© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.15-008.83:616.61-008.64-036.12-085.38

Ф.А.Тугушева, А.В.Смирнов, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ, С ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫМИ ФАКТОРАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ. СООБЩЕНИЕ II

F.A.Tugusheva, A.V.Smirnov, I.M.Zubina, V.V.Kozlov

THE INTERCONNECTIONS BETWEEN THE INDICES OF LIPID METABOLISM AND PRO- AND ANTIOXIDANT FACTORS OF BLOOD IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. COMMUNICATION II

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии и лаборатория урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В крови 35 больных с терминальной почечной недостаточностью, леченных с помощью хронического бикарбонатного гемодиализа, были определены уровни триглицеридов и холестерина (суммарно и во фракциях липопротеидов различной плотности, выделенных с помощью ультрацентрифугирования), а также содержание продуктов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты крови. Полученные результаты были подвергнуты обработке с помощью корреляционного и факторного анализов. В настоящем сообщении доказано, что между содержанием разных классов липопротеидов имеется множество корреляционных связей и все маркеры липопротеидного спектра объединены в единую систему, структурирование которой составляет 93%. Метод главных компонент, примененный в отношении всей совокупности изученных параметров, показал, что они также организованы в систему, состоящую из 5 факторов (степень структурирования — 67%). На основании всех полученных данных о множественности и многообразии связей между обеими системами, делается вывод о том, что при выборе способов и средств лечебного воздействия необходимо учитывать состояние как антиоксидантного потенциала крови, так и особенности нарушений липидного метаболизма.

Ключевые слова: гемодиализ, липопротеиды различной плотности,перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты крови.

ABSTRACT

The levels of triglycerides and cholesterol (total and in the fractions of lipoproteins of different density), the contents of lipoperoxidation products and factors of the antioxidant system have been determined in blood of 35 patients with terminal renal insufficiency treated with the help of bicarbonate hemodialysis. The data obtained were subjected to the correlation and factor analyses. The present report reveals multiple correlations between different classes of lipoproteins. The latters are also associated into a system structurised to 93%. All the results were processed by the factor analysis. It showed that they formed a system consisting of 5 factors (the system is structurised to 67 %). On the basis of the data obtained a conclusion is made that when chosing the methods and means of treatment the state of both the antioxidant status and the character of the lipid metabolism disturbances should be taken into consideration.

Key words: hemodialysis, lipoproteins of various density, lipoperoxidation, antioxidant system of blood.

ВВЕДЕНИЕ

В нашем предыдущем сообщении мы привели собственные данные по изучению основных показателей липидного метаболизма, про- и антиоксидантных параметров крови 35 больных в стадии терминальной почечной недостаточности, получающих лечение с помощью хронического бикарбонатного гемодиализа. Мы нашли полуторакратное повышение суммарного уровня триглицеридов (ТГ ЛП) на фоне практически нормального уровня общего холестерина (ХС ЛП). Уровень ХС во фракции липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) был снижен в 2 раза, что сочеталось с нормальным уровнем его во фракции липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и несколько более высоким содержанием ХС во фракции липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Кроме

того, найдено значительное увеличение содержания ТГ ЛПОНП (175% от нормы). Обнаружено также накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме (диеновые конъюгаты — ДК) и в эритроцитах (малоновый диальдегид — МДА), сочетающееся со снижением пула общих восстановленных сульфгидрильных групп (Т-SHгр.) и в плазме, и в красных кровяных клетках, значительным уменьшением величины расчетного антиоксидантного коэффициента (АОК) эритроцитов, и падением в среднем на треть активностей антиоксидантных ферментов эритроцитов — каталазы (КАТ) и общей пероксидазной активности (ОПА). Кроме того, были выявлены умеренное повышение уровня общих липидов (ОЛ) и накопление токоферол-подобных компонентов (ТФ) в плазме на фоне нормального содержания общего белка (ОБ) и в плазме, и в эритроцитах, и восстановленных небелковых сульфгидрильных групп (NP-SHгр.) в красных кровяных клетках.

