

В.Г. Желобов*, А.В. Туев, Л.А. НекрутенкоГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»,
кафедра госпитальной терапии, г. Пермь

НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ АНЕМИЯМИ

Резюме

Изучено влияние гемической гипоксии на параметры метаболического модуля (липидный спектр, липидная пероксидация, антиокислительная активность крови) и вазодилатирующую функцию эндотелия при различных патогенетических вариантах анемии. Развитие анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и этиологии, сопровождается антиатерогенными изменениями липидного спектра, формированием прооксидантного стресса и дисфункции эндотелия. Показано, что метаболическая дезорганизация в условиях снижения ЭЗВД может сопровождаться появлением клинических признаков прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: анемия, ишемическая болезнь сердца, метаболическая дезорганизация, эндотелиальная дисфункция.

Abstract

Influence hypoxia on parameters of the metabolic module (lipide a spectrum, lipide peroxidase, antioxidizing activity of blood) and vasodilatum function endothelium is investigated at various pathogenetic variants of an anemia. Development of an anemia, irrespective of conducting mechanism pathogeny and etiology, is accompanied by antiatherogenous changes lipide a spectrum, formation prooxidation stress and dysfunction endothelium. Crucial importance in it plays a degree of weight of an anemia, so expressiveness hypoxia. It is shown, that metabolic to disorganization in conditions of decrease vasodilatum function endothelium, it may be accompanied by occurrence of clinical attributes development ischemic illness of heart.

Key words: anemia, ischemic illness of heart, metabolic disorganization, endothelium dysfunction.

АА — апластическая анемия, АОА — антиокислительная активность, В₁₂-ДА — анемия, связанная с дефицитом витамина В₁₂, ЖДА — железодефицитная анемия, ИА — индекс атерогенности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МДА — малоновый диальдегид, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности работоспособного населения в большинстве стран Европы и Северной Америки. Основой этих заболеваний, в первую очередь, необходимо рассматривать атеросклероз. Клиническому развитию атеросклероза предшествует целый ряд причин, представляющих факторы риска. К наиболее актуальным факторам риска относятся семейный анамнез, мужской пол, возраст, наличие атерогенной дислипидемии [16], сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения, ожирения центрального типа, гиподинамии [9], ЭД [5].

В настоящее время доказана роль липидной пероксидации в развитии основных проявлений атеросклероза [2, 4]. Активно обсуждается значение форменных элементов крови — эритроцитов [11], гранулоцитов [10, 13], макрофагов [13] в формировании атерогенных дислипидемий и атеросклероза в целом.

Одновременно с этим следует отметить актуальность проблемы анемических состояний, т.к. гипоксия любого происхождения, в том числе гемическая, сопровождается снижением синтеза эндотелийрелаксирующего фактора, что рассматривается как

один из важнейших механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Цель работы: обозначить атерогенные триггеры, обусловленные анемическими состояниями.

Материалы и методы

Обследовано 75 больных анемиями в возрасте от 40 до 60 лет. В 35 случаях диагностирована ЖДА. У 22 больных верифицирована мегалобластная В₁₂-ДА, у 18 пациентов диагностирована АА.

Основными критериями ЖДА служили её гипохромный характер, снижение концентрации железа сыворотки крови и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки. Кроме лабораторных признаков заболевания существенное значение имели клинические проявления в виде циркуляторно-гипоксического синдрома. При постановке диагноза В₁₂-ДА учитывали её гиперхромный характер, наличие трёхростковой цитопении, морфологические особенности форменных элементов крови (гиперсегментация нейтрофилов, тельца Жолли, кольца Кебота), а также мегалобластический тип кроветворения.

* Контакты. E-mail: zhelobov.vg@psma.ru. Телефон: (342) 217-10-31

Диагноз АА основывался на показателях периферической крови (трёхростковья цитопения), обнаружении жировой трансформации костного мозга, а также клинической картине патологического процесса.

Группу сравнения составили 25 практически здоровых добровольцев. Исследуемые контингенты сопоставимы по полу и возрасту.

Оценивались следующие параметры метаболического модуля: концентрация ТГ, ХС и его фракций, ИА, показатели свободно-радикального окисления липидов. Концентрацию общего ХС (ммоль/л) определяли методом Илья. Содержание α -ХС (ммоль/л) оценивали по методике, основанной на способности β -ХС (ммоль/л) и пре- β -ХС (ммоль/л) осаждаться гепарином в присутствии ионов марганца, оставляя в надосадочной жидкости α -ХС. Уровень ТГ (ммоль/л) исследовали с помощью стандартного набора реактивов фирмы Lachema (Чехия). Концентрацию β -ХС, пре- β -ХС, а также ИА рассчитывали по формулам. Активность свободно-радикального окисления липидов оценивали по концентрации МДА в плазме крови и эритроцитарной массе, антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов (АОА) по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (ЭД) оценивали на ультразвуковом аппарате SONOS-4500 фирмы Hewlett Packard США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике Celermajer и соавт.

