

РОЛЬ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ КЛИНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА**О.В. Груздева¹, О.Л. Барбараш^{1,2}, Е.И. Паличева^{1,2}, Ю.А. Дылева¹, В.В. Кашталап¹,
О.М. Поликутина¹, О.Е. Акбашева³**

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

³ ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Дана оценка динамики свободных жирных кислот и их взаимосвязи с маркерами инсулино-резистентности, окислительно-модифицированными ЛПНП и антителами к ним у пациентов с острым инфарктом миокарда. Обследовано 79 пациентов с диагнозом инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST: первая группа – без клинических признаков острой сердечной недостаточности (I класс ОСН по Killip), вторая – с признаками острой сердечной недостаточности (II–IV класс ОСН по Killip). В контрольную группу включены 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследование проводили в 1-е и 12-е сут заболевания. Липидный спектр крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Содержание оМЛПНП в сыворотке крови и антител к ним, С-пептида, инсулина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирм Biomedica и BCM Diagnostics (Германия). Оценка уровня ИР проводилась с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). У пациентов с ИМ выявлена атерогенная дислипидемия, в группе с II–IV классом ОСН наблюдалось наиболее выраженное и продолжительное увеличение уровня СЖК, оМЛПНП и антител к ним, выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем СЖК и активностью креатинкиназы, между содержанием СЖК и глюкозы и отрицательные – между индексом QUICKI и уровнем СЖК. Показано, что развитие клинических осложнений ИМ сопровождается существенным повышением уровня свободных жирных кислот, который отражает не только повреждение миокарда, но и является фактором формирования инсулинорезистентности. Определение уровня СЖК может представлять большой прогностический потенциал для стратификации риска как острых, так и повторных коронарных событий и выбора тактики дальнейшего лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из самых актуальных и нерешенных задач современной медицины и здравоохранения России [1, 2]. Наиболее частой причиной

ишемии миокарда общепризнанно считается стенозирующее атеросклеротическое поражение субэпикардальных венечных артерий [2]. Прогрессирование атеросклероза приводит к клини-

Груздева Ольга Викторовна – канд. мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: gruzov@cardio.kem.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделом мультифокального атеросклероза УРАМН НИИ КПССЗ СО РАМН; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО КемГМА

Паличева Елена Ивановна – канд. мед. наук, с. н. с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний УРАМН НИИ КПССЗ СО РАМН, доцент кафедры биохимии ГОУ ВПО КемГМА

Дылева Юлия Александровна – м. н. с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Кашталап Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза

Поликутина Ольга Михайловна – канд. мед. наук, зав. лабораторией ультразвуковых и ЭФ-методов отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Акбашева Ольга Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии

ческим проявлениям заболевания, среди которых инфаркт миокарда, осложняющийся острой сердечной недостаточностью, занимает лидирующие позиции по смертности и инвалидизации населения. В исследованиях последних лет выявлены и предпринимаются попытки определить новые биохимические маркеры эволюции клинических осложнений атеросклероза, среди которых особое место уделяется свободным жирным кислотам [3].

Свободные жирные кислоты (СЖК) в клетках выполняют ряд ключевых функций, среди которых – участие в синтезе АТФ, роль посредников передачи клеточного сигнала (активация различных изоформ протеинкиназы С, иницирование апоптоза), лигандов ядерных факторов транскрипции и основных компонентов биологических мембран [4]. Окисление СЖК обеспечивает сердцу до 70 % АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления СЖК в клетки миокарда определяется прежде всего их концентрацией в плазме. Продукты и метаболиты окисления жирных кислот (Ацетил КоА, НАДН · Н⁺, ФАДН₂) в избытке являются естественными ингибиторами ферментов пируватдегидрогеназного комплекса аэробного окисления глюкозы, что ведет в уменьшению утилизации глюкозы миокардом [5]. При ишемии основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление СЖК сопряжено с более высоким потреблением кислорода, и нарушение утилизации миокардом СЖК вследствие ишемии и некроза миокарда ведет к накоплению последних в крови [6]. Некоторые авторы считают повышение уровня СЖК самым ранним предиктором ишемии и более чувствительным показателем степени ишемии, чем электрокардиографическое измерение [7]. Результаты проспективного исследования «The Québec Cardiovascular Study» (2002) свидетельствуют о наличии тесной связи между повышением в плазме концентрации СЖК и риском развития ИБС [3]. Более того, согласно данным L.H. Opie, J. Knuuti, СЖК рассматриваются как потенциальные биохимические маркеры постинфарктного ремоделирования миокарда [8].