Найденные нарушения в двух изучаемых системах полностью согласуются как с данными литературы, так и с полученными нами ранее результатами [6—8]. Получены данные, подтверждающие наличие у больных на гемодиализе уремической дислипопротеидемии и стимуляцию реакций ПОЛ и несостоятельности системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Кроме того, найдено множество линейных и нелинейных взаимосвязей между отдельными параметрами изученных систем.

Целью настоящего этапа исследований стало более детальное изучение взаимосвязей внутри каждой из систем, а также между ними.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Полученные на первом этапе данные (см. сообщение I) были подвергнуты обработке с помощью методов корреляционного анализа и факторного анализа (метод главных компонент).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1—3 и схеме. Результаты табл. 1 свидетельствуют о том, что изученные маркеры отдельных фракций липопротеидов организованы в жесткую систему, состоящую из 4 факторов, а степень структурирования составляет величину 93,1%. Вклад первого фактора в структуру составляет 44,6%. Он объединяет суммарный уровень ТГ и ТГ ЛПОНП. Содержание ХС ЛП и ХС ЛПНП составили второй фактор (вклад в структуру 23,8%). В то же время уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП стоят несколько особняком, образуя свои собственные факторы.

Выявлены множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между отдельными показателями липопротеидного спектра (см. табл. 2). Для большей наглядности данные таблицы представлены в виде схемы.

Таблица 1

Результаты факторного анализа величин показателей-маркеров фракций липопротеидов различной плотности

№	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
I	ТГ ЛП	0,685	44,6
	ТГ ЛПОНП	0,957	
II	ХС ЛП	0,915	23,8
	ХС ЛПНП	0,945	
III	ХС ЛПВП	0,969	14,7
IV	ХС ЛПОНП	0,932	10,0

Таблица 2

Величины коэффициентов линейной корреляции (r) и нелинейной корреляции Спирмена (r_s) между содержанием холестерина и триглицеридов в цельной плазме и в отдельных фракциях липопротеидов, полученных после ультрацентрифугирования

Показатели		r (x,y)	p	r_s	p	n
ХС ЛП	ХС ЛПОНП	+0,36	0,036	+0,43	0,022	34
	ХС ЛПНП	+0,77	0,001	+0,59	0,001	33
ХС ЛПВП	ТГ ЛПОНП	–	–	–0,42	0,045	23
ТГ ЛП	ХС ЛП	–	–	+0,56	0,002	29
	ХС ЛПОНП	+0,65	0,001	+0,49	0,009	34
	ТГ ЛПОНП	+0,66	0,001	+0,53	0,003	34

Примечание. n - число пар сравнения; p - достоверность величины коэффициента корреляции.

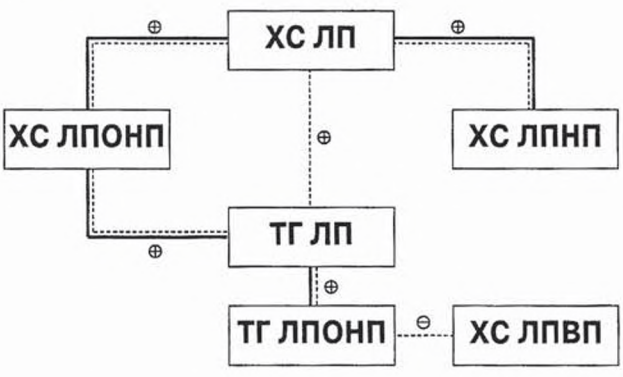

Схема взаимосвязей между отдельными маркерами липопротеидного спектра плазмы больных на гемодиализе (сплошная линия — наличие прямой корреляционной зависимости, пунктирная линия — наличие нелинейной зависимости; над линиями обозначен знак взаимосвязи).

