

## МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, СОЧЕТАННЫМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Белая И. Е.

**Цель.** Исследовать липидный спектр плазмы крови, показатели системного воспаления и функции эндотелия у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q в сочетании со стеатозом печени (СП) или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

**Материал и методы.** Обследовано 48 больных с острым ИМ левого желудочка (1-я группа), средний возраст — 66,33±1,66 лет; 53 — с острым ИМ, сочетанным со СП (2-я группа), средний возраст — 63,74±1,87 года и 7 — с острым ИМ, сочетанным с НАСГ (3-я группа), средний возраст — 58,86±4,47 лет. Во всех группах преобладали лица мужского пола. Определяли уровни печеночных трансаминаз, билирубина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, коэффициент атерогенности, холестеринакцепторные свойства ЛПВП, содержание в сыворотке крови нитрит- и нитрат-анионов, hs С-реактивный белок.

**Результаты.** Нарушение липидного обмена у больных обеих групп проявляется повышением в плазме крови содержания общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП ( $p<0,001$ ) и ЛПОНП ( $p<0,01$ ), коэффициента атерогенности ( $p<0,001$ ) и снижением ХС ЛПВП и его холестерин-акцепторных свойств ( $p<0,001$ ). У больных 2-й и 3-й группы выявлено увеличение нитритов ( $p<0,001$ ) и нитратов ( $p<0,001$ ) в сыворотке крови. Эндотелиальная дисфункция наиболее выражена при остром ИМ, сочетанном с НАСГ. У больных с сочетанной патологией отмечается повышение уровня С-реактивного белка ( $p<0,001$ ). Показатель активности системного воспаления выше у больных с острым ИМ, сочетанным с НАСГ.

**Заключение.** У больных с сочетанным течением ИМ и СП или НАСГ определяется увеличение атерогенных и снижение антиатерогенных липопротеинов, повышение содержания стабильных метаболитов NO в сыворотке крови при наиболее выраженной эндотелиальной дисфункции при ИМ, сочетанном с НАСГ, за счет асептической воспалительной реакции. Маркер напряженно-

сти воспалительного процесса выше у больных с острым ИМ, сочетанным с НАСГ, по сравнению с группой больных с ИМ, сочетанным со СП.

Российский кардиологический журнал 2014, 7 (111): 98–104

**Ключевые слова:** липидный спектр плазмы крови, оксид азота, С-реактивный белок, инфаркт миокарда, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит.

ГУ Луганский государственный медицинский университет, Луганск, Украина.

Белая И. Е. — доцент кафедры внутренней медицины с основами кардиоревматологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): belayainna@mail.ru

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГаХС — гипоальфахолестеринемия, ИМ — инфаркт миокарда, КА — холестеринный коэффициент атерогенности, ЛЖ — левый желудочек, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОХС — общий холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, СП — стеатоз печени, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, СРС — С-реактивный белок, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, iNOS — индуцибельная NO-синтаза, NO — оксид азота, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> — нитрит-анионы, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> — нитрат-анионы.

Рукопись получена 20.08.2013

Рецензия получена 05.09.2013

Принята к публикации 12.09.2013

## THE MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Belaya I. E.

**Aim.** To study plasma lipid profile, systemic inflammation and endothelial function in patients with acute period of MI with Q-wave and liver steatosis (LS) or non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

**Material and methods.** Totally 48 patients with acute MI of the left ventricle were studied (1st group), with average age 66,33±1,66; 53 — with acute MI and LS (2nd group) — average age 63,74±1,87, and 7 — with acute MI and NASH (3rd group) — average age 58,86±4,47. In all groups men dominated. We measured the levels of liver enzymes, bilirubin, total cholesterol, LDP cholesterol, VLDL cholesterol, triglycerides, atherogenicity coefficient, cholesterol-accepting properties of HDL, level of nitrite- and nitrate-anions in serum, hsC-reactive protein.

**Results.** The disordered lipid profile in patients of both groups shows the increased levels of total cholesterol, LDL ( $p<0,001$ ) and VLDL ( $p<0,01$ ), atherogenicity coefficient ( $p<0,001$ ) and lowering of HDL and their cholesterol-accepting properties ( $p<0,001$ ). In patients of 2nd and 3rd groups there is an increase of nitrites ( $p<0,001$ ) and nitrates ( $p<0,001$ ). Endothelial dysfunction was the worse in

acute MI with NASH. In patients with combined pathology there is increase of C-reactive protein ( $p<0,001$ ). The parameter of systemic inflammation is higher in patients with acute MI with NASH.

