

## **К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ НАРУШЕНИЙ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

Вахабов Бахрамжон Муминжанович, Турсунов Махмуд Махаммаджанович  
Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Показаны особенности нарушений симпатико-адреналовой системы и цитокинового статуса у больных ишемической болезнью сердца при семейной гиперхолестеринемии. Обследовано 144 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, со средним возрастом  $43,8 \pm 7,2$  года и 15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, со средним возрастом  $41,4 \pm 3,5$  года. Проведены клинические, инструментальные и специальные методы исследования. Выявлено, что при семейной гиперхолестеринемии отмечаются выраженные изменения симпатикоадреналовой системы и цитокинового статуса, которые более выраженной степени наблюдаются у больных СГХС с клиническими признаками ИБС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, симпатико-адреналовая система, катехоламины, цитокины.

### **FEATURES OF DISORDERS OF THE SYMPATHETIC-ADRENAL SYSTEM AND IMMUNE STATUS IN THE FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

Vakhabov Bahrom Muminjanovich, Tursunov Maxmud Maxammadjanovich

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan

Presented the violations of the sympathetic adrenal system and cytokine status in patients with coronary heart disease in the family hypercholesterolemia. 144 men and women at the age of 18 to 65 years, with an average age  $43,8 \pm 7,2$  years and 15 practically healthy persons aged 20 to 50 years, with an average age  $41,4 \pm 3,5$  of the. Clinical, instrumental and special research methods were carried out. It was revealed that in the art of hypercholesterinemia, the pronounced changes of sympathetic adrenal system and cytokine status, which are more pronounced extent in patients with family hypercholesterolemia with clinical signs of CHD.

**Keywords:** Family hypercholesterolemia, coronary heart disease, sympathetic adrenal system, catecholamines, cytokines.

В последние годы произошла переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза и ишемической болезни сердца. Установлено, что воспаление – важнейший признак развития атеросклероза, которое может определять его прогрессирование и приводить к сосудистой дисфункции и разрыву бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений (Алекперов Э.З. и соавт., 2014; Centurion O.A., 2016). Установлено, что влияние гиперпродукции провоспалительных цитокинов на прогрессирование ИБС реализуется путем прямого повреждающего действия, оказываемого прежде всего фактором некроза опухоли-а (ФНО-а), интерлейкинами (ИЛ) -1, -6 на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, модулирования активности нейрогуморальных систем (в частности САС и РААС), продукции оксида азота (NO) и других факторов метаболизма. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что для понимания патогенеза ИБС необходимо дальнейшее изучение систем регуляции кровообращения, в частности симпатико-адреналовой системы (САС). Сведения, касающиеся влияния катехоламинов (КА) на развитие клеточного или гуморального иммунного ответа немногочисленны. По ним

можно предположить, что в результате развития ответной реакции на стресс подавляются процессы иммуно-воспалительных реакций.

**Цель исследования:** Изучение состояния САС и уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИБС при семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 144 человек с СГХС: 96 мужчин, 48 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст которых составил  $43,8 \pm 7,2$  года и 15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, со средним возрастом  $41,4 \pm 3,5$  года. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной СГХС, согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). В зависимости от проявлений клинических признаков ИБС обследуемые были рандомизированы на 3 группы: I - контрольная, здоровые, n=15; II – СГХС без признаков ИБС, n=56 (38,9%); III - СГХС с признаками ИБС, n=98 (61,1%). Определение общего ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводили биохимическими экспресс – анализаторами «Reflotron Plus» («Roche», Германия). Содержание ЛПНП, ЛПОНП рассчитывали по формуле А.Н.Климова. Исследовалась суточная экскреция с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА) флюориметрическим методом.

Определение продуктов ПОЛ в сыворотке крови производили по методу Б.В.Гаврилова. Определение МАО в сыворотке крови проводили по методу А.И. Балаклеевского. Цитокиновый статус определяли по уровню интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Неспецифическое воспаление определяли по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммунотурбидиметрическим методом наборами фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра крови исследуемых групп приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Некоторые клинические и биохимические показатели липидов и продуктов ПОЛ в сыворотке крови обследованных с СГХС и у здоровых, ( $P<0,001$ ).**

Показатели	Здоровые (n=15)	СГХС без ИБС (n=56)	СГХС с ИБС (n=98)
Сухожильные ксантомы, абс (%)	-	44 (78,6)	89 (91)
ОХС, ммоль/л	$4,5 \pm 0,3$	$7,5 \pm 1,2^*$	$8,23 \pm 1,3^\wedge$
ТГ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,8 \pm 0,1^\wedge$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,4^\wedge$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1^*$	$1,1 \pm 0,1^\wedge$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,28 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,02^\wedge$
ИА, ед	$3,1 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,2^*$	$6,7 \pm 0,2^\wedge$
МДА, нмоль/л	$3,6 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,8^*$	$7,8 \pm 0,7^\wedge$

**Примечание:** ИА - индекс атерогенности; МДА – малоновый диальдегид; \*, ^ - различия по отношению к контрольной группе достоверны ( $P<0,001$ ).