Известно, что повышение содержания СЖК в крови тесно связано с развитием инсулинорезистентности (ИР), которая является метаболическим фактором риска развития атеросклероза [9]. К настоящему времени в литературе опубликованы результаты целого ряда исследований, в которых выявлены связь ИР с признаками атеросклероза, ассоциация между ИР и кардиовас-

кулярным риском как у женщин, так и мужчин [10]. Одним из предполагаемых патофизиологических механизмов данного феномена является обусловленное высоким уровнем СЖК и ИР усиленное образование активированных кислородных метаболитов в эндотелиальных клетках, способных вызывать окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образование антител к ним, индуцирующих атеросклеротическое изменение стенки сосуда, что в конечном итоге способствует ишемии миокарда [11,12]. Таким образом, данные литературы позволяют сделать предположение о том, что СЖК могут играть важную роль в клинических проявлениях атеросклероза. Лабораторный мониторинг уровня СЖК в крови при развитии острых коронарных событий может иметь важное значение для формирования терапевтической тактики с позиции стратификации риска развития осложнений у данной категории пациентов.

Цель работы – оценить динамику свободных жирных кислот и их взаимосвязь с маркерами инсулинорезистентности, окислительно-модифицированными ЛПНП и антителами к ним у пациентов с острым инфарктом миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 79 пациентов (50 мужчин и 29 женщин в возрасте 63,8±1,69 года) с диагнозом инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, все пациенты, включенные в исследование, дали информированное согласие. Диагноз ИМ устанавливался согласно рекомендациям ВНОК 2007 г. Критериями для включения в исследование являлись болевой синдром, не купирующийся приемом нитроглицерина, признаки ишемии, элевация сегмента ST на ЭКГ, повышение содержания кардиоспецифических маркеров КК-МВ и тропонина Т. Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 47 пациентов с диагнозом ИМ без клинических признаков острой сердечной недостаточности (ОСН) I класса по Killip [13]. Во вторую группу включены 32 пациента с ИМ с признаками ОСН II–IV класса по Killip [13], развившимися в первые сутки заболевания. У 58 пациентов (84,1 %) по данным коронароангиографии документировано атеросклеротическое стенозирование коронарных артерий больше 50 %. Критерием включения было наличие сахарного диабета 2-го типа, лабораторных признаков острого воспаления. Значения конечного диастолического и конечного систолического объемов (КДО,

КСО, мл), отражающие структурно-функциональное remodelирование миокарда, развивающееся при инфаркте, составили для первой группы пациентов $179,96 \pm 11,04$ и $157,19 \pm 3,91$, для второй – $78,52 \pm 3,45$ и $106,57 \pm 10,46$ соответственно. Оценку параметров проводили с помощью ультразвукового исследования на эхокардиографе «Аloka-5500» в одно- и двухмерном режиме с частотой ультразвука 3,5 МГц по общепринятой методике. В контрольную группу вошли 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основных групп. Материалом для исследования служила сыворотка и плазма крови. Исследование проводили в 1-е сутки ИМ и диагностики ОСН и на 12-й день в период стабилизации состояния. Содержание СЖК, общего холестерина (ОХС), триацилглицеридов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), апопротеина В (апоВ) и снижение содержания антиатерогенных холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и апопротеина А (апоА) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i. Содержание окислительно-модифицированных ЛПНП (омЛПНП) в сыворотке крови и антител к ним, С-пептида, инсулина оценивали иммуноферментным методом с помощью наборов фирм Biomedica и BSM Diagnostics (Германия) соответственно. Оценка уровня ИР проводилась с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUIСKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [14]. $QUIСKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная гликемия, мг/дл; G_0 – базаль-

