

Роль функциональных изменений сосудистой стенки в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом II стадии

КОРЯКИН А.М.

к.м.н., доцент кафедры терапии.

Государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования

«Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»,

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

654005, Новокузнецк, ул. Строителей, 5, тел. (факс) 8-(3843)-45-42-19, e-mail: postmastergiduv@rambler.ru

Исследовали провоспалительную, вазорегулирующую, гемостатическую функции сосудистой стенки у 60 больных хроническим алкоголизмом II стадии. Выявлено нарушение окислительно-восстановительных процессов: повышение суммарной оксидантной и снижение суммарной антиоксидантной активности. Повышение активности и уровня фактора Виллебранда (ФВ) свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия. Имеется хроническое вялотекущее воспаление интимы артериальной стенки по данным повышения уровня hsCRP, α_1 -кислого гликопротеина, церулоплазмينا. Повышение в крови уровня оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), снижение дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией позволяют констатировать эндотелиальную дисфункцию у больных хроническим алкоголизмом. Определяются умеренная и средняя степень гипергомоцистеинемии, повышение уровня триглицеридов. Выявлена дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся повышением спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ), гиперактивацией начальных этапов агрегации и снижением максимальной амплитуды агрегации. Таким образом, данные изменения сосудистой стенки могут увеличивать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом.

Ключевые слова: сосудистая стенка, хронический алкоголизм, патогенез алкогольной кардиомиопатии

Введение

Известно, что злоупотребление алкоголем — важный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Сердечно-сосудистая система одна из первых реагирует на токсическое действие этанола и продуктов его метаболизма [6]. Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, инсульты, алкогольное поражение миокарда — далеко не полный перечень заболеваний, возникающих при хроническом алкоголизме. При употреблении больших доз алкоголя увеличивается риск внезапной смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний. Этанол и продукты его метаболизма оказывают многофакторное влияние на сердечно-сосудистую систему. При прямом воздействии этанола в эндотелии сосудов хронических алкоголиков отмечаются не только дистрофические, но и атрофические изменения [9]. Повреждение сосудистого эндотелия сопровождается снижением тромборезистентности сосудистой стенки, создавая условия для возникновения сосудистых катастроф.

В доступной литературе отсутствуют работы по комплексному исследованию функционального состояния сосудистой стенки у больных хроническим алкоголизмом.

Цель исследования — изучение вазорегулирующей, провоспалительной и гемостатической функций сосудистой стенки как факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом II стадии.

Пациенты и методы

Обследовано 60 мужчин, больных хроническим алкоголизмом II стадии (по классификации А.А. Портнова и И.Н. Пятницкой) без клинических признаков ИБС, артериальной гипертонии, острых и хронических соматических и инфекционных заболеваний. Все пациенты — курильщики. Медиана возраста больных — 37 лет (интерквартильный размах от 32 до 40 лет), медиана стажа алкоголизации — 12 лет (интерквартильный размах от 8 до 17 лет). В контрольную группу вошли 20 курящих мужчин без признаков воспалительных и соматических заболеваний, не злоупотребляющих алкоголем. Медиана среднего возраста здоровых составила 36 лет (интерквартильный размах 31—39 лет). Различия возраста в группе больных и здоровых недостоверно ($p=0,47$).

Суммарную оксидантную активность (СОА) и суммарную антиоксидантную активность (САА) определяли в плазме крови с помощью тест-систем «Oxystat» и «Total antioxidative capacity» фирмы «Biometrica», США.

Функциональную активность фактора Виллебранда (ФВ) (РКАП) исследовали по ристомицин-кофакторной активности плазмы с помощью тест-системы фирмы «Ренам», Россия. Количественное содержание ФВ (Аг) определяли по антигену ФВ иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Technoclonе», США.

Концентрацию общего белка определяли биуретовой реакцией, альбумина — реакцией с бромкрезоловым зеленым фотометрическим методом. Иммунотурбидиметрический метод использовался для определения индивидуальных белков — преальбумина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, α_1 -кислого гликопротеина (орозомукоида), трансферрина, гаптоглобина, церулоплазмينا, с₁-ингибитора эстеразы. HsCRP исследовали иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением фирменными реактивами на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i (Thermo Electron, Финляндия).