**Conclusion.** In patients with combined MI and LS or NASH there is an increase of atherogenicity and decrease of anti-atherogenicity in lipid profile, increase of stable NO metabolites with maximally prominent endothelial dysfunction in patients with NASH, due to aseptic inflammation. Marker of inflammation severity is higher in those with NASH comparing to LS.

Russ J Cardiol 2014, 7 (111): 98–104

**Key words:** lipid plasma profile, nitric oxide, C-reactive protein, myocardial infarction, liver steatosis, non-alcoholis hepatitis.

SI Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine.

Несмотря на достижения отечественной кардиологии, в Украине наблюдается прогрессивное увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем ежегодно регистрируется около 50 тысяч новых случаев инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Общеизвестно, что одной из основных причин развития ИМ является дестабилизация атеросклеротической бляшки. При этом фактором, способствующим ее разрыву, может быть дислипидемия. Многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями установлена связь гиперхолестеринемии с коронарным атеросклерозом, частотой клинических проявлений ишемической болезни сердца и ИМ. Однако часть коронарных событий происходит и при нормальных уровнях как общего холестерина (ОХС), так и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наиболее атерогенными являются не обогащенные ХС ЛПНП, а модифицированные, вследствие свободно-радикального окисления их наружного фосфолипидного слоя. Именно окисленные ЛПНП вызывают повреждение поверхностного слоя бляшки, выработку медиаторов воспаления и стимуляцию моноцитов [2]. Степень риска развития атеросклероза и ИБС определяется типом гиперлипидемии, наиболее атерогенные из которой — II и IV типы. При этом, в дополнение к данной классификации, гипоальфахолестеринемия (ГаХС) рассматривается как самостоятельный независимый фактор риска вышеуказанных патологий. Так, у лиц с нормальной концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) количество коронарных событий на 30% ниже, чем у лиц с пониженным их уровнем [3].

По современным представлениям, нарушения функции печени при дислипидемии проявляются в виде неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). В печени накапливаются триглицериды (ТГ), содержание которых при данной патологии может достигать 40% от массы печени, и формируется стеатоз (СП) — первый этап заболевания. Ведущая роль в прогрессировании доброкачественной жировой инфильтрации печени, развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза печени принадлежит феномену липотоксичности. Происходит активация липолиза с образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК). Не обладая собственной токсичностью, СЖК приводят к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов клеточных мембран митохондрий, других органелл и наружной клеточной мембраны в тканях-мишенях: скелетных мышцах, кардиомиоцитах и печени. Развивается второй этап заболевания, приводящий к воспалительно-деструктивным изменениям в печени в виде НАСГ. Непосредственным результатом увеличения титров СЖК также является накопление в организме необходимых для их транспорта липопротеинов очень низкой плот-

ности (ЛПОНП) и ЛПНП, одновременно служащих транспортными формами ХС и активно участвующих в атерогенезе. НЖБП приводит к развитию “липидного квартета” — варианту высокоатерогенной дислипидемии с высокими титрами ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и низким содержанием ЛПВП [4].

НЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени — один из наиболее важных факторов развития дислипидемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой — печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии. В ряде исследований подтверждена зависимость между толщиной интимы-медиа сонной артерии и степенью гистологических изменений в печени [5]. Кроме того, при НЖБП повышен риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Распространенность гиперлипидемии среди пациентов с НЖБП достигает 75%, что более чем в два раза выше, чем в общей популяции [6]. Поэтому сочетанное течение ИМ и НЖБП способствует усугублению патофизиологических процессов и развитию высокоатерогенной дислипидемии.

Наряду с нарушением липидного обмена, прогрессированию атеросклероза способствует и дисфункция эндотелия. Вместе с тем, одним из существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии при атеросклерозе, является нарушение в системе оксида азота (NO) и угнетение NO-синтазы под влиянием повышенного уровня ХС и ЛПНП. Эти патологические процессы идут параллельно и потенцируют друг друга. Развивающаяся при этом дисфункция эндотелия способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации гладкомышечных клеток, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах [7].