Результаты и обсуждение

Концентрация ТГ в плазме крови больных ЖДА составила $1,06 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения. Подобные изменения имели место и со стороны других проатерогенных фракций липидов. Следует отметить, что концентрация α -ХС была выше ($p = 0,046$), чем у здоровых. По мере нарастания тяжести анемии содержание α -ХС существенно снижалось. Итогом имеющейся дислипидопротеидемии явилось уменьшение ИА, который составил $2,0 \pm 0,42$ усл. ед. и был достоверно ниже этого показателя в группе сравнения ($p = 0,006$).

Аналогичные по «знаку» изменения со стороны показателей липидного спектра крови имели место при V_{12} -ДА и АА. В группе больных с V_{12} -ДА зарегистрированы более низкие по сравнению с контролем показатели ТГ ($p = 0,0007$), общего ХС ($p = 0,0007$), пре- β -ХС ($p = 0,0006$) и β -ХС ($p = 0,0006$). Снижены концентрации проатерогенных фракций липидов при нормальном содержании антиатерогенного α -ХС, что определило величину результирующего показателя — ИА, который был достоверно ниже такового в группе сравнения ($p = 0,009$). Показатели липидного спектра у больных АА характеризовались достоверным по сравнению с контро-

лем снижением концентрации ХС и β -ХС при отсутствии существенных изменений в концентрации α -ХС.

Значимые изменения при анемиях наблюдаются в состоянии системы ПОЛ–АОА. Достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых в группе больных ЖДА была АОА плазмы и эритроцитов ($p = 0,0008$ и $p = 0,0005$ соответственно). У пациентов с мегалобластной анемией зафиксировано достоверное увеличение содержания МДА в плазме по сравнению с группой здоровых ($p = 0,0041$). Одновременно с этим выявлено значительное снижение АОА как плазмы ($p = 0,0004$), так и эритроцитов ($p = 0,0006$). Концентрация МДА плазмы и эритроцитов в условиях дизэритропоэза, характерного для АА, зафиксирована на цифрах, достоверно превышающих контрольные ($p = 0,0035$ и $p = 0,008$ соответственно). Одновременно с активацией липидной перекисидации достоверно ниже, по сравнению с контролем, был антиокислительный потенциал как плазмы, так и эритроцитов. Подобные изменения параметров ПОЛ–АОА можно рассматривать как развитие прооксидантного стресса, что вместе с гиподислипидемией является маркером тяжёлых метаболических расстройств [4, 6].

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на показатели метаболического модуля, является степень тяжести анемии. Методом корреляционного анализа выявлена положительная связь количества эритроцитов и ХС ($r = 0,54$, $p = 0,0035$), β -ХС ($r = 0,65$, $p = 0,0007$) и ИА ($r = 0,62$, $p = 0,0057$) при ЖДА. Позитивная корреляция также имеет место между количеством эритроцитов и концентрацией α -ХС ($r = 0,37$, $p = 0,046$). При V_{12} -ДА взаимоотношения параметров метаболического модуля представлены положительной связью между степенью тяжести анемии и ХС ($r = 0,56$, $p = 0,007$), β -ХС ($r = 0,35$, $p = 0,048$) и ИА ($r = 0,53$, $p = 0,023$). У больных АА достоверных связей между тяжестью анемии и актуальными параметрами не обнаружено.

Одновременно с исследованием показателей метаболического модуля при анемиях проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 3,64\%$ ($p = 0,006$). Увеличение просвета плечевой артерии в условиях реактивной гиперемии у пациентов V_{12} -ДА составило $12,38 \pm 5,71\%$, что не отличалось от показателей группы сравнения. Однако следует отметить усугубление степени ЭД по мере нарастания тяжести анемии. Наиболее значимые нарушения ЭЗВД выявлены при тяжёлой степени V_{12} -ДА, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия всего на $7,06 \pm 3,11\%$ ($p = 0,008$ по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых). При анемии, обусловленной костномозговой недостаточностью, увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на ре-

активную гиперемии составил $8,35 \pm 2,69\%$, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,006$).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью ЭД и степенью тяжести анемии ($r = 0,84$, $p = 0,003$), а также между ЭД и концентрацией в крови ХС и β -ХС ($r = 0,63$, $p = 0,005$ и $r = 0,79$, $p = 0,004$ соответственно) при ЖДА. Влияние параметров липидной перекисидации на функцию эндотелия при ЖДА маркируется отрицательной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,68$, $p = 0,005$ и $r = -0,76$, $p = 0,004$), а также положительной корреляцией эндотелийрелаксирующей функции и АОА плазмы ($r = 0,81$, $p = 0,003$).