В табл. 3 представлены результаты факторного анализа всех изученных в работе параметров за исключением величин КАТ и ОПА (из-

за малого количества наблюдений). Данные таблицы свидетельствуют, что большая часть показателей структурирована в единую систему на 67% и основу этой системы составляют 5 факторов.

Таблица 3

Результаты факторного анализа маркеров фракций липопротеидов и про- и антиоксидантных факторов крови больных на гемодиализе

№	Состав фактора	Факторная нагрузка	Вклад в структуру, %
I	ДКпл	0,9350	23,8
	ОЛпл	0,6609	
	АОКпл	–0,5788	
	ТГ ЛП	0,8273	
	ТГ ЛПОНП	0,5076	
	ХС ЛПОНП	0,8336	
II	ОЛпл	–0,5348	14,7
	МДАэр	0,8870	
	ТФэр	0,8624	
	ОЛэр	–0,8359	
	АОКэр	–0,5641	
III	ТФпл	0,8005	11,1
	Т-SHпл	–0,5039	
	Т-SHэр	–0,8190	
	NP-SHэр	–0,4527	
	АОКэр	–0,4354	
IV	ХС ЛП	0,8611	9,6
	ХС ЛПНП	0,8426	
V	ОБпл	0,6012	7,4
	ОБэр	0,5432	
	АОКэр	0,4719	
	ХС ЛПВП	–0,4929	
	ТГ ЛПОНП	0,6589	

ОБСУЖДЕНИЕ

Приступая к обсуждению полученных результатов, в первую очередь мы хотим обратить внимание на то, что все шесть маркеров ЛП-спектра объединены в единую систему, структурирование которой составляет 93%, что для биологических систем является очень высокой величиной. Наиболее жестко (на 44,6%) сцеплены по результатам факторного анализа уровни ТГ. Именно суммарная гипертриглицеридемия и значительное увеличение ТГ во фракции ЛПОНП являются самыми яркими нарушениями липидного спектра и наиболее неблагоприятными с прогностической точки зрения у больных с заболеваниями почек (в том числе — леченых с помощью гемодиализа).

Второй фактор, объединяющий ХС ЛП и ХС ЛПНП, значительно уступает первому по силе влияния (23,8%). Его состав подтверждает, что основную массу эфиров ХС плазмы крови переносит фракция ЛПНП и изменение содержания ХС ЛПНП немедленно отражается на суммарном уровне ХС.

Фракция ЛПВП играет уникальную (контратерогенную, антиоксидантную) роль в плазме крови [2]. Содержание именно этой фракции изменяется в первую очередь при нарушениях метаболизма липидов. Неудивительно поэтому обособленное положение ЛПВП в распределении отдельных маркеров по фракциям.

Самый низкий вклад в структуру вносит фактор IV (10%), состоящий, как и предыдущий, только из одного параметра — ХС ЛПОНП.

Кроме жесткого объединения в единую систему параметров ЛП-спектра, имеются множественные линейные и нелинейные взаимосвязи между отдельными маркерами липопротеидного спектра (см. табл. 2, схему). Обращают на себя внимание достаточно высокие абсолютные величины коэффициентов линейной и нелинейной корреляции и их знак: положительные во всех случаях за исключением одного — связи между величинами ТГ ЛПОНП и ХС ЛПВП. Гиперлипидемия у больных с хронической почечной недостаточностью (в том числе — и на гемодиализе) приводит в первую очередь к накоплению ЛПНП и ЛПОНП и, наоборот, снижению фракции ЛПВП [5]. Чем выше гиперлипидемия, тем выраженнее дислипопротеидемия, что создает благоприятные условия для развития осложнений. Результаты, полученные в данной выборке пациентов, неопровержимо подтверждают это заключение. Во всех остальных случаях наличие только положительных корреляций говорит в пользу того, что нарушения в отдельных фракциях ЛП-спектра потенцируют неблагоприятные сдвиги в остальных, замыкая своего рода «порочный круг».

