

Состояние фосфолипидного обмена и эффективность применения блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – тирофибана у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Ш.И. Махаматова, М.Л. Кенжаев*, Б.А. Аляви, Х.А. Маматкулов, Л.Ш. Давлятова
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

Phospholipid metabolism and effectiveness of a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker tirofiban in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

Sh.I. Makhamatova, M.L. Kenzhaev*, B.A. Alyavi, Kh.A. Mamatkulov, L.Sh. Davlyatova
Republican Research Centre for Emergency Medicine. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить действие блокатора IIb/IIIa рецепторов – тирофибана на фосфолипидный (ФЛ) состав тромбоцитов (Тр) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы. В исследование были включены 55 больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (↓ST), которые получали традиционную терапию, из них у 26 был применен тирофибан. В качестве группы сравнения были изучены 23 здоровых добровольца, у которых при обследовании не обнаружено патологии сердечно-сосудистой системы. У всех больных трижды: при поступлении, на 3 и 7-10 сутки, исследовались показатели ФЛ состава мембран Тр.

Результаты. У больных с ОКС наблюдались существенные нарушения в составе и соотношении фракций ФЛ, а эти нарушения приводят к дисбалансу тромбоцитарного гемостаза. Основным проявлением данного процесса является увеличение содержания лизофосфатилхолина (ЛФХ) в мембранах Тр. Нарушения метаболизма ЛФХ мембран Тр были выявлены в обеих группах больных, однако наиболее выраженными они оказались в исходном состоянии.

Заключение. Применение блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов Тр – тирофибана на фоне традиционной терапии приводит к улучшению ФЛ состава Тр и тромбоцитарного гемостаза у больных ОКС↓ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фосфолипидный обмен, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, тромбоцитарный гемостаз.

Aim. To study the effects of tirofiban, a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker, on platelet (PL) phospholipids (PhL) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 55 ACS patients without ST segment elevation (↓ST), receiving standard therapy; 26 participants were administered tirofiban. The control group included 23 healthy volunteers, without any cardiovascular disease. In all participants, PL PhL characteristics were assessed at baseline, at Day 3 and Days 7-10.

Results. In ACS patients, both qualitative and quantitative changes in PL PhL metabolism were observed, which could result in disturbed PL hemostasis. The main manifestation of these disturbances was increased lysophosphatidyl choline (LFS) level in PL membranes. Disturbed PL PhL metabolism was observed in all ACS patients, being maximally manifested at baseline.

Conclusion. Tirofiban therapy, as a part of standard ACS↓ST treatment, improved PhL composition of PL membranes and beneficially affected PL hemostasis.

Key words: Acute coronary syndrome, phospholipid metabolism, glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers, platelet hemostasis.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: drmajid@mail.ru

[Махаматова Ш.И. – ординатор отделения неотложной кардиологии, Кенжаев М.Л. (*контактное лицо) – ст.н.сотр. отделения, Аляви Б.А. – ст.н.сотр. отделения, Маматкулов Х.А. – доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии медико-педагогического факультета, пропедевтики внутренних заболеваний стомат фак-та Ташкентской мед. академии на базе РНЦЭМП, Давлятова Л.Ш. – аспирант].

Несмотря на значительные успехи в медико-социальной сфере, связанные с научными открытиями последних десятилетий, сердечно-сосудистая смертность продолжает занимать первое место среди причин смертности взрослого населения во всем мире (20–45%) [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина смертности значительно опережает все остальные кардиоваскулярные нозологии [2]. Наличие общих морфологических признаков в виде поврежденной атеросклеротической бляшки (АБ) с разрывами ее поверхности и формированием внутрикоронарного тромбоза при инфаркте миокарда с зубцом Q и без (Q-ИМ и неQ-ИМ), нестабильной стенокардии (НС) привело к появлению понятия острого коронарного синдрома (ОКС), в патогенезе которого ведущую роль играют нарушение целостности АБ и тромбоз коронарной артерии. В патогенезе ОКС участвует системная гиперкоагуляция, при которой тромбоциты (Тр) играют ключевую роль [3,4].

