

# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М.Э. Лысенко

Харьковский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат, эндотелин-1.

Повреждение или активация эндотелиальной клетки нарушает нормальные регуляторные механизмы и приводит к дисбалансу между релаксирующими и констрикторными факторами, антикоагулянтными и прокоагулянтными медиаторами, промоторами и ингибиторами роста, которые и определяются как эндотелиальная дисфункция [5, 8]. В артериальной стенке некоторые следствия эндотелиальной дисфункции прямо соотносятся с патофизиологией атеросклероза и проявляются патологической реактивностью сосудов и вазоспазмом; повышением проницаемости для липопротеинов; накоплением моноцитов в интиме в виде пенистых клеток; нарушением регуляции роста клеток сосудистой стенки [4, 6, 7].

Цель работы — изучить эндотелиальную дисфункцию, особенности липидного спектра крови при ИБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 115 больных ИБС со стабильной стенокардией II—IV функционального класса (ФК) (по классификации Канадской ассоциации кардиологов), находившихся на лечении в клинике Института терапии АМН Украины. Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц, у которых диагноз ИБС исключен на основании комплекса клинико-инструментальных обследований.

Среди обследованных было 88 (76,5%) мужчин и 27 (23,5%) женщин в возрасте от 36 до 72 лет, средний возраст ( $56,4 \pm 0,8$ ) года. Распределяли больных по возрастным группам в соответствии с рабочей классификацией возрастных периодов, принятой на Международном симпозиуме по проблемам геронтологии (Киев, 1963): I группа — до 44 лет — 11 человек (9,6%); II группа — от 45 до 59 лет — 64 человека (55,6%); III группа — 60 лет и старше — 40 человек (34,8%).

Всем больным проводили комплексное клиническое обследование с учетом жалоб (характер боли в грудной клетке, ее интенсивность, иррадиация,

длительность и частота возникновения, связь с физической нагрузкой, эффективность лекарственных средств), данных анамнеза (в том числе: семейный анамнез, вредные привычки, перенесенные и сопутствующие заболевания), а также объективных и дополнительных (лабораторных и инструментальных) методов исследования.

Для оценки функционального статуса эндотелия определяли показатели, отражающие процессы эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса: вазодилатации — цГМФ (маркер выделения и активности ЭФР — NO) и вазоконстрикции — ЭТ-1. Комплекс иммунобиохимического исследования крови включал: исследование липидного спектра крови (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП), ТГ, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХСЛОНП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП). Обязательными методами являлись: клиническое исследование крови и мочи, функциональные пробы печени и почек.

Содержание ЭТ-1 определяли с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США) стандартным способом согласно прилагаемой инструкции. Учет производили на  $\gamma$ -счетчике установки для радиоиммунохимических исследований «Гамма-800» (Украина). Уровень цГМФ в плазме оценивали с помощью иммуноферментных наборов АО «Биоиммуноген» (Россия). В сыворотке определяли ОХС, ТГ и ХСЛВП ферментативным методом с учетом реакции на многоканальном микрофотометре «Multiscan» фирмы «Flow». Типировали гиперлипидемии по D. S. Fredrickson с использованием критериев, наиболее часто применяемых в клинических и эпидемиологических исследованиях.

Все данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программного обеспечения SPSS for Windows методами вариационной статистики на персональном компьютере типа IBM PC/AT Pentium II [6] с вычислением средней величины M, среднеквадратичного откло-

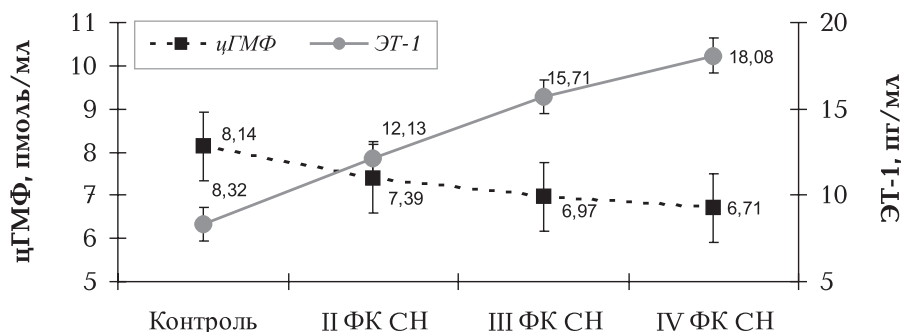


Рис. 1. Соєдержання цГМФ та ЕТ-1 у больних ІБС в залежності від функціонального класу стабільної стенокардії напруження

нення S, середньої помилки середньої величини m, критерія достовірності t, значення достовірності P. Розличчя между сравнимаемыми показателями признавали достовірними, если значение вероятности было больше или равно 95% ( $P < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение уровней ЭТ-1, цГМФ в плазме крови в зависимости от стадии ИБС и у контрольной группы представлено на рис. 1.