Гиперлипидемия создает также благоприятные условия для стимуляции реакций ПОЛ на фоне несостоятельности системы АОЗ. Причем субстратом для липопероксидации становятся не только полиненасыщенные жирные кислоты — свободные и в составе фосфолипидов, наибольшее содержание которых найдено во фракции ЛПНП, но и моно- и диненасыщенные жирные кислоты в составе ТГ, которые транспортируются фракцией ЛПОНП. На это мы обращали внимание в нашем первом сообщении, а на настоящем этапе исследований мы получили дополнительные доказательства с помощью факторного анализа всех изученных в исследовании показателей за исключением величин КАТ и ОПА.

Как уже указывалось, большая часть всех изученных параметров объединены в систему, степень структурирования которой составляет 67 %. Основной вклад в структуру всех изучен-

ных показателей (23,8%) вносит фактор I. В состав этого фактора входят ОЛпл и маркеры ЛП-спектра, содержание которых увеличено в плазме обследованных больных в самой значительной степени (ТГ ЛП, ТГ ЛПОНП и ХС ЛПОНП). С другой стороны, эти компоненты наиболее подвержены липопероксидации, о чем говорит включение в состав фактора уровня гидроперекисей липидов — ДКпл. Кроме того, в состав фактора вошел АОК, как показатель суммарного антиоксидантного потенциала плазмы крови больных. Этот фактор получил условное название «липидный фактор».

В состав следующих двух факторов входят только отдельные показатели системы ПОЛ—АОЗ, а в состав 4-го — только маркеры ЛП-спектра. Таким образом, происходит «расщепление» показателей по разным факторам.

Так, фактор II можно назвать «эритроцитарным», так как в него входят все липидрастворимые параметры красных кровяных клеток, а также уровень ОЛпл. Включение ОЛпл в состав этого фактора неслучайно: проведенный дополнительный корреляционный анализ (данные не приводятся) выявил, что величина ОЛпл взаимосвязана с большей частью показателей эритроцитов (за исключением ОБэр, КАТ и ОПА).

Фактор III объединил основные антиоксидантные показатели плазмы и эритроцитов за исключением ТФэр («антиоксидантный» фактор).

В факторе IV объединились суммарный уровень ХС плазмы и уровень ХС ЛПНП, т.е. фракции, которая является основным переносчиком эфиров ХС в организме («холестериновый» фактор).

В последнем, пятом факторе произошло объединение параметров двух изучаемых систем. В него вошли суммарные уровни белка плазмы и эритроцитов, самая богатая белком фракция ЛП — ЛПВП и фракция с одним из самых низких уровней белка в составе (ЛПОПН). Не удивляет и наличие в составе фактора уровня АОКэр. Ранее [9] нами были опубликованы данные о том, что имеются корреляции между уровнями ОБпл и ОБэр ($r=+0,35$; $R_S=+0,33$; $n=348$, $p<0,0001$). Но между уровнем ОБпл и АОКэр также имеется корреляционная связь ($r=+0,15$, $p<0,013$; $R_S=+0,18$, $p<0,0019$; $n=280$ в обоих случаях). Следовательно, объединение перечисленных параметров не носит случайного характера: данный фактор отражает связи в белковом метаболизме плазмы и клеточных элементов («белковый» фактор).

Таким образом, в настоящей работе была предпринята попытка найти взаимосвязи между системой маркеров ЛП-спектра и системой ПОЛ—АОЗ крови. Следует помнить, что данные системы очень разнородны по своему составу: они содержат компоненты липидной природы, продукты их модификации, а также факторы, препятствующие модификации липидов и не являющиеся липидными по природе. С другой стороны, очень сильно отличаются методические подходы к изучению этих двух систем. К настоящему времени накоплен достаточный объем данных, свидетельствующих о взаимосвязи и взаимовлиянии систем друг на друга. Мы предприняли самостоятельное исследование, используя в качестве материала кровь одной и той же группы пациентов на гемодиализе, подобно тому, как сделано в работе [3], в которой была изучена связь между маркерами ЛП-спектра и отдельными фракциями фосфолипидов плазмы и эритроцитов.