Оксид азота определяли по суммарному количеству его стабильных метаболитов — нитратам и нитритам в депротеинизированной плазме крови ферментативным фотометрическим методом с использованием наборов фирмы «BCM Diagnostics», США. Депротеинизацию плазмы осуществляли с помощью систем для депротеинизации биоматериалов фирмы «PALL» США. Результаты выражали в мкмоль/л.

Эндотелин-1 в плазме исследовали твёрдофазным иммуноферментным методом набором реагентов фирмы «Biomedica», Австрия. Результаты выражали в фмоль/мл.

Эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) исследовали с использованием проб потокзависимой вазодилатации и нитроглицериновой по методике D. Selmeaejer с соавторами [19]. Измерение плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решёткой ультразвуковой системы «Acusision 128 CR10» (США). В исходном состоянии измерялись диаметр плечевой артерии и максимальная скорость артериального кровотока.

ЭЗВД рассчитывали как разницу между максимальным диаметром плечевой артерии на фоне РГ (D_{rg}) и в покое ($D_{исх}$), соотносённую к диаметру в покое, и выражали в процентах по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = [(max D_{rg} - D_{исх})/D_{исх}] \cdot 100\%.$$

Нормальной реакцией принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра.

Напряжение сдвига на эндотелий вычисляли по формуле:

$$= 4 \cdot V/D,$$

где:

— вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);

V — максимальная скорость кровотока;

D — диаметр плечевой артерии.

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига рассчитывали по формуле:

$$K = (\Delta D/D_0) / (\Delta \tau/\tau_0),$$

где D и τ — величины изменения диаметра плечевой артерии и напряжения сдвига до и после стимула [4].

Гомоцистеин (ГЦ) исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Axis-Shield» (Германия, Норвегия).

Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре «Chronolog»-440 (США) по методу G.V. Born. Конечная концентрация агрегантов была для АДФ 1,25 мг/мл, адреналина — 1 мкг/мл, ристомицина — 1,2 мг/мл. На агрегатограмме оценивали время начала агрегации от момента внесения ристомицина, АДФ (t, с), максимальную амплитуду агрегации (МА%) и наличие или отсутствие 2-й волны агрегации при индукции её адреналином. Спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) регистрировали как амплитуду агрегации (%) за 2 мин (без индуктора) с момента начала перемешивания богатой тромбоцитами плазмы в стандартных условиях: t 37°C, постоянная скорость вращения стержня магнитной мешалки.

При исследовании холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А-1 (АПОА-1) и аполипопротеина В (АПОВ) использовался набор реагентов фирмы «Витал диагностика СПб» (Россия), для энзиматического метода с иммуноингибированием и последующим определением на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i (Thermo Electron, Финляндия).

Полученные данные обработаны с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Statsoft, USA). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилки. При отсутствии нормального распределения средних групповых количественных признаков применялся непараметрический метод Манна—Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи осуществлялась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа различия значений и корреляция считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено с информированного согласия пациентов в соответствии с нормами Хельсинской декларации (2000).

Результаты и обсуждение

Оксидативный стресс у больных хроническим алкоголизмом

Этанол — низкомолекулярное, высокогидрофильное и липофильное соединение — легко проникает в ткани. Основным метаболитом алкоголя — ацетальдегид обладает выраженной токсичностью. Под воздействием ацетальдегида усиливается перекисное окисление липидов клеточных мембран, приводящее к изменению их липидного состава, нарушению функции мембранных ферментов и прямому разрушению мембран [10].

У 76,9% больных хроническим алкоголизмом, по сравнению со здоровыми, повышена СОА. Активация оксидативных процессов у хронических алкоголиков позволяет констатировать оксидативный стресс [12].