Немаловажное значение при этом имеют фосфолипиды (ФЛ) мембран Тр, присутствие которых необходимо для свертывания крови — для регуляции агрегации Тр. Известно, если фермент лишит липидной фазы, он становится нестабильным и быстро теряет активность, зависящую в значительной мере от физико-химического состояния липидной фазы мембраны [5]. Вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов — важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, расположенных в мембранах Тр. Таким образом, роль липидного компонента заключается в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность. Дестабилизация ФЛ в мембране Тр нарушает выработку арахидоновой кислоты — основного субстрата биосинтеза простаглицина и тромбоксана А₂, но изменяет форму и структуру Тр, предрасполагая их к адгезии и агрегации [4,6]. Таким образом, ФЛ клеточных мембран играют важную роль в инициации процессов свертывания крови. Значимым доказательством участия ФЛ в процессе свертывания является то, что при некоторых заболеваниях иммунная система организма вырабатывает антитела к некоторым собственным ФЛ — антифосфолипидные антитела (АФА). Взаимодействие аутоантител с ФЛ приводит к изменениям в мембранах Тр, нарушению функций клеток, стазу крови в капиллярах и венах, тромбозу и тромбоэмболиям. АФА Тр и клеток эндотелия сосудов нарушают равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами в сторону образования тромбов [7–9].

Лечение ОКС в основном направлено на снижение формирования тромба на поверхности АБ [10,12]. Блокаторы гликопротеиновых П_б/П₃а рецепторов Тр при ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST), безусловно, не только оказывают влия-

ние на вышеуказанные процессы, связанные с изменениями функций Тр, но, вероятно, эффективность такого лечения в определенной степени зависит от функционального состояния Тр. Одним из значимых индикаторов функциональной активности Тр является ФЛ состав Тр [13–15].

Структурно-функциональное состояние Тр, связанное с обменом ФЛ в патогенезе тромбообразования при ОКС играет большую роль, но влияние блокаторов П_б/П₃а рецепторов на ФЛ спектр Тр на фоне антиагрегантной терапии изучено недостаточно.

Целью настоящей работы явилось: изучение действия блокатора П_б/П₃а рецепторов — тирофибана на ФЛ состав Тр у больных ОКС.

Материал и методы

В исследование были включены 55 больных, госпитализированных в отделение кардиореанимации РНЦЭМП Мз РУз с диагнозом ОКС↓ST, средний возраст пациентов — 56,4±9,6 лет.

Диагноз ОКС у всех пациентов был поставлен на основании общеклинических и лабораторно-инструментальных методов исследования: наличие болевого синдрома, изменений электрокардиограммы (ЭКГ), общего анализа крови, коагулограммы, биохимических анализов крови — оценка креатининфосфокиназы, общей фракции лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; эхокардиография (ЭхоКГ), Доплер ЭхоКГ (Д-ЭхоКГ).

Время от начала болей до поступления в клинику составило 5,43±0,2 часа.

В исследование не включали больных с аневризмой левого желудочка, выраженной органной недостаточностью, кардиомиопатиями, сахарным диабетом и поступивших > 5 ч после начала ангинозного приступа.

Все больные были рандомизированы на 2 группы (гр.) — I гр. составили 29 (52,7%) больных с ОКС↓ST, у которых использовали традиционную терапию, во II гр. вошли 26 (47,2%) больных ОКС↓ST, леченных традиционно в сочетании с тирофибаном.

Тирофибан (Tirofiban) — химическая формула: C₂₂H₃₆N₂O₅S • HCl • H₂O. Химическое соединение: N-(Бутилсульфонил)-0-[4-(4 пиперидинил) бутил]-L-тирозина моногидрохлорид. Синоним: Аграсат, Aggrastate. Непептидный блокатор гликопротеиновых рецепторов П_б/П₃а тромбоцитов обратимого действия, блокада рецепторов длится 4–6 ч.

Препарат вводили в 2 этапа: 0,4 мкг/кг/мин — нагрузочная внутривенная (в/в) инфузия в течение 30 мин, далее — поддерживающая в/в инфузия через микродозатор из расчета 0,1 мкг/кг/мин.