В физиологических условиях синтез NO осуществляется с участием как конститутивных NO-синтаз (NOS) — нейрональной и эндотелиальной (eNOS), являющихся  $Ca^{2+}$  кальмодулин-зависимыми, так и индуцибельной (iNOS). При этом в печени NO образуется под действием двух изоформ — eNOS и iNOS. Установлено, что iNOS может экспрессироваться в небольших количествах без воздействия каких-либо повреждающих факторов в сердце и кровеносных сосудах и, возможно, посредством этого механизма гепатоциты контролируют степень апоптоза. При этом в NOS-реакции возможно прямое образование стабильных метаболитов NO — нитрит-аниона  $NO_2^-$  и нитрат-аниона  $NO_3^-$ , способных вновь

восстанавливаться до NO на фоне гипоксии или ишемии при активации нитритредуктазных систем, механизм угнетения которых имеет свободно-радикальную природу. Кроме того, в норме некоторая часть NO взаимодействует с супероксид-анионом с образованием пероксинитрита, в низких микромолярных концентрациях проявляющего регуляторные и протекторные свойства в отношении функции ферментных систем и выживаемости клеток и способствующего выживаемости кардиомиоцитов при ишемии-реперфузии [8].

При гиперхолестеринемии, когда выработка эндотелиальными клетками и макрофагами супероксидного радикала повышена, создаются условия для непосредственного его взаимодействия с NO с образованием пероксинитрита. В этих условиях ЛПНП не только способствуют сдвигу в редокс-окислительных участках eNOS, но и нарушают физиологическое равновесие NO/O<sub>2</sub> в пользу последнего. Образовавшиеся при разложении пероксинитрита гидроксильные радикалы (OH<sup>•</sup>) провоцируют оксидативный стресс, происходит окисление ЛПНП, повреждаются мембраны и ДНК клеток. Острая гипоксия в сердце увеличивает активность всех трех изоформ NO-синтазы, при этом проявляется их провоспалительный эффект. При прогрессировании патологического процесса свободные перекисные радикалы и цитокины инактивируют eNOS и активируют iNOS. При этом снижение концентрации ЛПВП также способствует окислению липидов и уменьшению синтеза eNOS; iNOS продуцирует гораздо большее количество NO, чем конститутивная, и активность этого фермента сохраняется несколько дней с момента индукции, что способствует апоптозу. В результате гибели клеточных элементов и распада коллагена внеклеточного матрикса атеросклеротически измененного участка сосудистой стенки происходит спонтанный разрыв бляшки. Поступающие при этом в кровь окисленные липопротеины запускают каскад активации свертывающей системы крови, что, в конечном итоге, приводит к дальнейшему повышению сосудистой проницаемости, геморрагии и микротромбозу [7].

У больных с острым ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью, определялось повышение содержания стабильных метаболитов NO, что объясняли избыточной продукцией NO вследствие активации iNOS. В другом исследовании увеличение уровня нитритов и нитратов в острый период Q-позитивного ИМ сочеталось с активацией прооксидантных показателей [9].

При стеатогепатите в гепатоцитах синтезируются различные медиаторы воспаления, в том числе iNOS, в связи с чем увеличивается содержание метаболитов оксида азота, обусловленное повышением уровня ЛПНП. Характерной чертой воспаления является

накопление нейтральных липидов, главным образом ТГ, в цитозоле печеночных клеток. Дефицит в клетках жирных кислот моделирует высокий потенциал воспаления, гиперкоагуляции и различных осложнений. Однако гепатоциты устойчивы к NO-опосредованной гибели, и баланс защитных и цитотоксических эффектов NO зависит от редокс-состояния клетки. Образование пероксинитрита способствует ингибированию белков-ферментов дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, снижает синтез АТФ, что ведет к некрозу или апоптозу печеночных клеток. При хроническом гепатите уровень образующегося пероксинитрита коррелирует со степенью повреждения печени. Пероксинитрит при окислении быстро разрушается с образованием около 70% аниона нитрата [6].

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и воспаления проявляется как общими пусковыми стимулами, так и комплексом клеточно-гуморальных факторов, опосредующих их патогенез и являющихся маркерами этих состояний, факторами дальнейшего повреждения эндотелия и углубления его дисфункции. Среди них — С-реактивный белок (СРБ). Ряд авторов отмечают тесную связь показателей системного воспаления с синтезом высоких уровней NO. Чем выше hs СРБ, тем глубже дисфункция эндотелия [10].

При остром коронарном синдроме дестабилизацию (разрыв) атеромы и образование тромба также связывают с вялотекущими процессами воспаления в стенках сосудов. У больных с нестабильной стенокардией повышенный hsСРБ встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при стенокардии напряжения (у 20% больных). Более того, среди больных с нестабильной стенокардией, у которых развился острый ИМ, уровень hs СРБ был повышен практически у всех (98%) пациентов. У больных со стеатогепатитом концентрация СРБ в плазме крови, как показателя активности системного воспаления, была тоже увеличена [11].