При изучении суточной экскреции КА, ДОФА наблюдаются следующие изменения (табл. 2). Во II-й группе отмечается статистически достоверное ( $p<0,001$ ) 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 ( $p<0,001$ ). 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 ( $p<0,001$ ). 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. ( $p<0,001$ ).

Показатели ПОЛ во всех исследуемых группах достоверно отличались от таковых в контрольной группе. В контрольной группе, уровень малонового диальдегида (МДА)-вторичного продукта ПОЛ, колебался в пределах 2,1 – 4,4 нмоль/мл, в среднем  $3,6 \pm 0,5$  нмоль/мл. Во II-й группе отмечается статистически достоверное повышение уровня МДА на 72,2% по отношению к контрольной группе ( $p<0,001$ ). В III-й группе отмечается повышение уровня МДА на 116,6 % по отношению показателям контроля ( $p<0,001$ ) (табл. 1).

Таблица 2.  
Суточная экскреция КА и активность МАО у практически здоровых и пациентов с СГХС,  $P<0,001$

группа	А, мкг/сут	НА, мкг/сут	ДА, мкг/сут	ДОФА, мкг/сут	МАО, ед/экс
I- Контрольная				$46,4 \pm 0,6$	$0,07 \pm 0,001$
свободный	$4,5 \pm 0,1$	$9,9 \pm 0,1$	$140,4 \pm 5,2$		
конъюгированный	$3,8 \pm 0,1$	$8,7 \pm 0,1$	$152,8 \pm 5,5$		
суммарный	$8,3 \pm 0,2$	$18,8 \pm 0,2$	$292,2 \pm 9,4$		
II- СГХС без ИБС				$48,5 \pm 0,8$	$0,05 \pm 0,003$
свободный	$5,6 \pm 0,1$	$11,1 \pm 0,1$	$152,4 \pm 6,3$		
конъюгированный	$4,9 \pm 0,1$	$10,4 \pm 0,1$	$167,0 \pm 5,2$		
суммарный	$10,5 \pm 0,2$	$21,5 \pm 0,4$	$319,4 \pm 10,0$		
III- СГХС с ИБС				$36,2 \pm 0,6$	$0,038 \pm 0,003$
свободный	$3,1 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,1$	$68,6 \pm 3,2$		

конъюгированный	2,9±0,1	6,5±0,1	81,1±4,1		
суммарный	6,0±0,2	13,3±0,2	149,7±7,4		

В нашем исследовании у больных ОКС оценивались показатели неспецифического воспаления – цитокины: ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ.

Таблица 3.

**Показатели цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных СГХС без ИБС**

Показатели	Группы больных		
	СГХС без ИБС (n=56)	Контроль (n=15)	P
IL-6 (пг/мл)	15,3±2,1	8,5±0,9	<0,001
IL-10 (пг/мл)	8,4±0,4	8,2±0,7	>0,05

Таблица

4.

**Показатели цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных СГХС с ИБС**

Показатели	Группы больных		
	СГХС с ИБС (n=98)	Контроль (n=15)	P
IL-6 (пг/мл)	24,5±0,9	8,5±0,9	<0,001
IL-10 (пг/мл)	8,1±0,7	8,2±0,7	>0,05

Было проведено изучение ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ у больных СГХС без и с ИБС. Сравнительная оценка показателей ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ в сыворотке крови у здоровых и пациентов СГХС без клинических признаков ИБС показала, что у больных с СГХС уровни ФНО- $\alpha$  и СРБ составили 13,4±2,2 и 2,7±0,1 что соответственно в 1,76 раза ( $p<0,001$ ) и 2,5 раз ( $p<0,001$ ) больше показателей контроля (табл. 5). Такие тенденции в более выраженной степени отмечаются в группе больных СГХС с клиническими признаками ИБС (табл. 5). Так, уровень ФНО- $\alpha$  у больных составил в среднем 18,5±1,8, что в 2,4 раза выше ( $p<0,001$ ) показателей контроля, а среднее значение вч-СРБ составило 3,8±0,1 мг/мл, что в 3,45 раза выше ( $p<0,001$ ) показателей контроля.

Таблица

5.

**Показатели ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ в сыворотке крови у пациентов с СГХС**

Показатели	Группы обследованных лиц			
	СГХС без ИБС (n=56)	СГХС с ИБС (n=98)	Контроль (n=15)	P

ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	13,4±2,2	18,5±1,8	7,6±0,7	<0,001
вч-СРБ (мг/мл)	2,7±0,1	3,8±0,1	1,1±0,1	<0,001

Таким образом, проблема функционального состояния САС у больных ИБС, её взаимосвязь с особенностями течения заболевания, формированием осложнений является предметом обсуждений. Одно из центральных мест в сложном взаимодействии различных систем регуляции принадлежит САС, что связано с широчайшим спектром её эффектов (6). Активация САС, путём прямых трофических эффектов, сопровождается целым рядом структурных изменений, прежде всего в сосудистой стенке и миокарде. Структурные изменения в сосудах принимают непосредственное участие в формировании ишемии миокарда, инсульта и поражение других органов мишней (11).