В качестве гр. контроля (ГК) были обследованы 23 здоровых добровольца (15 мужчин и 8 женщин), средний возраст — 53,7±3,6 лет. В этой гр. в процессе предварительного обследования не было обнаружено патологии сердечно-сосудистой системы и обмена веществ (таблица 1).

Все больные ОКС получали традиционную терапию, включающую аспирин в дозе 100 мг/сут., гепарин в дозе 5000 ед. п/к 4 раза в сут., нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Ни в одной гр. за весь период исследования не наблюда-

лось значимых геморрагических, тромботических осложнений и аллергических реакций.

У всех больных трижды – при поступлении, на 3 и 7-10 сут., изучали показатели ФЛ состава мембран Тр.

Сумму ФЛ мембран Тр определяли наборами фирмы “Human” Германия на биохимическом анализаторе “Humalauzer 2000”. Количественное содержание отдельных ФЛ фракций оценивали денситометрическим методом.

Результаты и обсуждение

Был изучен фракционный состав и общие ФЛ (Об.ФЛ) в Тр у 29 больных с ОКС↓ST (I гр.), которые получали традиционную терапию (таблица 2).

Лизофостатидилхолин (ЛФХ) исходно – $9,09 \pm 0,78$ мкг/мг и был достоверно повышен по сравнению с ГК ($p < 0,001$). На 3 сут. лечения показатели составили $7,8 \pm 0,54$ мкг/мг, снизившись на 14,1% по отношению к исходным, но были достоверно повышены по отношению к ГК ($p < 0,01$). На 7-10 сут. исследования эти показатели снизились до $6,9 \pm 0,51$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, и достоверно были повышены по отношению к ГК ($p < 0,01$).

Фосфатидилсерин (ФС) в исходном состоянии составил $2,92 \pm 0,19$ мкг/мг и был достоверно снижен по сравнению с ГК ($p < 0,001$). В процессе традиционного лечения показатели составили $3,2 \pm 0,28$ мкг/мг на 3 сут.; $3,6 \pm 0,28$ мкг/мг на 7 сут. и достоверно повысились по сравнению с исходными ($p < 0,05$).

Лизофосфатидилэтаноламин (ЛФЭ) исходно был равен $29,82 \pm 2,47$ мкг/мг, в ходе традиционной терапии снизился до $28,7 \pm 2,4$ мкг/мг на 3 сут. и до $26,4 \pm 2,44$ мкг/мг на 7-10 сут.; снижение было недостоверно в этой гр. по сравнению с ГК ($p > 0,05$).

Сфингомиелин (СМ) исходно – $78,86 \pm 5,6$ мкг/мг и достоверно был повышен по сравнению с ГК ($p < 0,001$). На 3 сут. лечения он снизился

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	Группы	
	I (n=29)	II (n=26)
ЭКГ	ОКС↓ST	
Терапия	Традиционная терапия	Традиционная терапия + тирофибан
Количество больных (n)	29	26
Мужчин/женщин (n)	18/11	19/7
Возраст, лет	$56,04 \pm 9,42$	$56,41 \pm 10,73$
АГ, %	13 (44,8%)	11 (42,3%)
ПИКС, %	5 (17,2%)	7 (26,9%)
Длительность болей	$5,52 \pm 0,23$	$5,78 \pm 0,15$
Трансформация ОКС (ОИМ/НС)	15/14	11/15
Смертность	1	-

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

до $66,8 \pm 4,35$ мкг/мг (15,3%), на 10 сут. до $59,4 \pm 4,84$ мкг/мг (24,7%), но достоверно остался повышенным при сравнении с ГК.

Фосфатидилиназитол (ФИ) исходно был равен $2,53 \pm 0,22$ мкг/мг, на 3 сут. лечения повысился до $2,9 \pm 0,22$ мкг/мг ($p < 0,05$), на 7-10 сут. до $3,3 \pm 0,29$ мкг/мг (30,4%), но достоверно был снижен по отношению к ГК ($p < 0,001$).

Фосфатидилхолин (ФХ) в ГК составил $59,46 \pm 4,9$ мкг/мг. Исходно он повышался до $106,27 \pm 7,1$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения снизился до $87,8 \pm 6,6$ мкг/мг ($p < 0,001$) по отношению к исходному. На 7-10 сут. лечения отмечалось снижение до $74,8 \pm 5,72$ мкг/мг, но достоверно отличался от ГК ($p < 0,01$).