У больних со стабільной стенокардией II ФК уровень ЭТ-1 составлял  $(12,13 \pm 1,95)$  пг/мл, что достоверно превышало показатели группы контроля:  $(8,32 \pm 1,75)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), для больних с более высоким функциональным классом стенокардии характерна тенденция к повышению уровня ЭТ в плазме —  $(15,71 \pm 2,01)$  пг/мл для III ФК и  $(18,08 \pm 0,93)$  для IV ФК соответственно.

Согласно нашим исследованиям, у больних ИБС по мере нарастания степени тяжести заболевания отмечалось достоверное увеличение уровня ЭТ-1 в плазме крови. Это у больних с признаками стабільной стенокардии II ФК можно расценивать как компенсаторную реакцию эндотелия уже на ранних стадиях развития ИБС.

При исследовании изменения содержания ЭТ-1 в плазме крови по мере прогрессирования стабільной стенокардии выявлено достоверное увеличение уровня ЭТ-1 у больних с развернутой клинической картиной стенокардии II—IV ФК по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,001$ ) и пациентами со стабільной стенокардией II ФК ( $P < 0,05$ ). Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, отмечавших повышение уровня ЭТ-1 в плазме по мере прогрессирования тяжести стенокардии [1, 3, 9].

При сопоставлении содержания цГМФ со степенью тяжести клинических проявлений стабільной стенокардии отмечена устойчивая тенденция к снижению концентрации вазорелаксанта по мере нарастания тяжести заболевания (см. рис. 1). Так у больних со стабільной стенокардией II ФК уровень цГМФ составлял  $(7,39 \pm 0,88)$  пмоль/л, что практически не отличалось от показателей контрольной группы:  $(8,14 \pm 0,79)$  пмоль/л. При III—IV ФК стенокардии отмечался более низкий уровень цГМФ:  $(6,97 \pm 0,67)$  и  $(6,71 \pm 0,73)$  пмоль/л соответственно. Эти различия носили достоверный характер в сравнении с контролем ( $P < 0,05$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь между параметрами, характеризующими клиническое состояние больних и уровнем цГМФ ( $r = -0,37$ ,  $P < 0,05$ ).

Для определения зависимости изучаемых показателей от клинической формы ИБС проведен сравнительный анализ данных функционального состояния эндотелия у больних со стабільной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, и у сопоставимой группы пациентов со стабільной стенокардией II—III ФК без инфаркта в анамнезе (табл. 1).

Группа пациентов с постинфарктным кардиосклерозом характеризовалась сниженным уровнем цГМФ до  $(6,92 \pm 0,91)$  пмоль/мл и увеличенной концентрации ЭТ-1 до  $(16,25 \pm 1,95)$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). В то же время при сравнении с больными без указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда эти сдвиги были недостоверны для цГМФ и статистически значимыми для ЭТ-1.

При сравнении показателей контрольной группы отрицательная динамика в понижении уровня цГМФ и повышении ЭТ-1 в плазме у больних, перенесших инфаркт, была более существенной, но

Таблица 1. Концентрации ЭТ-1 и цГМФ у больних со стабільной стенокардией в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	цГМФ, пмоль/мл	ЭТ-1, пг/мл
Контроль (n = 19)	$8,14 \pm 0,79$	$8,32 \pm 1,75$
Больные со стабільной стенокардией без инфаркта в анамнезе (n = 42)	$7,11 \pm 0,88$	$14,84 \pm 1,69^*$
Больные со стабільной стенокардией с постинфарктным кардиосклерозом (n = 43)	$6,92 \pm 0,91^*$	$16,25 \pm 1,95^*$

Примечание. \*  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

Таблиця 2. Концентрації ЕТ-1 і цГМФ у больних со стабільной стенокардией в зависимости от возраста (M ± m)

Возраст, годы	ЭТ-1, пг/мл	цГМФ, пмоль/мл
До 44 лет (n = 11)	12,13 ± 1,95	7,24 ± 0,87
45—59 лет (n = 64)	14,71 ± 1,01*	7,03 ± 0,57
60 лет и более (n = 40)	16,08 ± 0,93*	6,99 ± 0,68

Примечание. \* P < 0,05 (по сравнению с предыдущей возрастной группой).

статистически підтверждалось только увеличение содержания ЕТ-1 (P < 0,05).

Таким образом, при ИБС развивается прогрессирующий дисбаланс между секретируемыми эндотелием регуляторами сосудистого тонуса, выражающийся в снижении вазодилаторного звена и повышении вазострикторного. Выявленные взаимозависимости между степенью, характером патологических сдвигов функционального состояния эндотелия и манифестацией ИБС свидетельствуют о значимости эндотелиальной дисфункции в детерминации клинических проявлений коронарного атеросклероза.