ная инсулинемия, мМЕ/мл. По данным А. Katz et al. [14], среднее значение QUIСKI, равное $0,382 \pm 0,007$, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину; $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$ – умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев; статистически значимые различия принимались при $p < 0,05$. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

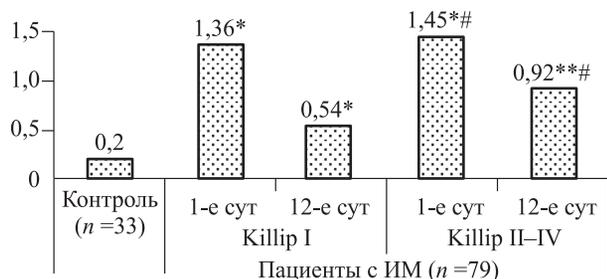
У пациентов обеих групп выявлена атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением концентрации ОХС, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, апоВ, коэффициента апоВ/апоА и снижением содержания антиатерогенных ХС ЛПВП и апоА (табл. 1). Вместе с тем при сравнительном анализе параметров липидного спектра пациентов с ОСН I и II–IV класса статистически значимых различий не выявлено. Патогенетическая роль нарушений липидного обмена при заболеваниях сердечно-сосудистой системы общепризнанна. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии корреляционной зависимости между концентрацией общего ХС, ХС липопротеинов и апобелков в крови и уровнем смертности от ИБС [15]. В то же время показано, что до 20 % всех сердечно-сосудистых событий происходит при отсутствии изменений общепринятых липидных показателей кардиоваскулярного риска, около 40 % коронарных событий – при нормальных уровнях ХС ЛПВП [15]. Известно, что у лиц с нормальным уровнем ХС ЛПВП количество коронарных событий на 30 % меньше, чем у лиц с пониженными уровнями ХС ЛПВП.

Таблица 1

Параметры липидотранспортной функции крови у пациентов с инфарктом миокарда в 1-е сутки развития заболевания, $M \pm m$

Параметр	Контроль ($n = 33$)	ОСН I класса ($n = 47$)	ОСН II класса ($n = 32$)
Общий ХС, ммоль/л	$4,89 \pm 0,20$	$5,67 \pm 0,19^*$	$6,64 \pm 0,27^*$
ТАГ, ммоль/л	$1,14 \pm 0,16$	$2,05 \pm 0,16^*$	$2,27 \pm 0,26^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,05$	$1,07 \pm 0,03^*$	$0,96 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,73 \pm 0,13$	$3,05 \pm 0,14^*$	$3,78 \pm 0,23^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,44 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,06^*$	$1,16 \pm 0,11^*$
апоВ, г/л	$1,02 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,05$	$1,38 \pm 0,07^*$
апоА1, г/л	$1,43 \pm 0,09$	$1,26 \pm 0,02^*$	$1,24 \pm 0,03^*$
апоВ/апоА1	$0,71 \pm 0,14$	$0,88 \pm 0,03^*$	$1,01 \pm 0,06^*$

* Статистически значимые различия параметров с группой контроля.



Содержание свободных жирных кислот у пациентов с инфарктом миокарда и в группе здоровых лиц, ммоль/л.

