

УДК:616.13-004.6

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

**Вахабов Б. М., Махмудов А.А., Рахманов А.А., Дусмуратова Д.А.**

**Таджибаева М.И.**

**Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан**

**ESPECIALITY OF CHANGES IN THE SYMPATHOADRENAL SYSTEMS AND IMMUNE STATUS AT FAMILIAL HYPERCHOLESTERINEMIA**

**Vakhabov B.M., Mahmudov A.A., Rahmanov A.A., Dusmuratova D.A.,**

**Tadjibaeva M.I.**

**Andijan state medical institute, Uzbekistan**

**ОИЛАВИЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯЛАРДА СИМПАТО-АДРЕНАЛ ТИЗИМ ВА ИММУН СТАТУСНИ ЎЗГАРИШЛАРИНИ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ**

**Вахабов Б. М., Махмудов А.А., Рахманов А.А., Дусмуратова Д.А.**

**Таджибаева М.И.**

**Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон**

**РЕЗЮМЕ**

Полученные данные у 120 пациентов с семейной гиперхолестеринемией свидетельствуют о взаимосвязанных изменениях симпатико-адреналовой системы и иммунного статуса. Повышенный симпатический тонус, ведёт к целому ряду метаболических, трофических и гемодинамических изменений, что сопровождается ускорением развития ИБС при семейной гиперхолестеринемии, в свою очередь характер изменений в системе провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а), а также наличие общей воспалительной реакции могут служить критерием прогноза ишемической болезни сердца у данной категории больных.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, катехоламины, моноаминоксидаза, интерлейкины

**SUMMARY:**

The data obtained in 120 patients with family hypercholesterinemia attest to the interrelated changes of symphatho-adrenal systems and immune status. Increased sympathetic tone leads to variability of metabolic and hemodynamic trophic changes, that accompanied acceleration of development CHD in patients with family hypercholesterinemia, in turn character of changes proinflammatory cytokines systems (IL-1, IL-6, TFN-a), also existing common inflammatory reaction can be criteries of CHD prognosis at this patients.

**Key words:** familial hypercholesterinemia, ishemik heart desease, catecholamines, monoaminoxidase, interleucines.

**ХУЛОСА:**

Оилавий гиперхолестеринемия билан хасталанган 120 нафар беморларда САТни функционал фаоллиги ва имунн статусни ўзгаришида ўзаробўглик борлиги аниқланган. Фаоллашган симпато-адренал тизим, бир қатор метаболик, трофик, ҳамда гемодинамик ўзгаришларга олиб келади, бу эса оилавий гиперхолестеринемияда юрак ишемик касаллиги ривожланишини тезлаштиради, ўз навбатда ялиғланиш тизимидаги цитокинлар (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а) ўзгариши характери ва умумий ялиғланиш реакциялари мавжудлиги ушбу категориядаги беморларда юрак ишемик касаллигини башорат мезони бўлиб хизмат қилиши мумкин.

**Калитли сўзлар:** Оилавий гиперхолестеринемия, юрак ишемик касаллиги, катехоламинлар, моноаминоксидаза, интерлейкинлар, с-реактив оксил.

**Актуальность:** Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), характеризуется выраженным повышением уровня холестерина (ХС) в плазме крови и развитием ИБС у гетерозиготных пациентов на 15-20 лет раньше, чем в среднем популяции (1,2,9). Однако некоторые семейные исследования показали, что развитие ИБС у пациентов с СГХС определяется не только уровнем липидов в крови, но и наличием ИБС у родственников, т.е. зависит от генетических факторов не связанных с обменом липидов (4,5). Исследования последних лет свидетельствуют о том, что для понимания патогенеза ИБС необходимо дальнейшее изучение систем регуляции кровообращения, в частности симпато-адреналовой системы (САС) (7)

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли латентного воспалительного процесса в патологии сосудов и развитии на его основе атеросклероза (1). Считается, что воспаление внутренних органов, потенцируют нарушения системы провоспалительных цитокинов, липидного обмена, приводят к развитию атеросклероза (7,8,9).