Оксидативный стресс характеризуется повышением уровня свободных радикалов, повреждающих кардиомиоциты и эндотелий. Активность свободных радикалов ограничивает антиоксидантная система. Снижение антиоксидантной защиты является важным компонентом оксидативного стресса.

У 76,9% исследуемых больных хроническим алкоголизмом II стадии снижена САА ($\rho=0,033$). Выявлена обратная корреляция СОА и САА ($r = 0,44$, $\rho=0,02$).

Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом нарушено равновесие в системе про- и антиоксидантов с повышением СОА и снижением САА, что обуславливает оксидативный стресс.

Повреждение сосудистой эндотелия

Фактор Виллебранта является одним из маркёров повреждения сосудистой эндотелия [25]. Большая часть ФВ синтезируется в сосудистой эндотелии, при повреждении которого ФВ выделяется в кровоток и субэндотелиальное пространство. Основная роль ФВ реализуется в реакциях сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия на стадии адгезии, расплывания и агрегации тромбоцитов. В этих реакциях ФВ выполняет роль моста между субэндотелиальными структурами повреждённой сосудистой стенки и тромбоцитами.

У 80,6% исследуемых больных хроническим алкоголизмом повышены как уровень ФВ (Аг) $\rho>0,001$, так и активность ФВ (РКАП) $\rho=0,002$, что свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия. Наряду с этим определяется прямая корреляционная зависимость СОА и ФВ (Аг) ($r = 0,51$; $\rho = 0,036$), обратная корреляция САА с ФВ (Аг) ($r = 0,57$; $\rho = 0,017$). Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом II стадии повышение уровня ФВ (Аг) отмечается как при увеличении СОА, так и при снижении САА, что позволяет констатировать повреждающий эффект оксидативного стресса на сосудистый эндотелий. Увеличение уровня ФВ и его активности может инициировать адгезию, агрегацию тромбоцитов, запуская начало процесса тромбообразования.

Воспаление сосудистой стенки

У больных хроническим алкоголизмом по сравнению со здоровыми выявили повышение уровней hsСРБ, α_1 -кислого гликопротеина, церулоплазмينا и снижение общего белка, по-видимому, вследствие уменьшения потребления его с пищей. Изменения других острофазовых белков (альбумина, преальбумина, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, трансферрина, гаптоглобина, с₁-ингибитора эстеразы) без статистической значимости различий.

В последние годы С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (hsСРБ), рассматривается как маркёр воспаления сосудов при атеросклерозе. Полагают, что воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке и имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и тем самым в развитии атеротромботических осложнений [7]. По данным зарубежных исследований, имеется взаимосвязь между маркёрами воспаления, особенно hsСРБ, риском коронарных заболеваний и употреблением алкоголя [23]. Умеренное употребление алкоголя ассоциируется с более низкой концентрацией hsСРБ по сравнению с непьющими и сильно пьющими [13, 21]. Однако при воспалении наряду с «глав-

Таблица 1

Показатели СОА, САА, ФВ у больных хроническим алкоголизмом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ—UQ)**	n	Me(LQ—UQ)	
СОА, мкмоль/л	26	282(180—537)	12	200(146,5—322)	0,04
САА, мкмоль/л	26	0,9(0,6—2,1)	12	1,6(1,3—2,15)	0,033
ФВ (РКАП)%	60	114(100,0—131,0)	20	98(95,5—103,5)	<0,001
ФВ (Аг) ммоль/л	60	153(123,0—174,0)	20	106(92,0—109,0)	<0,001

Примечание. Me(LQ—UQ)** — медиана (нижний квартиль — верхний квартиль); p* — достигнутый уровень статистической значимости; n — количество обследованных

ным» белком hsCRP может существенно увеличиваться концентрация других острофазовых белков.

В оценке результатов уровня hsCRP использовались рекомендации Американской ассоциации кардиологов, согласно которым, риск сосудистых осложнений низкий при hsCRP <1 мг/л, средний — при hsCRP 1—3 мг/л и высокий — при hsCRP >3 мг/л. Если уровень hsCRP составлял >10 мг/л, риск сосудистых осложнений не определялся в связи с предполагаемым инфекционным процессом [26].