Накопление СЖК в гепатоцитах может приводить к набуханию митохондрий, повышенной склонности к их разрушению и усилению мембранной проницаемости, что, в свою очередь, может стать причиной повышения активности аминотрансфераз. Кроме того, бессимптомное повышение уровня печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза и повышение общего билирубина в 2 раза может быть связано с “трансаминитом” (гипертрансаминаземия при отсутствии гепатотоксичности) на фоне приема статинов [12].

Цель работы — исследовать липидный спектр плазмы крови, показатели системного воспаления и функции эндотелия у больных в остром периоде ИМ с зубцом Q в сочетании со стеатозом печени или стеатогепатитом.

### Материал и методы

В условиях инфарктного отделения Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 обследовано 108 больных с острым ИМ. Из них у 48 больных диагностирован острый ИМ левого желудочка (ЛЖ) (1-я группа) в возрасте от 34 до 91 года (средний возраст —  $66,33 \pm 1,66$  лет), у 53 — острый ИМ, сочетанный со СП (2-я группа) в возрасте от 36 до 88 лет (средний возраст —  $63,74 \pm 1,87$  года) и 7 больных с острым ИМ, сочетанным с НАСГ (3-я группа) в возрасте от 43 до 73 лет (средний возраст —  $58,86 \pm 4,47$  лет). Во всех группах преобладали лица мужского пола: в 1-й группе — 30 больных (62,5%), во 2-й группе — 29 пациентов (54,7%) и в 3-й группе — 4 (57,1%). Больные ИМ госпитализированы в первые 24 часа от начала заболевания. Диагноз ИМ ЛЖ был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [13] по клиническим данным, результатам электрокардиограммы в динамике и результатам оценки биохимических маркеров некроза. В исследование не включены больные с повторным ИМ и ИМ без зубца Q, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, с более поздними сроками доставки в стационар, с органическими поражениями клапанов и острой левожелудочковой недостаточностью III–IV класса по Killip-Kimbal, сахарным диабетом, ожирением и циррозом печени. Диагноз СП диагностировали по ультразвуковым признакам жировой дистрофии печени и отрицательным серологическим маркерам вирусного гепатита В и С, отсутствию злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов. Диагноз НАСГ дополнительно устанавливался на основании устойчивой гипертрансаминаземии с преимущественным повышением АЛТ по соотношению АЛТ/АСТ более единицы.

При помощи унифицированных методов определяли уровни печеночных трансаминаз и билирубина. У всех больных с целью изучения состояния липидного обмена определяли уровни ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ. Холестериновый коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А. М. Климова:

$$КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП.$$

Фенотип дислипотеинемии устанавливали по классификации D. S. Fredrickson с дополнениями. Для характеристики влияния изменений в печени на липидный обмен дополнительно вычисляли коэффициенты:

$$K_1 = ХС ЛПВП / ОХС, K_2 = ОХС - ХС ЛПВП,$$

где  $K_1$  отражает холестеринацепторные свойства ЛПВП,  $K_2$  — концентрацию в сыворотке крови ХС-неЛПВП [14].

Наличие и активность системного воспаления определяли по уровню СРБ в плазме крови унифицированным ультразвуковым методом.

Из показателей эндотелиальной функции оценивали уровень метаболитов NO в сыворотке крови. Нитрит-анионы ( $NO_2^-$ ) и нитрат-анионы ( $NO_3^-$ ) определяли спектрофотометрическим методом [15]. Кровь брали натощак после низконитратного ужина.

С помощью ультразвуковой диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай) проводилось ультразвуковое исследование печени для оценки ее состояния с учетом повышения эхогенности и неоднородности паренхимы печени, нечеткости сосудистого рисунка и дистального затухания эхосигнала для определения стадии жировой дегенерации печени.

Оценку лабораторных показателей у больных осуществляли по сравнению с результатами обследования 15 практически здоровых мужчин и 5 женщин.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Для анализа результатов использованы: проверка нормальности распределения случайной величины с помощью критерия Шапиро-Уилка, параметрический t-критерий и непараметрический U критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий Стьюдента для определения возможных границ ошибок (в виде  $M \pm m$ , где M — среднее значение показателя, m — стандартная ошибка среднего показателя).

### Результаты и обсуждение

Наличие СП подтверждено ультразвуковым методом. В группе больных с ИМ, сочетанным со СП (2-я группа), у 29 пациентов (56,8%) диагностирован СП I стадии и у 22 человек (43,2%) — II стадии. У больных с сочетанным течением СП и НАСГ (3-я группа) у 4 человек определен СП I стадии, у 3 пациентов — II стадии.