**Цель исследования:** Изучение нарушения метаболизма катехоламинов и иммунного статуса при семейной гиперхолестеринемии

**Материалы и методы исследования:**

Обследовано 120 пациентов с СГХС: 120 мужчин в возрасте от 40 до 60 года (средний возраст  $46,4 \pm 4,2$ ) года и 20 практически здоровых лиц: 20 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст  $47,4 \pm 4,7$  года).

Исследовательская работа была проведена на базе 5-го терапевтического отделения, отделения функциональной диагностики клиники АГМИ, ЦНИЛ АГМИ.

Выявление фенотипов дислипидемии основывались на критериях MEDPED (WHO, 1998; WHO/HGN/FN/CONS, 1998) и российских рекомендаций по диагностике дислипидемий. В исследование не включались пациенты с возможными причинами вторичных дислипидемий: приём лекарственных препаратов, механическая желтуха, нефротический синдром, сахарный диабет, болезни щитовидной железы.

В зависимости от проявлений клинических признаков ИБС все обследуемые были рандомизированы на 3 группы: I - контрольная, здоровые; II – СГХС без признаков ИБС; III - СГХС с признаками ИБС Стабильная стенокардия напряжения ФС II-III. Из 120 человек с СГХС, включённых в обследование, у 46 (38,3%) клинические проявления ИБС не отмечались, у 74 (61,7%) отмечаются клинические проявления ИБС.

Определение концентрации общего ХС, ХС ЛПВП, триглицеридов проводили современным биохимическим экспресс - анализатором «Reflotron Plus» (Roche, Германия). Содержание ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле W. Friedwald:  $\text{ХС ЛПНП, ммоль/л} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ . Дополнительно определяли индекс атерогенности по формуле, предложенной А.Климовым:  $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ , соотношение  $\text{ХС ЛПНП} / \text{ХС ЛПВП}$ .

Исследовалась суточная экскреция с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА) флюориметрическим методом в модификации Э.Ш. Матлиной. Определение МАО в сыворотке крови проводили по методу А.И. Балаклеевского (1976).

Для определения уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 использовали наборы ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 (набор реактивов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург).

Рассчитывали и анализировали средние величины (M), стандартные ошибки средних величин (m), достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

### **Результаты и обсуждение:**

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра крови некоторые клинические показатели исследуемых групп приведены в таблице 1. В группе контроля уровень ОХС колебался в пределах 2,7-5,0 ммоль/л. В остальных группах уровень ОХС был в пределах от 6,2 до 12,8 ммоль/л. У 48 (40,0%) исследуемых уровень ОХС–6,2 - 7,2 ммоль/л, 44- (37,7%) уровень 7,2 – 8,4 ммоль/л, 28 - (23,3%) – 8,4 - 12,8 ммоль/л.

**Некоторые клинические и биохимические показатели крови  
обследованных пациентов с СГХС и у здоровых**

Показатели	контроль (n=20)	СГХС без ИБС (n=46)	СГХС с ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФС II-III (n=74)
Давность заболевания ИБС, года	-	-	6,8±1,4
Сухожильные ксантомы, абс /%	-	28 (60,1)	52(70,3)
ОХС, ммоль/л	4,5±0,3	7,4±1,2*	8,13±1,3 <sup>^</sup>
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1	1,6±0,1*	1,8±0,1 <sup>^</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,3	6,3±0,4*	6,9±0,4 <sup>^</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,0±0,1*	1,1±0,1 <sup>^</sup>
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,02	0,34±0,02*	0,36±0,02 <sup>^</sup>
ИА, ед	3.1±0,1	6.4±0,2*	6.7±0,2 <sup>^</sup>
ИЛ-1, пг/мл	44,1±6,1	97,6±12,1*	123,8±12,9 <sup>^</sup>
ИЛ-6, пг/мл	12,2±1,0	101,8±9,5*	116,4±13,6 <sup>^</sup>
ФНО-а, пг/мл	65±4,1	126,4±11,0*	184,2±15,0 <sup>^</sup>

**Примечание:** ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ИА - индекс атерогенности. \*- различия по отношению к контрольной группе достоверны (P<0,001). <sup>^</sup>-различия по отношению к контрольной группе достоверны (P<0,001).

