

УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ КРОВИ, ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ - АЛЬФА И МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИОННОЙ МОЛЕКУЛЫ - 1 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Гавришева Н.А.^{*}, Алексеева Г.В.^{**}, Сесь Т.П.^{***},
Беркович О.А.^{**}, Панов А.В.^{**}

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

^{*} - кафедра патофизиологии; ^{**} - кафедра факультетской терапии; ^{***} - отдел молекулярной пульмонологии

Резюме. Факторами, вызывающими нарушение функционирования эндотелия в ходе атеросклеротического процесса являются дис- и гиперлипидемия, повышенное содержание в сыворотке крови TNF- α . TNF- α , окисленные формы ЛПНП способствуют повышению экспрессии межклеточной адгезионной молекулы-1 (ICAM-1), являющейся одним из маркеров дисфункции эндотелия, регистрируемой при атерогенезе. Целью настоящей работы было изучение влияния гиполипидемической терапии ловастатином (холетар, KRKA) и диеты на уровень липидов, TNF- α и sICAM-1 в крови у пациентов ИБС, перенесших ИМ. Показатели липидного обмена у включенных в исследование пациентов определялись энзиматическим колориметрическим методом, уровни TNF- α и sICAM-1 в сыворотке крови устанавливались методом иммуноферментного анализа. Под влиянием холетара наблюдалось достоверное снижение содержания атерогенных липидов в крови, а также уменьшение уровней TNF- α и sICAM-1. На фоне гиполипидемической диеты у обследуемых пациентов отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей. Кроме того, было показано, что уровень sICAM в сыворотке крови обследуемых больных может служить в качестве дополнительного критерия эффективности липокорректирующей терапии.

Ключевые слова: липиды, TNF- α , ICAM-1, холетар, ИБС.

Gavrisheva N.A., Alekseeva G.V., Ses' T.P., Berkovich O.A., Panov A.V.

SERUM LEVELS OF LIPIDS, TNF- α AND ICAM-1 IN HYPOLIPIDEMIC TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Abstract. The factors causing endothelium dysfunction in atherosclerosis are dys- and hyperlipidemia, as well as increased TNF- α serum levels. TNF- α and oxidized forms of LPLD promote the increase in the expression of InterCellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), one of the endothelial dysfunction markers in atherogenesis. The purpose of the present work was to study the influence of hypolipidemic therapy with Lovastatin (Choletar, KRKA) and diet on the lipid, TNF- α and sICAM-1 levels in blood of patients with acute myocardial infarction. The lipid metabolism parameters were evaluated by enzymatic calorimetric method, the levels of TNF- α and sICAM-1 were measured by immunoenzyme assay. Choletar treatment led to the significant decrease in atherogenic lipids in blood, as well as the decrease in TNF- α and

sICAM-1 levels. During hypolipidemic diet only the tendency to the reduction of these parameters was observed in the patients under examination. Furthermore, we have shown, that sICAM serum levels may serve as a supplementary criterion of the efficacy of lipocorrective therapy. (Med.Immunol., 2002, vol.4, N4-5, pp 609-612)

Адрес для переписки:

197089, Санкт-Петербург,
ул. Рентгена, д.12. Лаборатория молекулярной
пульмонологии, профессор Сесь Татьяна Павловна.
Тел.: (812) 234-19-24.
Факс: (812) 234-90-46.

Введение

За последние годы накоплено достаточно данных, подтверждающих значительную роль эндотелия в механизме развития атеросклероза. Среди известных факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию при атеросклеротическом процессе, важное место занимает повышенное содержание липидов крови, особенно их окисленных модифицированных форм [2]. Результаты многих исследований убедительно показывают на связь дисфункции эндотелия с повышенным содержанием общего холестерина (ОХ) крови, особенно в составе липопротеидов низкой плотности (ОХ ЛПНП), окисленная модификация которых резко увеличивает их атерогенность [2, 3]. Многочисленные международные многоцентровые клинические исследования показали, что снижение уровня холестерина крови приводит к регрессии атеросклеротических поражений сосудов, улучшению качества жизни больных и снижению уровня летальности [1, 3].

