

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЬ И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЯХ

Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафонов А.В.

Резюме

Изучено влияние гемической гипоксии на липидный спектр и вазодилатирующую функцию эндотелия при железодефицитных анемиях. Обследовано 35 больных железодефицитными анемиями. Оценивали липидный спектр крови, состояние липидной перекисидации и антиокислительного потенциала крови, а также вазодилатирующую функцию эндотелия. Развитие анемического состояния, независимо от причин, характеризуется антиатерогенными изменениями липидного спектра, формированием антиоксидантного стресса и дисфункции эндотелия, которые можно рассматривать в качестве предиктора тяжелых сосудистых расстройств. Решающее значение в развитии метаболической дезорганизации и эндотелиальной дисфункции имеет степень тяжести анемического симптомокомплекса.

Ключевые слова: железодефицитные анемии, липидный спектр, прооксидантный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Клиническому развитию атеросклероза предшествует целый ряд причин, в том числе — нарушения обмена липидов и наличие факторов риска [8]. К наиболее актуальным факторам риска относятся семейный анамнез, мужской пол, возраст, наличие атерогенной дислипидопротеидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курение, ожирение центрального типа, гиподинамия, эндотелиальная дисфункция [5, 8, 16]. Вместе с тем, не вызывает сомнения роль в процессах атерогенеза некоторых клеточных регуляторов атерогенеза — макрофагов-моноцитов, нейтрофилов [7, 10, 13], эритроцитов [6, 11, 17]. Одновременно с этим нельзя исключить, что гипоксия любого происхождения сопровождается снижением синтеза эндотелий-релаксирующего фактора, что рассматривается как один из важнейших механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов [5].

Материал и методы

Обследовано 35 больных железодефицитными анемиями (ЖДА) в возрасте от 40 до 60 лет. Основными критериями ЖДА служили гипохромный ее характер, снижение концентрации железа сыворотки крови и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки. Кроме лабораторных признаков заболевания, существенное значение имели клинические проявления (табл. 1). Кроме обычных для железодефицитных анемий циркуляторно-гипоксического синдрома и синдрома тканевой сидеропении, у 10 пациентов имели место клинические признаки прогрессирующей стенокардии, проявляющиеся недавно возникшими загрудинными болями или снижением толерантности к физическим нагрузкам.

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

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

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

Результаты исследования

Концентрация ТГ в плазме крови больных ЖДА составила $1,06 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже аналогичного показателя группы сравнения (табл. 2). Подобные изменения имели место и со стороны других проатерогенных фракций липидов. Следует отметить, что концентрация β -ХС была больше, чем у здоровых ($p=0,046$). Итогом имеющейся дисли-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ЖДА

Параметр	ЖДА
Количество наблюдений	35
Пол: мужской	12
женский	23
Средний возраст, годы	52,5±6,9
Клинические синдромы	
-анемический	35
-синдром тканевой сидеропении	24
-стенокардия	10

попротеидемии стало уменьшение ИА, который составил $2,03 \pm 0,42$ ед. и был достоверно меньше этого показателя группы сравнения ($p=0,006$).

Определенные изменения при ЖДА развиваются со стороны липидной пероксидации и антиокислительной активности. Достоверно ниже, по сравнению с показателями здоровых, в исследуемой группе была АОА плазмы и эритроцитов ($p=0,0008$ и $p=0,0005$, соответственно).

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на показатели метаболического модуля, является степень тяжести анемии (табл. 3).

При ЖДА легкой степени выявлены достоверно максимальные концентрации ТГ по сравнению с таковыми при среднетяжелой и тяжелой анемиями. Аналогичные «по знаку» сдвиги были обнаружены со стороны пре-β-ХС. Выявлены стабильно низкие, независимо от степени тяжести анемии, значения ХС и β-ХС. По мере нарастания степени тяжести ЖДА, отмечена тенденция к снижению β-ХС, с минимальными значениями этого показателя при тяжелой анемии. Величина ИА была достоверно ниже аналогичного показателя здоровых. Зависимости ИА от тяжести заболевания не выявлено (табл. 3).