Суммарные результаты работы, изложенные в сообщении I и II, говорят в пользу того, что между системой отдельных фракций ЛП и системой показателей ПОЛ—АОЗ имеются множественные прямые и опосредованные взаимосвязи. В первую очередь это относится к показателям плазмы. Своего рода находкой настоящей работы стало обнаружение того, что субстратом для накопление в плазме крови данной группы больных продуктов липопероксидации являются в первую очередь ЛПОНП. Ранее нами было показано, что у больных с ХПН при лечении хроническим гемодиализом увеличено удельное содержание гидроперекисей липидов во фракции низкоплотных ЛП вне зависимости от уровня последних [3, 4]. Настоящее исследование внесло важное уточнение: из всех ЛП низкой плотности реакциям ПОЛ наиболее подвержены ЛПОНП.

Вторым важным результатом работы можно назвать обнаружение взаимосвязей между маркерами ЛП-спектра и показателями эритроцитов. Такого рода связи мы находили и ранее (например, корреляции между показателями эритроцитов и суммарными уровнями ТГ и ХС плазмы) [10]. Результаты настоящего исследования, с одной стороны, расширили наши представления об этих взаимоотношениях, с другой, доказали, что во многих случаях влияние показателей плазмы на параметры эритроцитов — опосредованное через пока еще не вполне понятные механизмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общий вывод работы нам представляется следующим. Обязательными спутниками заболеваний почек являются нарушения липидного метаболизма, которые проявляются уже на самых ранних этапах болезни. Гипер- и дислипопротеидемии создают благоприятные условия для протекания реакций ПОЛ, чему способствуют постепенное истощение и дисбаланс в си-

стеме АОЗ организма. Но эти системы не являются чем-то независимым друг от друга. Наоборот, они постоянно оказывают влияние одна на другую. Это относится в первую очередь к параметрам плазмы. Однако опосредованное влияние отдельных компонентов обеих систем проявляется и в отношении показателей клеточных элементов. Таким образом, при попытках медикаментозного или иного вмешательства для коррекции нарушений липидного метаболизма следует помнить о множественных и многообразных связях ЛП-спектра с системой ПОЛ—АОЗ и при назначении терапии оценивать состояние как одной, так и другой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Пероксидация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—Иматра, 1995.—С. 100.

2. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.И. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липидов низкой плотности // Бюл. экспер. биол.—1987.—№ 5.—С. 550-552.

3. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В. Изучение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 4.—С. 43-49.

4. Плавинский С.Л., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Гидроперекиси липидов в составе апо-В содержащих липопротеидов у больных с хронической почечной недостаточностью // Проблемы ХПН/Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—Иматра, 1995.—С. 109.

5. Смирнов А.В. Липидный метаболизм // Хроническая почечная недостаточность / С.И.Рябов.—Л.: Медицина, 1997.—С. 368—387.

6 . Смирнов А.В. Уремическая дислипопротеидемия // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 15—24.

7 . Смирнов А.В. Характеристика дислипопротеидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.— С. 76-83.

8. Тугушева Ф.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты в крови больных с заболеваниями почек при сочетанной терапии гемодиализом и эритропоэтином // Диализное лечение больных с ХПН / Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа: Материалы (Санкт-Петербург, 13—15 декабря 1995 г.).— СПб., 1995.—С. 58—65.

9. Тугушева Ф.А., Козлов В.В., Зубина И.М. Взаимосвязь между отдельными водорастворимыми компонентами системы антиоксидантной защиты крови больных с заболеваниями почек // Нефрология.—1998.—Т 2, № 2.—С. 57—62.

10. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М., Сазонец Г.И. Взаимосвязь липопероксидации с клинико-лабораторными показателями у больных с заболеваниями почек на фоне нефротического синдрома // Нефрология / Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г).—СПб., 1996.—С. 48—52.

Поступила в редакцию 24.03.99 г.