Лизокардиолипид (ЛКЛ) исходно – $6,61 \pm 0,49$ мкг/мг и достоверно повышен при сравнении с ГК ($p < 0,001$), на 3 сут. снизился до $5,3 \pm 0,45$ мкг/мг

Таблица 2

Динамика ФЛ состава Тр у больных с ОКС↓ST при традиционной терапии (I гр.)

Фракцион. состав и Об.ФЛ, мкг/мг	Этапы исследования			
	ГК, n=23	1	2	3
		Исходное состояние, n=29	3 сутки	7-10 сутки
ЛФХ	$4,42 \pm 0,34$	$9,09 \pm 0,78^{^^}$	$7,8 \pm 0,54^{*^^}$	$6,9 \pm 0,51^{*^^}$
ФС	$6,83 \pm 0,27$	$2,92 \pm 0,19^{^^}$	$3,2 \pm 0,28^{^^}$	$3,6 \pm 0,28^{*^^}$
ЛФЭ	$21,36 \pm 2,38$	$29,82 \pm 2,47^{^^}$	$28,7 \pm 2,4^{^^}$	$26,4 \pm 2,44$
СМ	$33,69 \pm 3,43$	$78,86 \pm 5,6^{^^}$	$66,8 \pm 4,35^{*^^}$	$59,4 \pm 4,84^{***^^}$
ФИ	$5,07 \pm 0,38$	$2,53 \pm 0,22^{^^}$	$2,9 \pm 0,22^{*^^}$	$3,3 \pm 0,29^{*^^}$
ФХ	$59,46 \pm 4,9$	$106,27 \pm 7,1^{^^}$	$87,8 \pm 6,6^{***^^}$	$74,8 \pm 5,72^{***^^}$
ЛКЛ	$3,13 \pm 0,29$	$6,61 \pm 0,49^{^^}$	$5,3 \pm 0,45^{*^^}$	$4,3 \pm 0,34^{*^^}$
ФЭ	$34,81 \pm 3,7$	$65,73 \pm 5,24^{^^}$	$60,3 \pm 4,7$	$51,2 \pm 4,1^{*^^}$
КЛ	$16,82 \pm 2,74$	$6,78 \pm 0,52^{^^}$	$9,1 \pm 0,65^{***^^}$	$11,4 \pm 1,62^{***^^}$
ЛФК	$4,91 \pm 0,32$	$2,29 \pm 0,22^{^^}$	$2,9 \pm 0,21^{*^^}$	$3,33 \pm 0,29^{*^^}$
ФК	$5,26 \pm 0,37$	$1,46 \pm 0,17^{^^}$	$2,3 \pm 0,19^{*^^}$	$3,24 \pm 0,29^{***^^}$
Об.ФЛ	$195,8 \pm 12,8$	$313,6 \pm 21,75^{^^}$	$277,2 \pm 13,6^{^^}$	$247,5 \pm 13,4^{***^^}$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным, ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходным, *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным, ^ – достоверность с ГК $p < 0,05$, ^^ – достоверность с ГК $p < 0,01$, ^^^ – достоверность с ГК $p < 0,001$.

Динамика ФЛ состава Тр у больных с ОКС↓ST при традиционной терапии в сочетании с тирофибаном (II гр.)