Анализируя показатели свободно-радикального окисления липидов, следует отметить достоверное снижение АОА плазмы и эритроцитов во всех трех

Таблица 2
Показатели метаболического модуля при ЖДА ($M \pm m$)

Параметр	ЖДА n=35	Группа сравнения n=25
ТГ, ммоль/л	$1,06 \pm 0,16$	$1,67 \pm 0,06$
ХС, ммоль/л	$4,68 \pm 0,46^{**}$	$6,06 \pm 0,36$
α-ХС, ммоль/л	$1,59 \pm 0,10^*$	$1,32 \pm 0,16$
Пре-β-ХС, ммоль/л	$0,51 \pm 0,12^{**}$	$1,12 \pm 0,24$
β-ХС, ммоль/л	$2,56 \pm 0,54^{**}$	$3,64 \pm 0,38$
ИА, усл.ед.	$2,03 \pm 0,42^{**}$	$3,83 \pm 0,30$
МДА плазмы, нмоль/мл	$1,02 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,06$
МДА эритроцитов, нмоль/мл	$3,36 \pm 0,12$	$3,56 \pm 0,18$
АОА плазмы, %	$46,27 \pm 1,60^{**}$	$55,52 \pm 2,90$
АОА эритроцитов, %	$23,52 \pm 1,28^{**}$	$59,25 \pm 2,62$

Примечание: *достоверность различий основных показателей с группой контроля ($p<0,05$); **достоверность различий показателей с группой контроля ($p<0,001$).

подгруппах больных ЖДА по сравнению со здоровыми. Достоверной зависимости параметров антиокислительного потенциала крови от степени тяжести анемии не обнаружено. Концентрация МДА плазмы и эритроцитов не отличалась от таковых параметров в группе сравнения.

Методом корреляционного анализа выявлена положительная связь количества эритроцитов и холестерина ($r=0,54$, $p=0,0035$), 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 β-ХС ($r=0,37$, $p=0,046$).

Одновременно с исследованием параметров метаболического модуля при ЖДА проводилось исследование вазодилатирующей функции эндотелия.

Прирост диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия у больных железодефицитными анемиями составил $8,36 \pm 2,18\%$, тогда как у здоровых он был достоверно выше и равнялся $17,19 \pm 3,64\%$ ($p=0,0067$). Показатели вазодилатирующей функции эндотелия в зависимости от степени тяжести анемии

Таблица 3
Параметры метаболического модуля больных ЖДА в зависимости от степени тяжести анемии ($M \pm m$)

Параметр	ЖДА		
	I степень n=7	II степень n=14	III степень n=14
ТГ, ммоль/л	$1,88 \pm 0,21$	$0,99 \pm 0,07^* p=0,0007$	$0,96 \pm 0,12^* p=0,0007$
ХС, ммоль/л	$4,51 \pm 0,30^*$	$4,71 \pm 0,23^*$	$4,26 \pm 0,22^*$
α-ХС, ммоль/л	$1,66 \pm 0,11^*$	$1,72 \pm 0,05^*$	$1,56 \pm 0,06$
Пре-β-ХС, ммоль/л	$0,81 \pm 0,09$	$0,41 \pm 0,03^* p=0,0006$	$0,56 \pm 0,06^* p=0,0025$
β-ХС, ммоль/л	$2,03 \pm 0,41^*$	$2,54 \pm 0,22^*$	$2,25 \pm 0,14^*$
ИА, ед.	$1,81 \pm 0,36^*$	$1,74 \pm 0,16^*$	$1,78 \pm 0,20^*$
МДА пл., нм/мл	$0,94 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,14$	$1,00 \pm 0,21$
МДА эр., нм/мл	$3,26 \pm 0,39$	$3,46 \pm 0,34$	$3,45 \pm 0,29$
АОА пл., %	$43,92 \pm 3,78^*$	$49,63 \pm 3,66$	$45,90 \pm 4,32^*$
АОА эр., %	$24,57 \pm 4,80^*$	$21,02 \pm 4,28^*$	$20,88 \pm 4,71^*$

Примечание: *достоверность различий показателей больных ЖДА с показателями группы сравнения; p-достоверность различий показателей больных ЖДА II и III степени тяжести с больными ЖДА I степени.

Таблица 4

Эндотелий-зависимая вазодилатация при ЖДА ($M \pm m$)

Параметр	Контроль (n=25)	ЖДА легкой степени (n=7)	ЖДА средней степени (n=14)	ЖДА тяжелой степени (n=14)
ЭЗВД, %	17,19±3,64	12,38±5,71	8,64±2,73 p=0,029	6,27±3,11 p=0,0007

Примечание: p-достоверность различий ЭЗВД больных ЖДА в сравнении со здоровыми.