Обработка полученной информации позволяет констатировать наличие положительной достоверной связи ЭД с концентрацией гемоглобина ($r = 0,84$, $p = 0,003$), ХС ($r = 0,63$, $p = 0,001$) и β -ХС ($r = 0,79$, $p = 0,004$) при V_{12} -ДА.

Влияние свободно-радикального окисления липидов на функцию эндотелия у больных мегалобластными анемиями подтверждается также выявлением негативных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,68$, $p = 0,006$ и $r = -0,76$, $p = 0,005$) и позитивной связью степени ЭД и антиокислительным потенциалом плазмы крови ($r = 0,81$, $p = 0,002$).

Выраженность ЭД при АА имеет положительную достоверную связь с уровнем гемоглобина ($r = 0,81$, $p = 0,004$), концентрацией ХС ($r = 0,67$, $p = 0,007$) и β -ХС ($r = 0,75$, $p = 0,005$). Влияние дисбаланса системы ПОЛ-АОА на функцию эндотелия у пациентов с АА подтверждается обнаружением отрицательных взаимоотношений между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r = -0,55$, $p = 0,009$ и $r = -0,66$, $p = 0,007$) и положительной связью ЭД и антиокислительным потенциалом плазмы эритроцитов ($r = 0,83$, $p = 0,004$).

Таким образом, формирование атеросклероза обусловлено нарушениями со стороны нескольких механизмов, в том числе метаболического модуля и ЭД. Метаболический модуль включает в себя три компартмента: липидный спектр крови, свободно-радикальное окисление липидов и антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов. Основной составляющей ЭД является вазодилатирующая активность эндотелия.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы изменения липидного обмена присутствуют при всех патогенетических вариантах анемий. Они представлены на уровне костного мозга, сыворотки крови, эритроцитарной популяции и других форменных элементов крови, а также на уровне субклеточных структур [3].

Существует несколько причин, приводящих к нарушению в липидном спектре крови при анемиях.

Одна из точек зрения на этот феномен сформулирована В.И. Феденковым в 1974 году [11]. Автор предположил наличие у эритроцитов так называемого «холестеринпонижающего эффекта», связанного с действием ферментативных систем стромы эритроцитов. Считается, что при атеросклерозе образуются эритроциты с более активными ферментами, обеспечивающими «холестеринпонижающий феномен».

Сопоставление степени снижения ХС при постгеморрагической анемии и у доноров позволило предположить, что основным стимулом, ведущим к снижению концентрации ХС, является не столько кровопотеря *per se*, сколько развивающаяся вслед за ней анемизация и гипоксия [4].

Результаты проведенного исследования указывают на имеющиеся нарушения липидного гомеостаза крови при анемических состояниях. Независимо от патогенетического варианта заболевания, имеют место антиатерогенные изменения, проявляющиеся снижением концентрации основных проатерогенных фракций. Выявленные изменения зависят от степени тяжести анемии. Так, при ЖДА легкой и средней степени тяжести имеет место снижение концентрации в крови основных проатерогенных фракций липидов. При тяжелой ЖДА нарушения липидного спектра еще более значимы и проявляются уменьшением концентрации в крови как проатерогенных, так и антиатерогенных составляющих.

Особенностью липидного спектра при V_{12} -ДА и АА, в отличие от ЖДА [8], следует считать отсутствие достоверного снижения концентрации антиатерогенной α -фракции ХС по мере нарастания анемии.

Однако не следует забывать о том, что гипоксия лежит в основе активации липидной перекисидации [7]. Логические построения событий в данном случае выглядят следующим образом: гипоксия – лактацидемия – повышенный распад адениловых мононуклеотидов – увеличение гипоксантина – увеличение продукции перекиси водорода и супероксидных радикалов. Кроме этого, не исключается непосредственное влияние гемической гипоксии на АОА крови [3].

Изменения со стороны параметров свободно-радикального окисления липидов и антиокислительного потенциала крови в той или иной мере наблюдаются при всех патогенетических вариантах анемий, причём независимо от причины и ведущего механизма патогенеза эти сдвиги однонаправлены и заключаются в выраженном снижении АОА как плазмы, так и эритроцитов, что в конечном итоге можно расценивать как одно из проявлений прооксидантного стресса [4, 14, 15].