Помимо дис- и гиперлипидемии в механизмах атерогенеза принимают участие и другие факторы, в частности, в настоящее время большее значение придают провоспалительным цитокинам многофункционального действия, таким, как фактор некроза опухолей - альфа (TNF- α) [4]. Показано, что TNF- α , окисленные формы ЛПНП могут способствовать повышению экспрессии межклеточной адгезионной молекулы-1 (ICAM-1), являющейся одним из маркеров дисфункционального состояния эндотелия, наблюдающегося в атеросклеротических бляшках [2, 9, 12].

Нарушение липидного обмена является фактором высокого риска развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В настоящее время для медикаментозной коррекции дислипидемии широко используются статины, которые являются ингибиторами двух ключевых ферментов синтеза холестерина: гидроксиметилглютарил-коэнзима А - редуктазы и синтазы [2, 13].

Целью настоящей работы было изучение влияния гиполипидемической терапии ловастатином (холетар, KRKA) и диеты на уровень липидов крови, TNF- α и sICAM-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Материалы и методы

Было обследовано 27 мужчин в возрасте от 43 до 60 лет, имеющих нарушения липидного обмена в виде дислипидемии 2а типа по Фридрексону. В анамнезе у исследуемых пациентов был ОИМ, диагностированный на основании клинических данных, характерных изменений электрокардиограммы, эхокардиографии и лабораторных показателей. Об-

следование пациентов проводилось не ранее, чем через 6 месяцев после развития ОИМ. Средний возраст пациентов на момент развития у них ИБС был $41,1 \pm 0,7$ лет. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу вошло 15 пациентов, получавших холетар в дозе 20 мг/сутки в течение 3-х месяцев на фоне гиполипидемической диеты; во 2 группе были 12 пациентов, находившихся только на гиполипидемической диете. Все обследованные пациенты получали стандартную терапию ИБС. Контрольную группу составляли 20 здоровых мужчин, средний возраст которых составил $38,9 \pm 0,5$ лет.

Показатели липидного обмена у всех пациентов, включенных в исследование, определялись энзиматическим колориметрическим методом с помощью полуавтоматического анализатора ФП-900. Анализировались следующие показатели:

- концентрация общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХП ЛПОНП)) определялась с помощью хлористого марганца и гепарина на автоанализаторе АА-П фирмы "Techicon" (США);

- содержание липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и их субфракций устанавливалось с помощью аналитического ультрацентрифугирования;

- фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности;

- коэффициент атерогенности (КА) рассчитывался по формуле:

$$КА = \frac{ОХ - ХСЛПВП}{ХСЛПВП} \quad (2)$$

Содержание ХС липопротеидов различной плотности выражалось в мг/дл.

Уровни TNF- α и sICAM-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирмы DRG и ТОО "Цитокин". Определение оптической плотности проводили с помощью иммуноферментного анализатора ELISA MAT 3000 (DRG), результаты выражали в нг/мл и пг/мл соответственно.

Результаты и обсуждение

У обследуемых пациентов с ИБС уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина на липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также величина коэффициента атерогенности были достоверно выше, чем у здоровых мужчин ($p < 0,01$). Содержание холестерина (ЛПВП) в обеих группах достоверно не отличалось (табл.1).

Таблица 1. ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ ЛИПОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показатель (мг/дл)	Больные ИБС (n=15), холетар		Больные ИБС (n=12), гиполипидемическая диета		Здоровые (n=20)
	до лечения	после	до	после	
ОХ	240,4 ± 5,8	199,1± 6,2***	241,0 ± 5,7	218,0 ± 8,8*	172,2 ± 2,3
ТГ	167,1 ± 19,4	136,7 ± 12,4	194,0 ±19,7	163,0 ± 17,4	94,5 ± 3,5
ХСЛПНП	161,7 ± 5,2	128,4 ± 5,0***	156,6 ± 4,6	143,1 ± 8,3	107,9 ± 2,7
ХСЛПОНП	33,4 ± 3,8	27,3 ± 5,2	39,0 ± 3,9	33,0 ± 3,5	20,4 ± 1,5
ХСЛПВП	45,3 ± 2,4	43,3 ± 3,1	46,0 ± 2,6	42,0 ± 3,3	44,5 ± 1,2
Коэффициент атерогенности	4,50 ± 0,31	3,70 ± 0,26*	4,70 ± 0,44	4,50 ± 0,40	2,82 ± 0,16

