных ИБС ($n = 50$). Апробированная методика позволяет изучить особенности агрегации препаратов липопротеидов высокой плотности и является дополнительным критерием диагностики атерогенных сдвигов в системе липопротеидов.

Председатель: Главный врач ГКБСМП, Заслуженный врач РСФСР, канд. мед. наук *Ю.Л. Мартынов* Мартынов Ю.Л.

Члены: Зам.главного врача по лечебной работе *Т.А. Цуцор* Цуцор Т.А.

Инженер отдела прикладной биофизики УПИ им.С.М.Кирова *О.А. Варшавская* Варшавская О.А.