* – статистически значимые различия с группой контроля; ** – статистически значимые различия параметров в 1-е и 12-е сут ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия параметров между группами Killip I и Killip II–IV ($p < 0,05$)

Ситуация аналогична и при нормальных уровнях ХС ЛПНП [16], что служит основанием для дальнейшего изучения нарушения метаболизма липидов и поиска новых биохимических маркеров развития коронарного атеросклероза и ИМ. Определенную диагностическую ценность в оценке вероятности острых коронарных событий может представлять определение содержания свободных жирных кислот, выполняющих в организме человека роль сигнальных молекул и играющих важную роль в углеводно-липидном метаболизме [4]. Анализ изменений содержания СЖК у пациентов с ИМ выявил значимые различия показателей группы здоровых лиц, так и между показателями пациентов обеих групп в различные периоды заболевания (см. рисунок). Так, в 1-е сут развития заболевания содержание СЖК у пациентов с ИМ без ОСН и с ОСН превышало показатели лиц контрольной группы в среднем в 7 раз как у пациентов с осложненным ИМ, так с ИМ без осложнений. К 12-м сут наблюдения их уровень снижался, но оставался соответственно в 3 и 4,5 раза выше показателей здоровых лиц. При этом развитие ОСН на фоне ИМ сопровождалось более выраженным увеличением уровня СЖК в крови, что можно расценивать как результат нарушений метаболического и энергетического гомеостаза в клетках миокарда у данной категории больных, а уровень СЖК – как прогностический показатель, отражающий интенсивность этих нарушений. В проведенных ранее исследованиях показано, что ишемия миокарда сопровождается резким снижением использования кардиомиоцитами жирных кислот, которые в условиях достаточного поступления кислорода являются основным энергетическим субстратом,

обеспечивающим работающую сердечную мышцу топливом. Снижение коронарного кровотока происходит на фоне нарушения образования энергии в миокарде. При развитии ИМ и его осложнений интенсивность аэробного метаболизма снижается и основным механизмом обеспечения кардиомиоцитов энергией становится анаэробный гликолиз, продуктом которого является лактат [6]. Формирующийся лактоацидоз вызывает разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция, активирует фосфолипазу A_2 с последующим повреждением мембранных структур продуктами перекисного окисления липидов. В отсутствие ранней реперфузии обратимые в начале нарушения метаболизма неизбежно приобретают необратимый характер и приводят к гибели клетки [6]. По-видимому, при развитии инфаркта миокарда и его клинических осложнений повышение в крови уровня СЖК служит отражением не только ишемии миокарда, а также, возможно, выступает в качестве маркера, отражающего глубину зоны некроза миокарда. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты проведенного нами корреляционного анализа. Для пациентов обеих групп обнаружены прямые взаимосвязи между уровнем СЖК на 1-е сут ИМ и активностью изофермента МВ креатинкиназы, отражающей размер очага некроза миокарда ($R = 0,201$, $p = 0,02$ и $R = 0,301$, $p = 0,001$ соответственно). Кроме того, в группе пациентов с ИМ и ОСН II–IV класса на 1-е сут развития заболевания обнаружены положительные корреляции между уровнем СЖК и КСО ($r = 0,67$, $p = 0,01$), концентрацией СЖК и КДО ($r = 0,63$, $p = 0,01$), что свидетельствует о тесной связи повышенного уровня СЖК и течением процессов постинфарктного ремоделирования миокарда.

Предполагается, что накопление в кровотоке СЖК при развитии ИМ может также обуславливать возникновение ИР, которая вызывает целый ряд метаболических изменений, способствующих развитию клинических осложнений инфаркта миокарда. В гепатоцитах происходит усиленное образование атерогенных липопротеинов, их секреция в кровоток, при этом замедляется образование антиатерогенных ЛПВП. Кроме того, в гепатоцитах накапливаются промежуточные продукты метаболизма липидов (церамиды, диацилглицерол), нарушающих транспорт глюкозы в клетки и, как следствие, повышение ее уровня в крови [9]. Инсулинорезистентность гепатоцитов ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза, что в совокупности усугубляет гипергликемию,