В контрольной группе, показатели фракции липидов были в пределах нормы. При изучении фракций липидов между показателями больных других групп достоверные различия не выявлены.

При изучении суточной экскреции КА, ДОФА наблюдаются следующие изменения (табл. 2). Во II-й группе отмечается статистически достоверное (p<0,05) повышение суточной экскреции адреналина (А) свободного на 24,4%, конъюгированного на 28,9 % и суммарного на 26,5% по отношению к контрольной группе. Экскреция свободного норадреналина (НА) увеличена на 12,1%, конъюгированного - на 16,8% и суммарного - на 14,4% по отношению к группе контроля (p<0,05). Дофамин (ДА) свободный, конъюгированный, суммарный повышен на 8,5%; 10,%; 9,3% соответственно по отношению к контролю (p<0,05). ДОФА на 4,5% увеличена по отношению к контрольной группе (p<0,05). В III-й группе отмечается понижение суточной экскреции катехоламинов, в частности; А свободного на 31,1%, конъюгированного на 23,7%, суммарного на 27,7% по отношению к контрольной группе (p<0,001). НА

свободный, конъюгированный, суммарный уменьшен на 31,3%, 25,3%, 29,3% соответственно по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ ). Происходит уменьшение экскреции ДА: свободного - на 51,1%, конъюгированного - 46,6%, суммарного - на 48,8% по отношению к контролю ( $p < 0,001$ ). ДОФА снижена на 22,0% по отношению к I –й группе ( $p < 0,001$ ).

При исследовании активности МАО при СГХС выявили достоверное снижение активности фермента во всех обследуемых группах по отношению к контрольной группе (табл. 2). В группе контроля активность МАО составила  $0,07 \pm 0,001$  ед/экс. Во II -й группе активность МАО составила  $0,05 \pm 0,003$  ед/экс., что на 28,6% ниже контроля ( $p < 0,001$ ). В III-й группе отмечается значительное понижение активности фермента на 42,9% по отношению к группе контроля и составила  $0,04 \pm 0,004$  ед/экс. ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2.

**Суточная экскреция катехоламинов и показатели активности моноаминоксидаз у здоровых и пациентов с СГХС**

№	Группы	Катехоламины				МАО, ед/экс.
		А, мкг/сут.	НА, мкг/сут.	ДА, мкг/сут.	ДОФА, мкг/сут.	
1	I - контр. (n=20)	св. $4,5 \pm 0,1$ кон. $3,8 \pm 0,1$ сум. $8,3 \pm 0,2$	св. $9,9 \pm 0,1$ кон. $8,7 \pm 0,1$ сум. $18,8 \pm 0,2$	св. $140,4 \pm 5,2$ кон. $152,8 \pm 5,5$ сум. $293,2 \pm 9,4$	$46,4 \pm 0,6$	$0,07 \pm 0,001$
2	II (n=46)	св. $5,6 \pm 0,1$ кон. $4,9 \pm 0,1$ сум. $10,5 \pm 0,2$	св. $11,1 \pm 0,1$ кон. $10,4 \pm 0,1$ сум. $21,5 \pm 0,4$	св. $152,4 \pm 6,3$ кон. $167,0 \pm 5,2$ сум. $319,4 \pm 10,0$	$48,5 \pm 0,8$	$0,05 \pm 0,003$
3	III (n=74)	св. $3,1 \pm 0,1$ кон. $2,9 \pm 0,1$ сум. $6,0 \pm 0,2$	св. $6,8 \pm 0,1$ кон. $6,5 \pm 0,1$ сум. $13,3 \pm 0,2$	св. $68,6 \pm 3,4$ кон. $81,1 \pm 4,2$ сум. $149,7 \pm 7,4$	$36,2 \pm 0,6$	$0,04 \pm 0,004$
	P <sub>1-2</sub>	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,001
	P <sub>1-3</sub>	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	P <sub>2-3</sub>	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,05