Прооксидантный стресс, в свою очередь, сопровождается увеличением продукции оксида азота эндо-

телиальным монослоем, диффундирующим из кислород-чувствительной в эритропоэтин-продуцирующую клетку почки с активацией процессов, приводящих к экспрессии эритропоэтиновой мРНК [12]. Одновременно с этим наблюдается снижение синтеза эндотелий-релаксирующего фактора или потеря его эффектов вследствие дисфункции эндотелия, что рассматривается как один из важнейших этапов развития атеросклеротического поражения сосудов [5]

При ЖДА лёгкой и средней степени тяжести антиатерогенные изменения компартаментов метаболического модуля в некоторой степени уравнивают негативное влияние ЭД на процессы атерогенеза. При нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счёт прогрессирования ЭД, а также за счёт углубления метаболической дезорганизации. Клинически это проявляется возникновением или прогрессированием ИБС, что, по нашим данным, и отмечалось у 71,4% больных тяжёлой ЖДА.

При мегалобластных анемиях имеющиеся антиатерогенные изменения липидного спектра в значительной степени уравнивают отрицательное воздействие ЭД на процессы атерогенеза. Клинически это проявляется отсутствием чёткой связи между прогрессированием ИБС и степенью тяжести анемического процесса. Можно предполагать, что в данной ситуации решающее значение имеют дополнительные факторы риска у больных анемиями.

При АА антиатерогенные изменения липидного спектра крови, обусловленные гемической гипоксией и уменьшением количества липидсинтезирующих нейтрофилов [10], в некоторой степени уравнивают отрицательное влияние дисбаланса в системе ПОЛ–АОА на процессы атерогенеза. Однако при нарастании тяжести анемии равновесие нарушается за счёт прогрессирования ЭД, что в конечном итоге может сопровождаться появлением эпизодов стенокардии, что и имело место у 4 больных (22,2%).

Выводы

1. Формирование анемии, независимо от ведущего механизма патогенеза и причины, сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся антиатерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением антиокислительного потенциала, причём наибольший вклад в формирование процесса вносят степень тяжести анемии, а значит выраженность гемической гипоксии.

2. Гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции, при этом степень ЭД зависит от тяжести анемии.

3. Нарастание степени тяжести анемии сопровождается углублением метаболической дезорганизации, снижением концентрации α -ХС, что в условиях существенного нарушения ЭЗВД может сопровождаться появлением клинических признаков ИБС или её прогрессированием при ЖДА и АА. У больных B_{12} -ДА решающее значение для прогрессирования ИБС имеют дополнительные факторы риска.

Ⓐ

Список литературы

1. Бобылев Ю.М. Состояние липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у регулярных доноров и больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Свердловск. 1989.
2. Воскресенский О.Н. Свободно-радикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. 1981. № 6. С. 118–123.
3. Головин А.А., Конвай В.Д. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевтический архив. 1991. № 2. С. 85–87.
4. Ершов В.И. Клиника железодефицитной анемии и ишемической болезни сердца и патогенетическое значение свободно-радикальных процессов при них. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
5. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевтический архив. 1997. № 6. С. 75–78.
6. Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р. Состояние свободнорадикальных процессов при железодефицитных анемиях // Терапевтический архив. 1991. № 7. С. 85–87.
7. Литвицкий П.Ф., Дворецкий А.И., Заспа Е.А., Болевич С.Б. Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитными анемиями // Клиническая патофизиология. 2006. № 1. С. 10–14.
8. Молчанова Е.В. Липидный спектр сыворотки крови и состояние липидной перекисидации, их роль в атерогенезе у больных анемиями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь. 1998.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы // Кардиология. 1994. № 4. С. 80–83.
10. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. Пермь, 2003. С. 258–265.
11. Феденков В.И. Состояние холестерина обмена эритроцитов в норме и при атеросклерозе. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Новосибирск, 1974.
12. Фишер Дж. Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. 1997. № 1. С. 19–22.
13. Dabbagh A.J., Mannio T., Lynch S.M., Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vitro // Biochem. J. 1994. Vol. 300. P. 799–803.
14. Crawford D.W., Morel D., Chisolm G.M. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic // J. Leuk. Biol. 1985. Vol. 38. P. 341–348.
15. Kanzhi L., Edwar C.T., Grant P.N. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients // Amer. Heart J. 1992. Vol. 123, № 2. P. 285–290.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.