Был проведен анализ показателей функционального состояния эндотелия в различных возрастных группах (табл. 2).

Изучены механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса в различных возрастных группах (см. табл. 2). При оценке результатов следует отметить, что данные возрастные группы составили больные с разной тяжестью течения стенокардии напряжения, причем с увеличением возраста, отмечалось увеличение удельного веса больных с более высоким ФК стенокардии. С возрастом концентрация ЕТ-1 в плазме крови увеличивалась. Так, в группе больных до 44 лет в плазме крови было (12,13 ± 1,95) пг/мл ЕТ-1, тогда как у пациентов 45—59 лет — (14,7 ± 1,01) пг/мл (P < 0,05), а в возрасте 60 лет и старше — (16,08 ± 0,03) пг/мл (P < 0,05).

Плазменные концентрации цГМФ с возрастом снижались, однако статистический анализ не выявил достоверных отличий. Изменения уровня ЕТ-1 имели противоположную направленность. Таким

образом, с возрастом происходит сдвиг регуляторного соотношения дилаторы/констрикторы в сторону преобладания последних.

При сопоставлении фенотипических особенностей липидного спектра крови и показателей, характеризующих функциональное состояние эндотелия, получены результаты, свидетельствующие о том, что наиболее выраженные изменения эндотелиальной функции происходят при ГЛП IIa и IIb типов (рис. 2).

При ГЛП IIa типа ((6,02 ± 0,78) пмоль/мл) по сравнению с нормолипидемией ((8,09 ± 0,89) пмоль/мл, (10,41 ± 1,52) пг/мл) отмечается значимое снижение цГМФ на 25,5% (P < 0,05) и повышение уровня ЕТ-1 (10,01 ± 1,73) пг/мл — на 34,5% (P < 0,05). ГЛП IIb типа характеризовалась достоверным уменьшением содержания цГМФ ((5,99 ± 0,69) пмоль/мл) на 28,9% (P < 0,05), возрастание концентрации ЕТ-1 ((12,45 ± 1,84) пг/мл) носило тенденционный характер. При IV типе ГЛП плазменные концентрации цГМФ ((7,79 ± 0,81) пмоль/мл) и ЕТ-1 ((10,89 ± 1,64) пг/мл) практически не отличались от таковых у больных с нормальным липидным спектром крови.

Анализ корреляционных зависимостей при ГЛП IIa и IIb типов позволил выявить положительную связь между содержанием ЕТ-1, с одной стороны, и уровнем ОХС и ХСЛНП, с другой, (r = + 0,52, P < 0,05, r = + 0,44, P < 0,05 соответственно). В группе пациентов с указанными типами ГЛП выявлена отрицательная корреляция цГМФ с ХСЛНП (r = - 0,39, P < 0,05).

Таким образом, нарушения липидного обмена способствуют усугублению дисбаланса между ди-

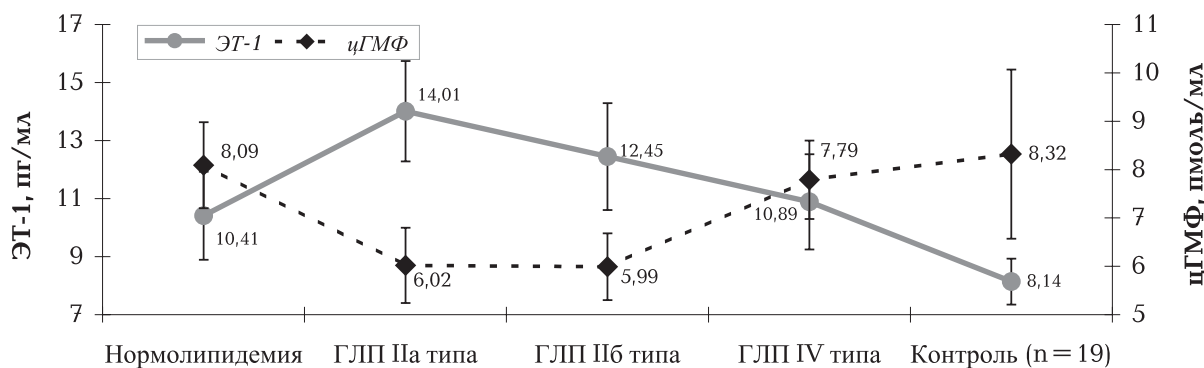


Рис. 2. Содержание ЕТ-1 и цГМФ у больных со стабильной стенокардией с различными типами ГЛП