Результаты проведённых исследований показали, что при СГХС происходит умеренная активация САС, связанная с повышением экскреции катехоламинов: А, НА, ДОФА в 1,27; 1,14; 1,05 раза соответственно ( $p < 0,001$ ), ДА в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым. Эти данные совпадают с данными Л.М. Доборджигинидзе, Н.А. Грацианского и соавт., А.И. Нестеровой (2012 г). В свою очередь при СГХС у пациентов с хроническими формами ИБС происходит равнозначное уменьшение суточной экскреции катехоламинов: А, НА, ДА в 1,38; 1,41; 1,96 раза соответственно ( $p < 0,001$ ), ДОФА в 1,28 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю. У пациентов СГХС с наличием хронических форм ИБС угнетение активности САС проявляется понижением гормонального и медиаторного звена, также происходит понижение резервных возможностей за счёт уменьшения выделения ДОФА ( $p < 0,05$ ) и дофамина ( $p < 0,001$ ). Известно, что понижение уровня катехоламинов при сердечно-сосудистых заболеваниях может явиться предиктором развития аритмий, асистолий, угрозы внезапной смерти в стрессовых ситуациях.

Интересные результаты были получены при исследовании иммунного статуса. Результаты исследования показали, что во II-й и III-й группе больных с СГХС иммунная система реагировала по различному, так в II-й группе ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а происходит достоверное повышение показателей, более выраженные изменения отмечаются в III-й группе, данные приведены в таблице 1.

Таким образом, полученные данные выявили, что развитию и прогрессированию ИБС при СГХС сопутствуют нарушения функционирования САС. Повышенный симпатический тонус ведёт к целому ряду метаболических, трофических и гемодинамических изменений, что сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф при СГХС.

Определение показателей липидного обмена, изучение состояния САС, активности MAO, уровня провоспалительных цитокинов, в

частности ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-а может дать дополнительную информацию для ранней диагностики ИБС и атеросклероза у родственников с СГХС, оценки тяжести течения ИБС и атеросклероза при СГХС.

#### **Выводы:**

1. Комплексное исследование лиц с СГХС без клинических проявлений ИБС показало повышение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 26,5%, 14,4%, 9,3%, 4,5% соответственно по отношению к здоровым, что говорит об активации гормонального звена САС
2. Комплексное исследование пациентов СГХС с хроническими формами ИБС выявило снижение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 27,7%, 29,3%, 48,8%, 22,0% соответственно по отношению к контрольной группе, говорящий о понижении активности гормонального, медиаторного звена и резервных возможностей САС.
3. У исследуемых с СГХС, отмечается значительное снижение активности МАО по отношению к здоровым, что свидетельствует об качественном изменении каталитических свойств фермента.
4. Концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а, у пациентов с семейной гиперхолестеринемией могут использоваться в качестве критерия прогноза заболевания.

#### **Использованная литература:**

1. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. Российский медицинский журнал 2014; 7: 14-18.
2. Goldstein J., Hobbs H., Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Fds. C.Seriver, A. Beaudet, W.Sly, D.Valle. New York: McGraw –Hill 2001; 2863-2913

3. Marks D., Thorogood M., Andrew H. et al. A review on the diagnosis natural history and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168:1-14
4. Мешков А.Н., Стамбольский А.В., Никитина Л.Н. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов семейной гиперхолестеринемией. *Кардиология* 2013; 7: 10-15.
5. Smilde T.J., van Wissen S., Wollersheim H. et al. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterinemia. *Neth J Med* 2001; 59: 184-195.
6. van der Harst P., Voors A.A., van Gilst W.H., Bohm M., van Veldhuisen D.J. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review. *PLoS Med*,2006,3(8):e333.1403–13.
7. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W., Davos C., Bolger A., Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 43:1933–40.
8. Iribarren C. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998; 121:335–47.
9. World Health Organization. World Health Organization Human Genetics Programme Division of Noncommunicable Disease familial hypercholesterolaemia. Geneva: WHO 1998/WHO/HGN/FH/CONS/98.7.6-1