У 27 больных (64,3%) с ИМ (1-я группа) повышение АЛТ наблюдалось на  $2,64 \pm 0,36$  день до  $2,21 \pm 0,48$  ммоль/л с уменьшением/нормализацией этого показателя на  $7,14 \pm 0,89$  день до  $1,08 \pm 0,42$  ммоль/л. Повышенная концентрация АСТ на  $2,25 \pm 0,29$  день в пределах  $1,49 \pm 0,30$  ммоль/л значительно снизилась к  $6,71 \pm 0,89$  дню до  $0,65$  ммоль/л.

У 21 пациента (41,18%) 2-й группы содержание в плазме крови АЛТ и АСТ увеличилось к  $3,19 \pm 0,55$  и  $3,15 \pm 0,45$  дням до  $1,34 \pm 0,12$  ммоль/л и  $1,07 \pm 0,17$  ммоль/л, соответственно. При этом отмечалось уменьшение или нормализация АЛТ на  $8,28 \pm 0,79$  день до  $0,50 \pm 0,04$  ммоль/л и АСТ — на  $7,89 \pm 0,75$  день до  $0,42 \pm 0,04$  ммоль/л.

Временное повышение ферментов печени может быть связано с “трансаминамом” из-за применения статинов. Больные получали максимальную дозу аторвастатина — 80 мг в день.

В группе больных с ИМ, сочетанным с НАСГ, при повышенном содержании АЛТ ( $1,89 \pm 0,19$  ммоль/л), АСТ ( $1,52 \pm 0,09$  ммоль/л) и соотношении АЛТ/АСТ  $1,24 \pm 0,07$  в первые сутки заболевания ИМ к  $12,86 \pm 1,50$  дню регистрировалось однонаправленное возрастание трансаминаз (АЛТ —  $2,04 \pm 1,17$  ммоль/л, АСТ —  $1,69 \pm 0,22$  ммоль/л) с увеличением соотношения АЛТ/АСТ до  $1,32 \pm 0,20$ . Эти изменения могут быть расценены как отражение патологии печени и в конкретной ситуации соответствуют НАСГ. Уровень общего билирубина был повышен у 2 больных 1-й группы —  $43$  ммоль/л и  $25$  ммоль/л, у 4 пациентов 2-й группы до  $31,00 \pm 2,68$  ммоль/л и у 1 больного 3-й группы ( $25$  ммоль/л). Нормализация пигментной функции печени произошла на 2–3 неделе лечения.

У 46 больных (95,8%) с ИМ и у всех пациентов с сочетанной патологией был определен сывороточный уровень сердечного тропонина I, составивший  $5,726 \pm 0,513$  нг/мл у больных 1-й группы,  $8,662 \pm 2,122$  нг/мл — у больных 2-й группы и  $10,633 \pm 4,292$  нг/мл — у больных 3-й группы (при норме 0–0,5 нг/мл), что подтверждало наличие некроза миокарда.

Анализ липидного спектра плазмы крови у больных с ИМ, по сравнению с контролем, свидетельствовал о достоверном повышении уровня ОХС (на 17,4%;  $p < 0,001$ ), ТГ (на 48,4%;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (на 33,2%;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПОНП (в 2,1 раза,  $p < 0,05$ ) и КА (в 2,2 раза;  $p < 0,001$ ) (табл. 1). Кроме того, отмечалось уменьшение содержания антиатерогенного ХС ЛПВП (на 31,1%;  $p < 0,001$ ). Подобные изменения наблюдались и у больных с сочетанной патологией. Во 2-й и 3-й группах больных были повышены ОХС на 22,7% и 28,3% ( $p < 0,001$ ), ТГ — на 59,5% и 68,3% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП — на 45% и 53,9% ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПОНП — в 2,4 ( $p < 0,001$ ) и 2,5 раза ( $p < 0,01$ ), КА — в 2,8 и 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) при снижении ХС ЛПВП на 40,5% и 44,6% ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Снижение коэффициента  $K_1$  во всех группах больных (на 40,6%, 50% и 56,3%;  $p < 0,001$ ) указывает на снижение ХС-акцепторных свойств ЛПВП, проявляющееся их окислительной модификацией и накоплением ХС в мембране клеток. Выявленное повышение концентрации в плазме крови ХС не-ЛПВП способствовало увеличению коэффициента  $K_2$  на 40,8%, 54,3% и 62,7%, соответственно, ( $p < 0,001$ ).