Фракцион. состав и Об.ФЛ, мкг/мг	Этапы исследования			
	ГК, n=23	1 Исходное состояние, n=26	2 3 сут.	3 7-10 сут.
ЛФХ	4,42±0,34	9,12 ± 0,79 ^{^^^}	7,2±0,58 ^{***^^^}	5,7±0,53 ^{***^}
ФС	6,83±0,27	2,91 ± 0,21 ^{^^^}	3,5±0,31 ^{*^^^}	4,8±0,34 ^{***^}
ЛФЭ	21,36±2,41	29,82± 2,51 ^{^^}	27,54±2,38 [^]	24,7±2,43
СМ	33,69±3,43	78,86 ± 5,6 ^{^^^}	61,9±4,4 ^{**}	46,2±4,8 ^{**}
ФИ	5,07±0,38	2,54 ± 0,24 ^{^^^}	3,24±0,33 ^{*^^}	4,32±0,37 ^{**}
ФХ	59,46±4,92	102,3 ± 7,14 ^{^^^}	71,5±5,83 ^{***^}	63,8±5,74 ^{***}
ЛКЛ	3,13±0,29	6,23 ± 0,53 ^{^^^}	4,84±0,32 [*]	3,52±0,31 ^{**}
ФЭ	34,81±3,72	63,44 ± 5,15 ^{^^^}	56,62±4,32 ^{^^}	45,2±4,18 ^{***^}
КЛ	16,82±2,14	6,84 ± 0,57 ^{^^^}	10,43±0,82 ^{***}	13,73±1,62 ^{***}
ЛФК	4,91±0,72	2,35 ± 0,27 ^{^^}	3,28±0,24 ^{**^}	3,68±0,31 ^{***^}
ФК	5,26±0,37	1,56 ± 0,17 ^{^^^}	2,63±0,19 ^{***^}	3,68±0,32 ^{***^}
Об.ФЛ	195,8±12,8	313,6 ± 15,8 ^{^^^}	256,5±13,3 ^{**^}	223,5±12,3 ^{**^}

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходным, ** - $p < 0,01$ по сравнению с исходным, *** - $p < 0,001$ по сравнению с исходным, ^ - достоверность с ГК $p < 0,05$, ^^ - достоверность с ГК $p < 0,01$, ^^ - достоверность с ГК $p < 0,001$.

(19,8%), на 7-10 сут. до $4,3 \pm 0,34$ мкг/мг (34,9%) по отношению к исходному.

Фосфатидилэтаноламин (ФЭ) в исходном состоянии повышался до $65,73 \pm 5,24$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения снизился до $60,3 \pm 4,7$ мкг/мг ($p > 0,05$), на 7-10 сут. до $51,2 \pm 4,1$ мкг/мг ($p < 0,05$) по отношению к исходному.

Кардиолипин (КЛ) в ГК составил $16,82 \pm 2,74$ мкг/мг. В исходном состоянии показатели снизились до $6,78 \pm 0,52$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения повысились до $9,1 \pm 0,65$ мкг/мг (25,4%), на 7-10 сут. до $11,4 \pm 1,62$ мкг/мг ($p < 0,001$).

Лизофосфатидная кислота (ЛФК) исходно - $2,29 \pm 0,22$ мкг/мг ($p < 0,001$) при сравнении с ГК. На 3 сут. показатели повышались до $2,9 \pm 0,21$ мкг/мг (12,6%), на 7-10 сут. лечения до $3,33 \pm 0,29$ (45,4%), соответственно.

Фосфатидная кислота (ФК) резко снизилась в исходном состоянии и доходила до $1,46 \pm 0,17$ мкг/мг (при $5,26 \pm 0,37$ в ГК) ($p < 0,001$). На 3 сут. повысилась до $2,3 \pm 0,19$ мкг/мг ($p < 0,01$), на 7-10 сут. лечения - до $3,24 \pm 0,29$ мкг/мг ($p < 0,001$).

Об.ФЛ исходно составили $313,6 \pm 21,75$ мкг/мг и были достоверно повышены по сравнению с ГК ($p < 0,01$). На 3 сут. лечения снизился до $277,2 \pm 13,6$ мкг/мг (13,4%), на 7-10 сут. до $247,5 \pm 13,4$ мкг/мг (21,2%), но оставалось достоверное различие по сравнению с ГК.

Таким образом, у больных с ОКС↓ST наблюдаются существенные изменения в ФЛ составе Тр. Традиционное лечение больных с ОКС↓ST приводило к значительным изменениям в ФЛ составе Тр.

Изучали фракционный состав и Об.ФЛ в Тр у 26 больных с ОКС↓ST, которые получали традиционную терапию в сочетании с тирофибаном (II гр.).

Изучение динамики ФП состава ТР у больных ОКС↓ST, при лечении традиционной терапией в сочетании с тирофибаном показало (таблица 3).