Табл. 2. УРОВНИ TNF-α И sICAM-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ ЛИПОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Показатель (мг/дл)	Больные ИБС (n=15), холетар		Больные ИБС (n=12), гиполипидемическая диета		Здоровые (n=20)
	до лечения	после	до	после	
TNF-α, пг/мл	47,99±7,61	25,93±2,90**	55,37±10,2	40,41±11,3	20,6±2,02
sICAM-1, нг/мл	6,77±0,19	5,47±0,20***	5,47±0,20	5,31±0,33	4,48±0,08

Примечание: *** - p<0,001; ** - p<0,01; * - p<0,05.

На фоне проводимой гиполипидемической терапии холетаром наблюдалось достоверное снижение уровней ОХ (с 240,4±5,8 мг/дл до 199,1±6,2мг/дл, p<0,001), ХСЛПНП (с 161,7±5,2 мг/дл до 128,4±5,0 мг/дл, p<0,001) и коэффициента атерогенности (с 4,50±0,31 до 3,70±0,26 усл.ед., p<0,05) (табл.1).

У пациентов 2-й группы на фоне только гиполипидемической диеты наблюдалась тенденция к снижению атерогенных липидов крови, однако достоверно (p<0,05) снижался лишь уровень ОХ - с 241,0±5,7 до 218,0±8,8 мг/дл (табл.1).

Уровни TNF-α в сыворотке крови больных ИБС до назначения им липокорригирующей терапии были достоверно (p<0,01) выше, чем у здоровых лиц (табл.2). На фоне терапии холетаром уровень TNF-α достоверно снизился - с 47,99±7,61 пг/мл до 25,93±2,90 пг/мл, p<0,01 (табл.2).

При гиполипидемической диете данный показатель практически не изменялся (табл.2).

При лечении холетаром у пациентов с ИБС отмечалось достоверное снижение уровня sICAM-1 (с 6,77±0,30 до 5,47±0,20 нг/мл, p<0,001). На фоне гиполипидемической диеты наблюдалась тенденция к снижению sICAM-1, однако изменение величины этого показателя не было достоверным (p>0,05).

В многочисленных работах показано, что гиполипидемические препараты способствуют стабилизации атерогенеза [1]. Поскольку пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, являются лицами высокого риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, то не вызывает сомнения, что липокорригирующая терапия и гиполипидемическая

диета являются необходимым элементом профилактического лечения данной патологии. В связи с этим в настоящей работе был проведен сравнительный анализ влияния холетара и гиполипидемической диеты на показатели липидного обмена и функциональное состояние эндотелия, так как известно, что процесс взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками является важным звеном в патогенезе атеросклероза, а такие показатели, как уровни TNF-α, растворимых форм ICAM-1 в сыворотке крови являются важными маркерами воспаления.

Холетар относят к препаратам группы статинов, которые являются ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, механизм действия которых связывают, главным образом, с нарушением синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты [7, 13]. Показано также, что холетар увеличивает активность рецепторов к ЛПНП у циркулирующих моноцитов, что также способствует снижению уровня липидов в крови [10]. Кроме того, имеются данные о том, гиполипидемические препараты не только влияют на активность пероксидации липидов, но также являются потенциальными скавинджерами свободных радикалов, таким образом уменьшая образование модифицированных форм липидов [2, 10]. Показано также, что помимо гиполипидемического эффекта, холетар оказывает непосредственно благотворное влияние на сосудистую стенку у больных атеросклерозом. В частности, эти свойства холетара проявляются в подавлении пролиферации клеток интимы при повреждении эндотелия [7, 13]. Холетар также оказывает Са⁺²-блокирующее действие на эндотелиоциты и повышает в них актив-

ность фермента NO-синтазы. Данный эффект имеет важное значение, поскольку известно, что гиперхолестеринемия нарушает эндотелий - зависимую вазодилатацию сосудов [14]. Показано также, что терапия холетаром улучшает реологические свойства крови [10, 13]. Таким образом, имеющиеся данные литературы свидетельствуют как о непосредственном положительном влиянии холетара на функциональное состояние эндотелия, так и о его роли в стабилизации липидного спектра крови. Подтверждением этого являются и полученные результаты, которые показывают, что под влиянием холетара происходит достоверное снижение атерогенных липидов в крови, а также уменьшение уровней TNF- α и sICAM-1. На фоне гиполипидемической диеты у обследуемых пациентов отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей.