представлены в табл. 4. Наиболее значимые нарушения вазодилатирующей функции эндотелия выявлены при ЖДА тяжелой степени, что проявилось приростом диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии всего на $6,27 \pm 3,11\%$, по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения ($p=0,0007$).

Математический анализ выявил позитивную связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и степенью тяжести анемии ($r=0,84$, $p=0,0003$), а также между ЭД и концентрацией в крови ХС и β -ХС ($r=0,63$, $p=0,0005$ и $r=0,79$, $p=0,0004$, соответственно).

Влияние на функцию эндотелия параметров липидной пероксидации маркируется негативной связью между ЭЗВД и концентрацией МДА плазмы и эритроцитов ($r=-0,68$, $p=0,005$ и $r=-0,76$, $p=0,0004$) и положительной корреляцией эндотелий-релаксирующей функции и АОА плазмы ($r=0,81$, $p=0,0003$).

Обсуждение

Формирование атеросклероза обусловлено нарушениями со стороны нескольких механизмов, в том числе — метаболического и эндотелиального модулей. Метаболический модуль включает в себя три компартамента — липидный спектр крови, свободно-радикальное окисление липидов и антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов. Основной составляющей эндотелиального модуля представляется вазодилатирующая активность эндотелия.

Существует несколько причин, приводящих к на-

рушению 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, с одной стороны, образуются эритроциты с более активными ферментами, обеспечивающими «холестеринпонижающий феномен», а с другой, плазма с увеличенным количеством холестерина тормозит способность эритроцитов к снижению концентрации липидов, создавая дополнительные условия к накоплению холестерина в крови [11].

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 [1].

Результаты проведенного исследования указывают на имеющиеся нарушения липидного гомеостаза крови при ЖДА, которые проявляются снижением концентрации основных проатерогенных фракций. Выявленные изменения зависят от степени тяжести анемии. При ЖДА легкой и средней степени тяжести имело место снижение концентрации в крови основных проатерогенных фракций липидов. При тяжелой железодефицитной анемии нарушения липидного спектра были еще более значимы и проявлялись

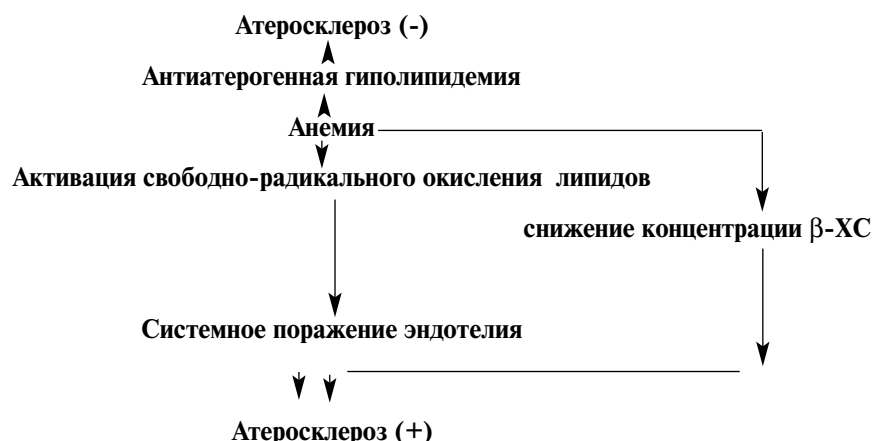


Рис. Особенности атерогенеза при железодефицитных анемиях.

уменьшением концентрации в крови как проатерогенных, так и антиатерогенных составляющих.

Однако не следует забывать о том, что гипоксия лежит в основе активации липидной перекисидации [7]. Логические построения в данном случае выглядят следующим образом: гипоксия — лактацидемия — повышенный распад адениловых мононуклеотидов — увеличение гипоксантина — увеличение продукции перекиси водорода и супероксидных радикалов. Помимо 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 ЖДА, причем, независимо от причины, эти сдвиги однонаправлены и заключаются в выраженном снижении АОА как плазмы, так и эритроцитов. Подобные изменения свидетельствуют о снижении антиокислительной защиты, что, в конечном итоге, можно расценивать как одно из проявлений прооксидантного стресса [4,14,15].