ЛФХ исходно был равен $9,12 \pm 0,79$ мкг/мг и достоверно повышен по отношению к ГК ($p < 0,001$). На 3 сут. лечения показатели снизились до $7,2 \pm 0,58$ мкг/мг ($p < 0,01$) на фоне сочетанной терапии и были достоверно повышены по отношению к ГК. На 7-10 сут. эти показатели составили $5,7 \pm 0,53$ мкг/мг и приблизились к ГК.

ФС в исходном состоянии - $2,91 \pm 0,21$ мкг/мг и достоверно снижен по сравнению с ГК ($p < 0,001$). В процессе лечения составил $3,5 \pm 0,31$ мкг/мг на 3 сут.; $4,8 \pm 0,28$ мкг/мг на 7 сут. и достоверно повышен по сравнению с исходным ($p < 0,01$). Наблюдалось достоверное различие с ГК ($p < 0,01$).

ЛФЭ исходно - $29,82 \pm 2,51$ мкг/мг, в ходе лечения снизился до $27,54 \pm 2,38$ мкг/мг (7,6%) на 3 сут. и до $24,7 \pm 2,43$ мкг/мг на 7-10 сут.; изменения были недостоверными по отношению к ГК ($p > 0,05$).

СМ исходно - $78,86 \pm 5,6$ мкг/мг и достоверно был повышен по отношению к ГК ($p < 0,001$). На 3 сут. лечения он снизился до $66,8 \pm 4,35$ мкг/мг (15,3%) и на 10 сут. - до $59,4 \pm 4,84$ мкг/мг (24,7%), достоверно оставаясь повышенным по отношению к ГК.

ФИ в исходном состоянии - $2,54 \pm 0,24$ мкг/мг, на 3 сут. лечения повышался до $3,24 \pm 0,33$ мкг/мг ($p < 0,05$), на 7-10 сут. - до $4,32 \pm 0,37$ мкг/мг, был недостоверным по сравнению с ГК ($p > 0,05$).

ФХ в ГК - $59,46 \pm 4,92$ мкг/мг; исходно показатели повышались до $102,3 \pm 7,14$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения снизился до $71,5 \pm 5,83$ мкг/мг (30,1%); на 7-10 сут. - $63,8 \pm 5,74$ мкг/мг и были недостоверны по отношению к ГК ($p > 0,05$).

ЛКЛ исходно составил $6,23 \pm 0,53$ мкг/мг и был достоверно повышенным при сравнении с ГК ($p < 0,001$), на 3 сут. снизился до $4,84 \pm 0,32$ мкг/мг (22,3%), на 7-10 сут. — $3,52 \pm 0,31$ мкг/мг и был недостоверен по сравнению с ГК ($p > 0,05$).

ФЭ исходно повышался до $64,44 \pm 5,15$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения снизился до $56,62 \pm 4,32$ мкг/мг ($p > 0,05$), на 7-10 сут. — до $45,2 \pm 4,18$ и эти показатели приблизились к ГК.

КЛ в ГК составил $16,82 \pm 2,74$ мкг/мг. Исходно показатели снизились до $6,84 \pm 0,57$ мкг/мг ($p < 0,001$), на 3 сут. лечения повысились до $10,43 \pm 0,82$ мкг/мг (34,4%), на 7-10 сут. — до $13,73 \pm 1,62$ мкг/мг ($p > 0,05$) по отношению к ГК.

ЛФК исходно — $2,35 \pm 0,27$ мкг/мг ($p < 0,01$) при сравнении с ГК. На 3 сут. повышалась до $3,28 \pm 0,24$ мкг/мг (39,6%), на 7-10 сут. лечения — до $3,68 \pm 0,31$ мкг/мг и приближалась к ГК.

ФК резко снизилась в исходном состоянии и доходила до $1,56 \pm 0,18$ мкг/мг (ГК — $5,26 \pm 0,37$) ($p < 0,001$); на 3 сут. лечения повышалась до $2,63 \pm 0,19$ мкг/мг ($p < 0,01$), на 7-10 сут. — до $3,68 \pm 0,32$ мкг/мг ($p < 0,001$).

Об.ФЛ исходно — $313,6 \pm 15,8$ мкг/мг и были достоверно выше по сравнению с ГК ($p < 0,001$). На 3 сут. лечения снизились до $256,5 \pm 13,3$ мкг/мг; на 7-10 сут. лечения отмечалось снижение показателей до $223,5 \pm 12,3$ мкг/мг, приближаясь к ГК.