Таблица 2

Маркеры инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда и у здоровых лиц, $M \pm m$

Параметр	Группа контроля (<i>n</i> = 33)	Пациенты с ИМ (<i>n</i> = 79)			
		Killip I (<i>n</i> = 47)		Killip II–IV (<i>n</i> = 32)	
		1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
Глюкоза, ммоль/л	5,19±0,55	7,91±0,52*	7,78±0,40	8,36±0,67*	8,93±0,97
Инсулин, мМЕ/мл	12,56±0,60	14,51±1,15	16,45±1,53	16,25±1,34* #	10,86±1,39**
С-пептид, нг/мл	1,19±0,01	1,27±0,19	1,26±0,13	3,71±1,07* #	0,92±0,49**
Индекс QUICKI	0,38±0,01	0,32±0,01*	0,32±0,01	0,29±0,01* #	0,33±0,02**

Примечание. * – статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия параметров на 1-е и 12-е сут ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия параметров между Killip I и Killip II–IV ($p < 0,05$).

являющуюся, согласно результатам клинических исследований, независимым фактором риска госпитальных осложнений, неблагоприятного прогноза и смертности [9]. В оценке динамики традиционно определяемых в клинике показателей ИР нами выявлены как общие закономерности, так и определенные различия характера их изменений в зависимости от наличия или отсутствия осложнений ИМ (табл. 2). В обеих группах в острый период развития заболевания наблюдается существенное повышение концентрации глюкозы, инсулина, С-пептида по сравнению с параметрами контрольной группы. Вместе с тем у пациентов с ИМ и ОСН I класса тенденция к увеличению показателей сохранялась до 12-го дня наблюдения. У пациентов с ОСН II–IV класса эти различия на момент поступления в стационар носили более выраженный характер, но к 12-му дню на фоне стойкой гипергликемии содержания инсулина и С-пептида были ниже показателей здоровых лиц (см. табл. 2). Индекс QUICKI у пациентов обеих групп достоверно отличался от контрольных значений и в группе пациентов с ИМ и ОСН I класса соответствовал, согласно Katz A. et al. [14], умеренной степени ИР, а в группе пациентов с ИМ и ОСН II–IV класса – выраженной степени ИР (см. табл. 2). В период

стабилизации изучаемые параметры существенно не изменялись [14]. Данный факт позволяет говорить о том, что чем выше уровень инсулинорезистентности, тем больше вероятность развития осложнений ИМ, при этом уровень СЖК является наиболее чувствительным маркером ИР. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты корреляционного анализа, показывающие наличие отрицательной корреляционной зависимости между индексом QUICKI и уровнем СЖК ($R = -0,46$, $p = 0,0013$ и $R = -0,5$, $p = 0,01$) и положительной зависимости между СЖК и глюкозой ($R = 0,52$, $p = 0,02$) у пациентов обеих групп.

Ранее установлено, что в условиях экспериментальной ИР, обусловленной избыточным количеством СЖК, нарушается работа митохондриальных ферментов тканевого дыхания, что потенцирует образование активных форм кислорода и приводит к окислительной модификации липопротеинов, индуцирует воспалительный процесс в эндотелии сосудов, способствует образованию атеросклеротических бляшек и прогрессированию ишемии [9, 17]. Анализ содержания оМЛПНП у пациентов с ИМ в данном исследовании выявил особенности их изменений в зависимости от функционального класса ИМ (табл. 3). В обеих группах повы-

Таблица 3

Содержание оМЛПНП, антител к ним в сыворотке крови больных с инфарктом миокарда и у здоровых лиц, $M \pm m$

Параметр	Группа контроля (<i>n</i> = 33)	ОСН I класса (<i>n</i> = 47)		ОСН II класса (<i>n</i> = 32)	
		1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
оМЛПНП, нг/мл	359,69±51,50	478,04±11,17*	619,2±13,8**	534,04±16,94*/***	712,71±24,53**
Антитела к оМЛПНП, МЕ/мл	206,82±30,64	308,87±11,73*	334,94±7,36	345,99±15,61*/***	373,79±50,27

* Статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$).