Как провоспалительный цитокин с широким спектром действия, TNF- α оказывает влияние на многие патогенетические звенья атеросклероза: усиливает адгезию к эндотелию лейкоцитов, обеспечивает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов в очаг воспаления, увеличивает прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, стимулирует образование коллагена, индуцирует синтез других цитокинов [4, 5]. Показано, что TNF- α , окисленные формы липопротеидов и непосредственно активные формы кислорода могут способствовать повышению экспрессии ICAM-1, наблюдающейся в атеросклеротических бляшках [12]. Данный механизм опосредован активацией ядерного транскрипционного фактора-каппа В, который контролирует синтез адгезионных молекул [2, 9, 12].

Молекулы адгезии в растворимой форме (sICAM) служат маркером воспаления и определяются в повышенных количествах в сыворотке крови при разных заболеваниях - при септическом шоке, диабете, нарушении функции почек, идиопатическом фиброзирующем альвеолите и ряде других [6]. Поскольку активация и повреждение эндотелия играют важную роль в развитии атеросклероза, мы измеряли уровни sICAM в сыворотке крови обследуемых больных и показали, что величина этого параметра может служить в качестве дополнительного критерия эффективности липокорректирующей терапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что липидокорректирующая терапия холетаром оказывает стабилизирующее влияние на дисфункциональные проявления эндотелия, что имеет важное значение в комплексном патогенетическом лечении ИБС.

Список литературы

1. Грацианский Н. А., Мареев В. Ю., Юренев А. П., Арутюнов Г. П. Выживание и качество жизни боль-

ных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По материалам симпозиума компании "Мерк Шарп и Доун" // Русский медицинский журнал. - 2001. - №12. - С.513-520.

2. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения // Руководство для врачей. - СПб., 1999. - С. 321-328.

3. Липовецкий Б. М. Клиническая липидология. - СПб: Наука, 2000. - С. 50-52.

4. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. Изменение продукции некоторых противовоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС // Медицинская Иммунология. - 1999. - №5. - С.53-59.

5. Сысоев К.А., Калиничева Н.М. Продукция ИЛ-6 и TNF-альфа *in vivo* и *in vitro* у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Медицинская Иммунология. - 1999. - №3-4. - С.88.

6. Bevilacqua M.P., Nelson R.M., Mannori G., Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease // Ann Rev Med. - 1994. - Vol.45. - P.361-378.

7. Gellman J, Ezekowitz M.D., Sarembock I.J., Azrin M.A., Nochomowitz L.E., Lerner E. Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty: a study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbit // I Am Col Cardiol. - 1991. - Vol.17. - P.251-259.

8. Hackman A., Abe Y., Insull W. Jr., Pownall H., Smith L., Dunn K., Gotto A.M.Jr. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia // Circulation. - 1996. - Vol.93. - P.1334-1338.

9. Mazzone A., Ricevuti G. Leukocyte CD11/CD18 integrins: biological and clinical relevance // Haematologia. - 1995. - Vol.80. - P.161-175.

10. Raveh D., Israeli A., Arnon R., Eisenberg S. Effects of lovastatin therapy on LDL receptor activity in circulating monocytes and on structure and composition of plasma lipoproteins // Atherosclerosis. - 1990. - Vol.82. - P.19-26.

11. Ricevuti G., Mazzone A., Pasotti D., de Servi S., Speccia G. Role of granulocytes in endothelial injury in coronary heart disease in humans // Atherosclerosis. - 1991. - Vol.91. - P.1-14.

12. Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B., Stampfer M.J., Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently health men // Lancet. - 1998. - Vol.351. - P.88-92.

13. Sahni R., Maniet A.R., Voci G., Banka V.S. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty // Am Heart J. - 1991. - Vol.121. - P.1600-1608.

14. Vogel R.A. Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins // Clin Cardiology. - 1999. - Vol.22. - P.1134-1139.

поступила в редакцию 20.09.2002

принята к печати 20.11.2002