Вместе с тем, установлено, что гипоксия любого генеза (гипоксическая, гемическая и пр.) сопровождается увеличением продукции оксида азота, диффундирующего из кислород-чувствительной в эритропоэтин-продуцирующую клетку почки и активирует процессы, приводящие к повышению 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].

Влияние метаболической дезорганизации и эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза

при железодефицитных анемиях представлено на рисунке.

При ЖДА легкой и средней степени тяжести антиатерогенное изменение компартаментов метаболического модуля в некоторой степени уравнивает негативное влияние эндотелиальной дисфункции на процессы атерогенеза. При усугублении степени тяжести анемии равновесие нарушается за счет нарастания выраженности ЭД, а также за счет углубления метаболической дезорганизации. Клинически это проявляется возникновением или прогрессированием ИБС, что и имело место у 71,4% больных тяжелой ЖДА.

Таким образом, анализируя параметры метаболического модуля и функцию эндотелия при железодефицитной анемии, можно предположить следующее развитие событий:

- формирование железодефицитной анемии, независимо от ее причины, сопровождается развитием метаболической дезинтеграции, проявляющейся антиатерогенными изменениями липидного спектра крови и снижением антиокислительного потенциала, причем наибольший вклад в формирование этого процесса вносит степень тяжести анемии, а значит — выраженность гемической гипоксии;

- гемическая гипоксия и метаболическая дезорганизация «включают» цепную реакцию, приводящую к системному поражению эндотелия с нарушением его вазодилатирующей функции;

- нарастание степени тяжести анемии сопровождается углублением метаболической дезорганизации, снижением концентрации β -ХС, что в условиях существенного нарушения ЭЗВД, может сопровождаться появлением клинических признаков ИБС или ее прогрессированием.

Литература

1. Бобылев Ю.М. Состояние липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов у регулярных доноров и больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис.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. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе железодефицитных анемий // Терапевт. 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 дис.д-ра мед наук -М., 1995.
5. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Терапевт. архив. —1997. - № 6. — С. 75-78.
6. Кириленко Н.П., Парамонова И.В. Липиды эритроцитов и ишемия миокарда у больных железодефицитной анемией // Кардиология. — 1995. - № 2. — С. 48-50.
7. Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р. Состояние свободно-радикальных процессов при железодефицитных анемиях // Терапевтический архив. — 1991. - № 7. — С. 85-87.
8. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы // Кардиология. — 1994. - № 4. — С. 80-83.
9. Смирнов В.Н., Репин В.С. Атеросклероз: клеточные проявления и механизмы развития заболевания в артериях человека //Бюл. ВКНЦ АМН СССР. — 1985. - № 2. — С. 13-31.
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: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 258-265.
11. Феденков В.И. Состояние холестеринового обмена эритроцитов в норме и при атеросклерозе: Автореф. дис.докт. мед наук. — Новосибирск. — 1974.
12. Фишер Дж. Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. — 1997. - № 1. — С. 19-22.
13. 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.
14. Dabbagh A.J., Mannion 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.

15. Kanzhi L., Edward C.T., Grant P.N. Oxidativ status of lipoproteins in coronary disease patients // Amer. Heart J.-1992.-Vol. 123.-№ 2.-P. 285-290.
16. Sneider D. Lipoproteins and atherosclerosis: A look back and look ahead // Atherosclerosis.-1983.-Vol. 3.-P. 283.
17. Sullivan J.L. The iron paradigm of ischemic heart disease // Amer. Heart J.- 1989.-Vol. 117.-№ 5.-P.1177-1188.

Abstract

Hemic hypoxia influence on lipid profile and vasodilating endothelial function in iron-deficiency anemias was studied in 35 patients. Blood lipid profile, lipid peroxidation, blood antioxidant potential, and vasodilating endothelial function were assessed. Anemia, regardless of its etiology, was characterized by antiatherogenic lipid profile dynamics, antioxidant stress, and endothelial dysfunction development, that could be regarded as severe vascular dysfunction predictor. Anemic syndrome severity plays an important role in the development of metabolic dysbalance and endothelial dysfunction.

Keywords: Iron-deficiency anemias, lipid profile, prooxidant stress, endothelial dysfunction.

Поступила 14/12-2004

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