У пациентов 2-й и 3-й групп, по сравнению с 1-й группой, отмечалось снижение в плазме крови ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Это привело к повышению коэффициента атерогенности на 28,4% ( $p < 0,01$ ) во 2-й группе больных и на 34,8% ( $p < 0,05$ ) в 3-й группе. Достоверное уменьшение коэффициента  $K_1$  во 2-й группе на 15,8% ( $p < 0,01$ ) и в 3-й группе на 26,3% ( $p < 0,05$ ) свидетельствует о снижении способности ЛПВП к захвату избыточного ХС из мембран клеток.

Увеличение коэффициента  $K_2$  на 9,6% во 2-й группе ( $p < 0,01$ ) и на 15,5% в 3-й группе ( $p < 0,05$ ) указывает на увеличение в плазме крови ХС не-ЛПВП преимущественно за счет снижения содержания ХС в составе ЛПВП. У больных с сочетанной патологией эти изменения обусловлены активным процессом переноса эфиров ХС от ЛПВП к ЛПОНП в обмен на ТГ в условиях гипертриглицеридемии из-за уменьшения клиренса ЛПОНП. Эти изменения связаны со снижением активности эндотелиальной и печеночной липопротеинлипазы. Последняя расщепляет ТГ и фосфолипиды ЛПВП, а их мелкие остатки возвращаются в кровоток без эффективного выведения ХС из периферических тканей к печени, что и свидетельствует о нарушении ХС-акцепторных свойств ЛПВП. Однако отсутствие достоверных различий в уровнях ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП при тенденции к их увеличению может указывать на нарушение рецепторного катаболизма как к ЛПНП, так и к ЛПОНП в условиях жировой дегенерации печени. По-видимому, возникает альтернативный путь распада перекисно-модифицированных частиц ЛПНП, не подавляющийся при увеличении количества внутриклеточного холестерина. Кроме того, в группе больных ИМ, сочетанным с НАСГ, по сравнению с группой больных с ИМ, увеличено содержание в плазме крови ТГ ( $p < 0,05$ ), что может указывать на роль СКЖ как патогенетического фактора НАСГ и гипертриглицеридемии [14]. Достоверных различий между показателями в группах больных с сочетанной патологией при исследовании липидного спектра плазмы крови не выявлено, однако определяется тенденция к увеличению атерогенных и снижению антиатерогенных липопротеинов у пациентов с сочетанным течением ИМ и НАСГ.

Нормальный состав липидного спектра плазмы крови диагностирован у 3 больных 1-й группы и у 2–2-й группы (табл. 2). Гиперхолестеринемия (фенотип Па), комбинированная дислипидемия (фенотип Пв) и гипертриглицеридемия (фенотип IV) преобладали у больных с острым ИМ и составили 48,8% (20 больных), а в группе с коморбидным течением ИМ и СП — 26,5% (13 больных) и в группе больных ИМ, сочетанным с НАСГ — 42,8% (3 человека). Сочетание вышеуказанных фенотипов с ГаХС определялось в 34,3% случаев (14 пациентов) в 1-й группе больных, у 61,2% (30 человек) 2-й группы и у 4 больных 3-й группы, что свидетельствует о более выраженном нарушении обмена липидов у больных с ИМ и НЖБП. Изолированная ГаХС регистрировалась в 4 случаях в 1-й и 2-й группах, что соответствует 9,8% больных с ИМ и 8,2% больных с сочетанием ИМ со СП.

Содержание стабильных метаболитов NO в сыровотке крови (табл. 1) было повышено во всех группах по сравнению с контролем. У пациентов с ИМ уровень

Таблица 1

Стабильные метаболиты оксида азота и липидный спектр плазмы крови у больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль (n=20)	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=7)
ОХС, ммоль/л	4,59±0,07	5,39±0,12***	5,68±0,11***	5,89±0,22***
ТГ, ммоль/л	1,26±0,05	1,87±0,06***	2,01±0,09***	2,12±0,21***#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,03	1,02±0,04***	0,88±0,04***#	0,82±0,10***#
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,80±0,07	3,73±0,10***	4,06±0,14***	4,31±0,26***
ХС ЛПОНП, моль/л	0,31±0,01	0,65±0,07*	0,74±0,07***	0,76±0,21**
КА, од.	2,14±0,08	4,65±0,25***	5,97±0,29***#	6,27±0,76***#
K <sub>1</sub> , од.	0,32±0,01	0,19±0,01***	0,16±0,01***#	0,14±0,01***#
K <sub>2</sub> , од.	3,11±0,07	4,38±0,11***	4,80±0,11***#	5,06±0,16***#
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	8,76±0,64	22,96±2,01***	22,50±0,41***	26,75±1,69***#
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	24,77±4,09	32,09±0,64***	32,62±0,88***	37,84±2,15***#