** Статистически значимые различия на 1-е и 12-е сут ($p < 0,05$).

*** Статистически значимые различия между Killip I и Killip II–IV ($p < 0,05$).

шается содержание оМЛПНП по сравнению с показателями контрольной группы. При этом у пациентов с ИМ и ОСН II–IV класса уже в 1-е сут заболевания содержание оМЛПНП статистически значимо повышено в сравнении с таковым у пациентов с ИМ и ОСН I класса. На 12-е сут в обеих группах обследуемых сохранялась тенденция к увеличению содержания оМЛПНП, что согласуется с данными литературы. В ряде исследований проводилась оценка динамики содержания окислительно-модифицированных ЛПНП у пациентов с ИМ. Так, в исследованиях Tsimikas et al. (2003) и T. Naruko [12] выявлено значительное увеличение оМЛПНП в плазме крови у пациентов с ИМ. У пациентов с ИМ как с признаками ОСН, так и без таковых выявлены прямые корреляционные зависимости между содержанием оМЛПНП и уровнем СЖК ($R = 0,2$, $p = 0,001$ и $R = 0,19$, $p = 0,02$), концентрацией С-пептида ($R = 0,4$, $p = 0,002$ и $R = 0,54$, $p = 0,02$), а также отрицательная корреляционная связь между индексом QUICKI и концентрацией оМЛПНП ($R = -0,53$, $p = 0,001$ и $R = -0,6$, $p = 0,02$), что подтверждает патогенетическую связь между развитием ИР и появлением и накоплением в кровотоке атерогенных оМЛПНП при развитии инфаркта миокарда.

Окислительная модификация ЛПНП не только сопровождается изменением их химических свойств, но и приводит к активации иммунокомпетентных клеток, синтезирующих антитела на «чужеродный» агент, и элиминации оМЛПНП из кровотока. Антитела к оМЛПНП имеются и у здоровых лиц, однако их количество значительно увеличивается у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [18]. Это объясняется потенциальной патогенностью антител к оМЛПНП: повышенные количества оМЛПНП и антител к ним, образуя иммунные комплексы и связываясь с интимой сосудов, оказывают дополнительное повреждающее действие на эндотелий [17]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышении концентрации антител к оМЛПНП в обеих группах пациентов по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 3). Вместе с тем содержание антител к оМЛПНП в группе пациентов с осложненным ИМ в 1-е сут заболевания достоверно выше по сравнению с показателями группы с ИМ без осложнений. На 12-е сут содержание антител оставалось повышенным в обеих обследуемых группах. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, которые показали, что повышение содержания в крови антител к окислительно-модифицированным ЛПНП не только отражает наличие ИБС и яв-

ляется маркером нестабильности бляшки, но служит предвестником развития острого инфаркта миокарда. Кроме того, согласно полученным данным, определение уровня окислительно-модифицированных антител может являться прогностическим фактором в отношении развития клинических осложнений ИМ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что течение ИМ и его клинических осложнений сопровождается существенным повышением уровня СЖК, который отражает не только повреждение миокарда, но и участвует в формировании инсулинорезистентности, а также способствует накоплению в кровотоке оМЛПНП и антител к ним, обладающих мощным атерогенным потенциалом. Определение уровня СЖК может представлять большой прогностический потенциал для стратификации риска как острых, так и повторных коронарных событий и выбора тактики дальнейшего лечения. Высокий уровень СЖК при ИМ, сохраняющийся в период стабилизации состояния больных, является теоретической предпосылкой для использования изучаемого маркера в качестве одного из критериев риска развития осложнений и решения проблемы повышения эффективности вторичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.** Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2002. № 3. С. 4–8.
2. **Коронарная** и сердечная недостаточность / под общей ред. Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005. 716 с.
3. **Pirro M., Mauriege P., Tchernof A. et al.** Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study // Atherosclerosis. 2002. Vol. 160, N 2. P. 377–378.
4. **Taegtmeier H., McNulty P., Young M.E.** Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I, General Concepts // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 1727–1733.
5. **Van der Vusse G.J., van Bilsen M., Glatz J.F. et al.** Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization // Mol. Cell. Biochem. 2002. Vol. 239. P. 9–15.
6. **Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al.** Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease // Physiol. Rev. 2010. Vol. 90. P. 207–258.
7. **Kleinfeld A.M., Prothro D., Brown D.L. et al.** Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty // Am. J. Cardiol. 1996. Vol. 78, N 12. P. 1350–1354.
8. **Opie L.H., Knuuti J.** The adrenergic-fatty acid load in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. P. 1637–1646.