В результате настоящих исследований установлено, что при изучении ФЛ состава Тр у больных с ОКС наблюдались существенные нарушения в составе и соотношении фракций ФЛ. Основным проявлением этого является увеличение содержания ЛФХ в мембранах Тр. Данные о нарушениях метаболизма ЛФХ мембран Тр были получены в обеих группах больных, однако наиболее выраженными они оказались в исходном состоянии больных, т. е. в периоде острой ишемии миокарда, при поступлении в клинику. Отмечалось значительное повышение ФЛ по сравнению с ГК ($p < 0,001$). Увеличение содержания ЛФХ играет большую роль в повышении микровязкости и структуре клеточных мембран. Данный класс ФЛ способен активировать гуанилатциклазы, влияя непосредственно на метаболизм циклических нуклеотидов. В свою очередь, нарушение соотношения циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) непосредственно связаны с изменением тонуса сосудов. Это подтверждает роль повышенного ЛФХ в мембране Тр, и, соответственно, в плазме крови, и в результате — в возникновении более тяжелых ангинозных приступов у больных с ОКС. Высокое содержание ЛФХ обладает токсическим действием на эритроциты и Тр, что служит причиной тромбозов, а также он обладает цитолитическим действием на клеточные мембраны. Эти процессы происходят на фоне активации адренергических систем, т. к. ОКС сопровождается

развитием стрессовой реакции, а стрессовые гормоны — катехоламины, вазопрессин и др. оказывают выраженное влияние на обмен ФЛ [5,6,8].

Установлено, что ЛФХ ингибирует натрий-калий аденозинтрифосфатазу, способствуя нарушению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. Это, в свою очередь, представляет опасность развития тяжелых форм аритмий [5].

К развитию ОКС приводит увеличение уровня ФХ в клеточной мембране. Однако не исключается возможность усиления синтеза ФХ в мембране клеток в условиях клеточного стресса, который развивается на фоне активации адренергических систем [5,8]. Установлено, что исходно у больных отмечается выраженное увеличение ФХ на 34% по отношению к ГК. Если учесть роль ФХ в функциональной активности Тр, то становится очевидным характер развития гиперактивности Тр в начальных фазах ОКС.

В процессе лечения больных на 7-10 сут. ОКС появляется тенденция к нормализации нарушений, т. е. наблюдается снижение уровня ФХ в мембранах Тр.

Полученные данные о ФЛ составе мембран Тр показали важную роль в жизнедеятельности клеточной мембраны содержания ФИ. Установлено, что ФИ в комбинации с некоторыми ФЛ выступает как антикоагулянтная система. В настоящей работе отмечалось достоверное снижение этого класса ФЛ при поступлении в стационар, т. е. функция антикоагулянтной системы была понижена у больных с ОКС. Снижение отмечалось в обеих группах ($p < 0,001$). На 7-10 сут. концентрации ФИ повышались больше в I гр. больных, чем во II гр. ($p < 0,05$).

Известно, КЛ играет большую роль в обменных процессах на клеточном уровне, значительная концентрация его установлена в составе ФЛ (до 30%), очищенных препаратов дыхательной цепи: цитохромоксидазы, цитохромов. Следовательно, не вызывает сомнений значение этого ФЛ в реакции транспорта электронов и в тесной связи его с процессами окислительного фосфорилирования в различных тканях, в т.ч. в сердечной мышце.

Установлено, что концентрация КЛ у обеих групп была резко снижена, до $6,84 \pm 0,57$ мкг/мг в I гр., до $7,32 \pm 1,51$ мкг/мг во II гр. изначально, в норме у здоровых она составила $16,82 \pm 2,14$ мкг/мг ($p < 0,001$). Из этого можно установить, что процессы окислительного фосфорилирования резко нарушены при ОКС. После лечения на 7-10 сут. во II гр. содержание КЛ повышается до $13,73 \pm 1,62$ мкг/мг, что свидетельствует об улучшении метаболизма на клеточном уровне.