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$  по сравнению с 1-й группой, \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2

Распространенность фенотипов дислипидемии у больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени

Фенотип дислипидемии	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=49)	3-я группа (n=7)
Нормолипидемия	7,3%	4,1%	-
IIa	24,4%	12,2%	28,57%
IIб	9,8%	4,1%	14,29%
IV	14,6%	10,2%	-
ГаХС	9,8%	8,2%	-
IIa+ГаХС	17,0%	28,6%	28,57%
IIб+ГаХС	7,3%	12,2%	14,29%
IV+ГаХС	9,8%	20,4%	14,29%

нитритов увеличен в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) и нитратов — в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ). При сочетанной патологии во 2-й группе больных содержание нитритов повышено в 2,6 ( $p < 0,001$ ) и нитратов — 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а в 3-й группе больных — в 3,0 ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), соответственно. При этом доля NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в суммарном количестве NO составила в 1-й группе больных 41,7%, во 2-й группе — 40,8% и в 3-й группе больных — 41,4%, что в 1,6 раза больше, чем в группе контроля.

У больных 2-й группы содержание метаболитов NO не отличалось от показателей 1-й группы. Достоверные различия в содержании нитритов и нитратов определялись при сравнении групп больных с сочетанной патологией. В 3-й группе больных, по сравнению со 2-й группой, уровень нитритов выше на 18,9% ( $p < 0,01$ ) и нитратов — на 16,0% ( $p < 0,05$ ). Как при ИМ, так и при НАСГ, асептическое воспаление способствует повышению концентрации NO. Но достоверные отличия в содержании стабильных метаболитов NO между группой больных с сочетанным течением ИМ и СП и группой больных с ИМ не выявлены, что обусловлено отсутствием воспалительной реакции при СП.

Таким образом, у больных с ИМ и сочетанной патологией отмечается увеличение стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, что может быть связано с активацией преимущественно iNOS (с последующим увеличением NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) и образованием пероксинитрита, при окислении большей частью превращающегося в NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Эндотелиальная дисфункция наиболее выражена при ИМ, сочетанном с НАСГ.

На ранних стадиях патологических процессов избыток NO, продуцируемый iNOS, может отражать компенсаторную реакцию, способствующую поддержанию тканевой перфузии и коронарного кровотока. Вместе с тем, при высоких концентрациях NO образуется токсический пероксинитрит, оказывающий цитостатическое и цитотоксическое действие с активацией апоптических механизмов в кардиомиоцитах и печени, деструктивных процессов и прогрессированием дисфункции этих органов. Кроме того, повышение уровней метаболитов NO на фоне гиперхолестеринемии может быть связано с ингибирующим действием NO при окислении ЛПНП. Нитриты являются одним из конечных продуктов реакции NO с липидными радикалами, и их уровень может повы-

шаться в соответствии с интенсивностью свободно-радикального окисления ЛПНП при гиперхолестеринемии [7].

Во всех группах больных отмечается повышение уровня СРБ ( $p < 0,001$ ). В 1-й группе данный показатель увеличен в 3,6 раз, во 2-й группе — в 3,8 раз и в 3-й группе — в 4,3 раза по сравнению с контрольной группой ( $1,98 \pm 0,14$  мг/л) и составил  $7,19 \pm 0,16$  мг/л,  $7,53 \pm 0,14$  и  $8,61 \pm 0,30$  мг/л, соответственно. При этом достоверные различия выявлены между 1-й и 3-й и 2-й и 3-й группами больных ( $p < 0,01$ ): показатель активности системного воспаления выше у больных ИМ, сочетанным с НАСГ.

### Заключение

Нарушение липидного обмена у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом, проявля-

ется повышением в плазме крови содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП ( $p < 0,001$ ) и ЛПОНП ( $p < 0,01$ ), коэффициента атерогенности ( $p < 0,001$ ) и снижением холестерина ЛПВП и его холестерин-акцепторных свойств ( $p < 0,001$ ).

У больных с сочетанным течением острого инфаркта миокарда и стеатоза печени или неалкогольного стеатогепатита выявлено увеличение содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови — нитритов ( $p < 0,001$ ) и нитратов ( $p < 0,001$ ). Эндотелиальная дисфункция наиболее выражена при остром инфаркте миокарда, сочетанном с неалкогольным стеатогепатитом.