лататорними і констрикторними субстанціями. Негативне впливання в значительній степені одределюється підвищенням урвней ОХС і ХСЛНП, тригліцеридбогаті ліпопротеїни не одказувають суттєвого впливання на соотношення регулюючих судудистий тонус медиаторов. Повищення активності цГМФ по мере одвеличення урвней

ХСЛВП, вероятно, свидетельствует о том, что ЛВП могут одказывать протективное действие на процессы эндотелиязависимого расслабления, сподобствуя или повишению синтеза и одделения дилатирующих веществ, или их стабилизации, значительного не влияя на вазоконстрикторные механизмы.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березин А.Е. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Пробл. старения и долголетия.— 2000.— № 1.— С. 47—52.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistika — статистический анализ и обработка данных в среде Windows.— М.: Информационно-издательский дом «Филинъ».— 1997.— С. 1—608.
3. Воронков Л.Г., Шкурят И.А. Магистральный периферический кровоток и эндотелиязависимая вазодилатация у больных с хронической сердечной недостаточностью: связь с показателями гемодинамики и клинико-функциональным статусом // Кровообіг та гомеостаз.— 2003.— № 1.— С. 93—97.
4. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недос-

- таточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-монитратом // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 29—32.
5. Ando K., Hirata Y., Shichiri M et al. Presence of immunoreactive endothelin in human plasma // FEBS Lett.— 1989.— Vol. 245.— P. 164—166.
  6. Auch-Schwellk W., Duske E. et al. Endothelium-mediated vasodilatation during ACE inhibition // Eur. Heart J.— 1995.— Vol. 16 (Suppl.C)— P. 59—65.
  7. Blann A., Lip G. The endothelium in atherothrombotic disease: assessment of function, mechanisms and clinical implications // Blood Coagul. Fibrinolysis.— 1998.— Vol. 9.— P. 297—306.
  8. Brain S.D., Crossman D.C., Buckley T.L., Williams T.J. Endothelin-1: demonstration of potent effects on the microcirculation of humans and other species // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1989.— Vol. 13, Suppl. 5.— P. 147—149.
  9. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? // J. Am. Coll. Cardiology.— 1997.— Vol. 30.— P. 325—333.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

М.Е. Лисенко

Вивчено едотеліальну дисфункцію та одособливості ліпідного спектра крові у 115 пацієнтів з ІХС та стабільною стенокардією напруження II—IV ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів). При дослідженні зміни змісту ET-1 у плазмі крові в процесі прогресування стабільної стенокардії виявлено достовірне збільшення рівня ET-1 у хворих з розгорнутою клінічною картиною стенокардії II—IV ФК порівняно з контрольною групою ( $P < 0,001$ ) і пацієнтами зі стабільною стенокардією II ФК ( $P < 0,05$ ). При порівнянні вмісту цГМФ зі ступенем тяжкості клінічних виявів стабільної стенокардії спостерігалася стійка тенденція до зниження концентрації останнього з наростанням тяжкості захворювання. Результати вивчення фенотипічних одособливостей ліпідного спектра крові й показників, що характеризують функціональний стан ендотелію, що найбільш виражені зміни ендотеліальної функції відбуваються при ГЛП Іа й Іб типів.

Таким чином, порушення ліпідного обміну сприяють збільшенню дисбалансу між дилататорними й констрикторними субстанціями. Негативний вплив значною мірою визначається підвищенням рівнів з ОХС і ХСЛНП, тригліцериди істотно не позначаються на співвідношенні регулюючого судинного тонуусу медиаторів.

## ENDOTHELIAL FUNCTIONAL STATE AND PECULIARITIES OF BLOOD LIPID SPECTRUM AT ISCHEMIC HEART DISEASE

М.Е. Lysenko

Endothelial functional state and peculiarities of blood lipid spectrum have been studied in 115 patients with IHD and stable angina of effort of II-IV FC (Classification of Canadian Association of Cardiologists). The results of the study of blood plasma ET-1 levels in the process of stable angina progression showed the significant increase of ET-1 level in patients with the extended clinical picture of II-IV FC angina in comparison with the control group ( $P < 0,001$ ) and patients with the II FC stable angina ( $P < 0,05$ ). The comparison of cGMP with the severity degree of the stable angina clinical manifestations showed stable trend towards the decrease of its levels along with the disease aggravation. The results of the study of phenotypical peculiarities of blood lipid spectrum and its indices that characterize endothelial functional state showed that the most intense changes of endothelial function were observed at GLP of the IIa and IIb types.

Thus lipid exchange disorders promote the increase of imbalance between dilator and constrictor substances. The negative effects become apparent in the considerably raised levels of the total cholesterol and CI LPLD, and triglycerides do not significantly influence on the relationship of vascular tone regulating mediators.