9. **Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B. et al.** Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 47, N 1. P. 142–156.
10. **Huxley R., Barzi F., Woodward M.** Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 38 prospective cohort studies // *BMJ.* 2006. Vol. 332. P. 73–78.
11. **Lee R.T., Lybby P.** The unstable atheroma // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 17. P. 1859–1867.
12. **Naruko T., Veda M., Ehara S. et al.** Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 833–877.
13. **Крыжановский В.А.** Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Кемерово: Феникс, 2005.
14. **Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al.** Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2402–2410.
15. **Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T. et al.** Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 898–904.
16. **Ansell B.J., Navab M., Hama S. et al.** Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 2751–2756.
17. **Virella G., Lopes-Virella M.** Clinical and diagnostic laboratory immunology // *Clin. and Diag. Lab. Immunology.* 2003. Vol. 10, N 4. P. 499–505.
18. **Wu R.A.K.** Lefvert Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins (oxLDL): characterization of antibody isotype, subclass, affinity and effect on the macrophage uptake of oxLDL // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 102. P. 174–180.

THE ROLE OF FREE FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF CLINICAL COMPLICATIONS OF ATHEROSCLEROSIS

O.V. Gruzdeva, O.L. Barbarash, E.I. Palicheva, Y.A. Dyleva, V.V. Kashtalap, O.M. Polikutina, O.E. Akbasheva

To estimate dynamics of free fatty acids (FFA) and their relationship with markers of insulin-resistance, oxidized-modified low-density lipoprotein (omLDLP) and antibodies to them in patients with acute myocardial infarction.

79 patients with myocardial infarction (MI) with the rise of ST segment were surveyed. The first group was composed of patients without clinical signs of acute heart failure (I class AHF Killip), the second group was composed of patients with signs acute heart failure (II–IV class AHF Killip). The control group consisted of 33 individuals without cardiovascular diseases. A study was conducted in the 1st and the 12th day of the disease. Blood lipid spectrum was assessed using a standard test system manufactured by Thermo Fisher Scientific (Germany) on a biochemical Analyzer Konelab 30i. The content of omLDLP in serum and antibodies to them, insulin, C-peptide were assessed by immunofluorescence method using sets of firms Biomedica and BCM Diagnostics (Germany). Insulin-resistance was assessed using QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

Atherogen dislipidemia was revealed in MI patients. In Group II–IV class AHF Killip there was a more pronounced and prolonged increase in FFA, omLDLP and antibodies to them. There were also direct correlated relationships between levels of FFA and creatinase activity, between the content of FFA and glucose and these relationships were negative between FFA and QUICKI.

The development of clinical complications of myocardial infarction is accompanied by a marked rise in the level of free fatty acids, which reflects not only the damage to the myocardium, but also participates in the formation of insulin-resistance. Determination of FFA level can represent a great potential for risk stratification both of acute and recurrent coronary events and selecting the tactics of further treatment.

Keywords: myocardial infarction, free fatty acids, insulin-resistance.

Статья поступила 1 июня 2011 г.