У больных с сочетанной патологией отмечается повышение уровня С-реактивного белка ( $p < 0,001$ ). Показатель активности системного воспаления выше у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом.

### Литература

1. Netyazhenko VZ. Acute coronary syndrome. Examinations and treatment algorithms. K.: Intern Association of Ukraine, 2009). Ukrainian (В.З. Нетяженко Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. К.: Асоціація лікарів-інтерністів України; 2009).
2. Song C, Pedersen NL, Reynolds CA, et al. Genetic variants from lipid-related pathways and risk for incident myocardial infarction. *PLoS One* 2013; 8 (3): e 60454.
3. Gruzdeva OV, Palicheva EI, Barabash OL, et al. Clinical and laboratory evaluation of lipid-transport function of blood in patients with acute ST elevated myocardial infarction. The pathology of blood circulation and cardiac surgery, 2010; 4:36–41. Russian (Груздева О.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. и др. Клинико-лабораторная оценка липидтранспортной функции крови у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Патология кровообращения и кардиохирургия 2010, 4:36–41).
4. Malhi H, Gores G. Molecular mechanisms of lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin. Liver Dis* 2008; 28:360–9.
5. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29:1325–30.
6. Zvenigorodskaja LA, Nilova TV. Nitric oxide as inflammation marker in steatohepatitis in patients with metabolic syndrome. *Rus. J Medical*. 2012; 10 (2). [http://www.rmj.ru/articles\\_6301.htm](http://www.rmj.ru/articles_6301.htm). Russian (Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом. *Рус. мед. журн.* 2012; 10 (2). [http://www.rmj.ru/articles\\_6301.htm](http://www.rmj.ru/articles_6301.htm)
7. Narne P, Ponnaluri KC, Singh S, et al. Association of the genetic variants of endothelial nitric oxide synthase gene with angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in South Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 2013; 27 (3):255–61.
8. Wang L, Shi J, Zhang Y. Influences of simvastatin on vascular endothelial function of patients with coronary heart disease complicated with congestive heart failure. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 2013; 17 (12):1590–3.
9. Lapshina LA, Kravchun PG, Titova A Ju, et al. Significance of determination of nitrite-nitrate as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Ukrainian J Medical* 2009. Ukrainian (Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю. и др. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Укр. мед. часопис* 2009. <http://www.umj.com.ua/article/2939/znachenie-opredeleniya-nitritov-nitratov-kak-markerov-dysfunkcii-ndoteliya-pri-serdechno-sosudistoj-patologii>).
10. Solomenchuk TM. The degree of systemic inflammation and endothelial dysfunction at the onset of myocardial infarction in patients younger than 50, depending on their metabolic status and profession. *Ukrainian J Medical* 2007; 5 (61):78–83. Ukrainian (Соломенчук Т.М. Вираженість системного запалення та дисфункції ендотелію в дебюті інфаркту міокарда у хворих віком молодше 50 років залежно від їх метаболічного статусу і професії. *Укр. мед. часопис* 2007; 5 (61):78–83).
11. Velkov W. C-reactive protein in the laboratory diagnosis of acute inflammation and risk assessment of vascular pathologies. *Clinical and laboratory council* 2008; 2 (21):37–48. Russian (Вельков В.В. С-реактивный белок — в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лаб. консилиум* 2008; 2 (21):37–48).
12. Silivonchik NN. Statins and liver: safety. *Medical News* 2011; 8:24–30. Russian (Силивончик Н.Н. Статины и печень: безопасность. *Мед. новости* 2011; 8:24–30).
13. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2008; 29 (23):2909–45.
14. Fadyeyenko GD, Cherny shov VA, Kurnish IE, et al. Comparative characteristics of lipid metabolism in patients with steatohepatoz and steatohepatitis. *Current Gastroenterology* 2005; 5 (25):15–8. Ukrainian (Фадееенко Г.Д., Чернишов В.А., Курніш І.Е. и др. Порівняльна характеристика стану ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит. *Сучасна гастроентерологія* 2005; 5 (25):15–8).
15. Patent of Ukraine for useful model. Method of determination of nitric oxide in tissue and body fluids /Orlova OA., Komarevceva IO., Komarevceva VM.— № A53153 dated on 15.02.2003, Bulletin. № 1). Ukrainian (Патент України на корисну модель. Спосіб визначення вмісту оксиду азоту в тканині та біологічних рідинах / О.А. Орлова, І.О. Комаревцева, В.М. Комаревцев — № A53153 від 15.02.2003, Бюл. № 1).