Характерной особенностью изменения структурной организации клеточных мембран Тр является увеличение содержания СМ. Эти колебания также зависели от формы ОКС, т. к. наибольшие изменения произошли в I гр. больных. Известно,

что СМ участвует в процессах коагуляции [7]. Чем выше его содержание, тем выше агрегационная активность Тр. СМ, в основном, синтезируется в ретикуло-эндотелиальной системе. Он активно участвует в иммунологических процессах организма, в поддержании “жидкости” мембран. Показано, что липидная “жидкость” снижается при увеличении отношений СМ-лецитин [1,6]. Увеличение СМ в плазме способствует отложению его в стенке сосудов, поэтому склероз сосудов связан с избирательным накоплением СМ [6].

ФС – имеет относительно высокую степень обмена по сравнению с ФХ и ФЭ. Вместе с ФЭ обладает способностью к комплексованию с холестерином (ХС) в плазме и в эритроцитах больных с коронарной недостаточностью, что, по всей вероятности, следует рассматривать как проявление одной из многих форм защитной реакции организма [5]. Наряду с другими ФЛ он играет большую роль в естественно существующих антикоагулянтных системах.

В исследованиях установлено снижение количественного состава ФС в Тр исходно в обеих группах, что свидетельствует о снижении антикоагулянт-

ных свойств при ОКС. На фоне терапии отмечалось увеличение содержания ФС в обеих группах, больше во II гр. больных, где использовали тирофибан.

Как было указано выше, ФЛ участвуют в процессах коагуляции, создавая отрицательный заряд на поверхности мембраны, который непосредственно обеспечивается ФС. Установлено, что коллаген при взаимодействии с Тр вызывает ускорение перехода ФС из внутренней поверхности бислоя во внешнюю. В результате, этот липид появляется на внешней поверхности мембран Тр и обеспечивает усиление отрицательного заряда, стимулирующего активацию протромбина и коагуляцию крови [8].

Выводы

ФЛ играют большую роль в жизнедеятельности организма, у больных с ОКС↓ST наблюдаются существенные изменения ФЛ состава Тр, и эти нарушения приводят к дисбалансу тромбоцитарного гемостаза.

Применение блокатора гликопротеиновых Пб/IIIa рецепторов тромбоцитов – тирофибана на фоне традиционной терапии улучшает ФЛ состав Тр у больных с ОКС↓ST.

Литература

1. Грацианский Н.А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2002; 1: 4-9.
2. Грацианский Н.А. Возможная коррекция алгоритма лечения острого коронарного синдрома без подъёмов сегмента ST на электрокардиограмме. Cons med 2007; 2(1): 1-11.
3. Коханский М.Е. Влияние тромболитической терапии с использованием различных антикоагулянтов и коронарной ангиопластики на клиническое течение инфаркта миокарда. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 2003.
4. Симованьян Э.М., Алимова Е.К. Липидный состав мембран эритроцитов сыворотки крови при менингококковой инфекции у детей. Вopr мед химии 1984; 2: 28-32.
5. Тулабаева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика тромбоцитарного звена гемостаза при инфаркте миокарда. Дисс док мед наук. Ташкент 2004.
6. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в медицинском лечении острых коронарных синдромов. Фарматека 2003; 312: 94.
7. Эет Эрдал Кавусугли. Фосфолипиды – “новый кардиоваскулярный маркер”. Am J Cardiol 2007; 12: 1739-43.
8. Bertrand ME. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on Management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970-1062.
10. Cahff RM. Glycoprotein Пb/IIIa blockade and thrombolytics early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. Am Heart J 1999; 138: S12-5.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50, 310-8.
12. Kristensen SD, Lassen JF, Ravn HB. Pathophysiology of coronary thrombosis. Semin Interv Cardiol 2000; 5(3): 109-15.
13. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol 2000; 86(8B): 3J-8J, discussion 8J-9.
14. Reutelingsperger CPM, van Heerde WL, Annexin V. The regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis. Cell Mol Life Sci 1997; 53: 527-32.
15. Rosenschein U. Introduction. Intracoronary thrombosis is the largest single cause of morbidity and mortality in the Western World. Semin Interv Cardiol 2000; 5(3): 107.

Поступила 25/12-2008