Повышение активности САС при семейной гиперхолестеринемии может расцениваться как компенсаторное, обеспечивающее мобилизацию защитных сил организма, повышение энергоснабжения миокарда. Дальнейший рост напряжения активности САС направлен на мобилизацию внутренних резервов организма. Однако на одной из стадий этого процесса начинает проявляться катаболическая направленность эффектов САС, а дальнейшее повышение активности которой, становится одной из основных элементов формирования ИБС и её осложнений.

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 (2000 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 (10).

В настоящее время достоверно известно, что активация перекисных свободнорадикальных процессов лежит в основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов. Процессы ПОЛ обуславливают накопление окисленных ЛПНП, что приводит к нарушению микроциркуляции (10). С этой точки зрения особенно интересным стало изучение процессов ПОЛ при СГХС, так как основным биохимическим показателем крови является повышение ЛПНП. Установлено, что при ИБС и атеросклерозе имеет место усиление ПОЛ. Интенсивность ПОЛ отражает степень метаболических расстройств в организме (8). Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении процессов ПОЛ при СГХС без ИБС в 1,72 раза ( $p<0,001$ ), а наиболее выраженная интенсификация процессов ПОЛ отмечается при хронических формах ИБС, превышающая показатели контроля в 2,16 раза ( $p<0,001$ ).

Как известно, в условиях перекисного окисления липидов ключевой фермент окисления биогенных аминов - МАО, может претерпевать существенную трансформацию каталитических свойств, вследствие которого понижается его активность кmonoаминам (7). Нами была изучена активность МАО у здоровых и пациентов СГХС с ИБС и без клинических проявлений ИБС, в ходе наблюдения выявлено, что функциональная активность МАО претерпевает значительные изменения в зависимости от степени проявления сердечно-сосудистой патологии. Так у пациентов СГХС без клинических форм ИБС отмечается понижение активности МАО в 1,4 раза ( $p<0,001$ ). А у пациентов

СГХС с ХИБС отмечается наименьшая активность фермента, которая в 1,75 раз (р<0,001) ниже показателей группы контроля, что подтверждает качественное нарушение её катализитических свойств.

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных семейной гиперхолестеринемией чётко прослеживается высокодостоверная, сильная позитивного характера связь А и НА с уровнем цитокина IL-6 ( $r=0,97$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ) и цитокина IL-10 ( $r=0,93$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ). Следовательно, цитокины безусловно являются ведущими факторами нарушения активности САС, в том числе и при СГХС..

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. Результаты нами проведенных исследований, в какой-то степени, могут показать важную роль нарушений активности САС и процессов ПОЛ в развитии ИБС и её осложнений при СГХС.

В целом можно полагать, что среди важных факторов различие в ухудшении динамики нейрогуморальных показателей интерлейкинового статуса, липидных параметров и развитием ишемической болезни при СГХС было связано с показателями характеризующих неспецифическое воспаление и, прежде всего ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ. Такую версию обосновывают результаты нашего исследования.

Определение показателей липидного обмена, изучение состояния САС, активности МАО, процессов ПОЛ и особенностей изменений цитокинового статуса 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, в связи с чем необходима её ранняя коррекция для профилактики развития ИБС.
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 катализитических свойств фермента.
4. У больных семейной гиперхолестеринемией чётко прослеживается высокодостоверная, сильная позитивного характера связь А и НА с уровнем цитокина IL-6 ( $r=0,97$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ) и цитокина IL-10 ( $r=0,93$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ).
5. Сравнительная оценка показателей ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ в сыворотке крови у здоровых и пациентов СГХС без клинических признаков ИБС показала, что у больных с СГХС уровни ФНО- $\alpha$  и СРБ составили  $13,4\pm2,2$  и  $2,7\pm0,1$  что соответственно в 1,76 раза ( $p<0,001$ ) и 2,5 раз ( $p<0,001$ ) больше показателей контроля, более выраженные изменения отмечаются в группе больных СГХС с клиническими признаками ИБС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ежов М.В., и др. Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И.

- Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Евразийский кардиологический журнал. 2017. № 2. С. 7–12.
2. Ежов М. В., Близнюк С. А. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) Евразийский кардиологический журнал. 2019; № 24-5, С. 7–13.
3. Мешков А.Н., Стамбольский А.В., Никитина Л.Н. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2005; 7: 10-15.
4. Kees Hovingh G., Davidson M.H., Kastelein J.P, O'Konor A.M. Diagnosis and treatment of Familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2013. № 34. P. 962–971. DOI: 10.1093/eurheartj/eht015.
5. Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015. No.17(2). P. 482. DOI: 10.1007/s11883-014-0482-5.
6. Michael D.S., Sergio F. Taking a look under the hood. Journal of Clinical Lipidology. 2018. № 5. P. 3–6. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.020
7. Schwartz J., Padmanabhan A. Aqui N., Balogun R.A., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J. Clin Apher. 2016 Jun; 31(3): 149–62. DOI: 10.1002/jca.21470.
8. Kees Hovingh G., Davidson M.H., Kastelein J.P, O'Konor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2013. № 34. P. 962–971. DOI:10.1093/eurheartj/eht015.
9. Ланкин В.З., Виххерт А.М., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with