Из 60 обследованных больных у 12 чел. (20%) hsCRP был выше 10 мг/л. Эти больные исключены из исследования. Наличие высокого уровня hsCRP ассоциирует с острыми вирусными, бактериальными заболеваниями либо обострениями хронических болезней. Однако у исследуемых больных отсутствовали клинические признаки выше указанных заболеваний, как и воспалительные изменения в общем анализе крови. Из 48 больных у 3 чел. (6,3%) hsCRP <1 мг/л, от 1 до 3 мг/л у 10 чел. (20,8%), от 3 до 10 мг/л у 35 больных (72,9%).

Выявлена прямая корреляционная зависимость hsCRP с ФВ (ИФА) ($r=0,61$, $p=0,009$) и обратная с САО ($r=0,45$, $p=0,03$), что указывает на взаимосвязь воспаления сосудистой стенки с оксидативным стрессом и повреждением сосудистого эндотелия.

У 51 больного (85%) повышен уровень α_1 -кислого гликопротеина ($p<0,001$). В группе больных определяется достоверно значимая корреляция между α_1 -кислым гликопротеином и hsCRP ($r=0,39$, $p=0,004$). Прямая корреляционная зависимость α_1 -кислого гликопротеина и hsCRP выявлена также между группами здоровых и больных ($r=0,63$, $p=0,04$). Известно, что α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид) относится к острофазовым белкам с

умеренным (в 2—5 раз) увеличением в острую фазу воспаления. Концентрация его может быть увеличена и при хроническом воспалении. Наличие корреляционной связи α_1 -кислого гликопротеина с hsCRP позволяет рассматривать его в качестве маркера хронического воспаления интимы сосудов у лиц, злоупотребляющих алкоголем [5].

У больных хроническим алкоголизмом повышен уровень церулоплазмينا по сравнению со здоровыми ($p=0,01$). Функция церулоплазмينا многогранна: являясь острофазовым белком, он обладает про- и антиоксидативной активностью. У исследуемых больных отсутствует корреляционная взаимосвязь церулоплазмينا с СОА и САА, однако она определяется с α_1 -кислым гликопротеином ($r=0,46$, $p=0,008$). Последнее позволяет рассматривать повышение уровня церулоплазмينا как результат хронического вялотекущего сосудистого воспаления.

Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом, по данным hsCRP, α_1 -кислого гликопротеина, церулоплазмينا, выявлено хроническое вялотекущее воспаление интимы артерий. У 93,7% больных повышение уровня hsCRP определяет средний и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Дисфункция сосудистого эндотелия

В физиологическом состоянии эндотелий поддерживает сосудистый тонус и структуру сосуда синтезом и выделением противоположных факторов, расширяющих и суживающих сосуды. Оксид азота (NO) является основным эндогенным вазодилататором. Турбулентное движение крови вызывает активацию эндотелиальной NO-синтетазы (e-NOS), увеличивает продукцию NO и расслабление мышечного слоя сосудов. Эндотелин-1 (ЭТ-1) относится к

Таблица 2

Показатели острофазовых белков в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ—UQ)**	n	Me(LQ—UQ)	
Общий белок, г/л	60	69,50(64,3—72,5)	19	76,3(74,5—79)	0,01
Альбумины, г/л	60	40,5(37,0—42,5)	19	41,4(40,1—43,2)	н.д.
Преальбумины, г/л	60	0,28(0,23—0,36)	14	0,25(0,23—0,28)	н.д.
α_1 -антитрипсин, г/л	60	1,45(1,27—1,62)	21	1,47(1,28—1,58)	н.д.
α_2 -макроглобулин, г/л	60	1,69(1,37—2,07)	13	1,56(1,5—1,64)	н.д.
α_1 -кислый гликопротеин, г/дл	60	1,19(0,90—1,41)	14	8,3(6,63—105,0)	<0,001
Трансферрин, г/л	60	2,24(1,90—2,76)	13	2,31(2,09—2,55)	н.д.
Гаптоглобин, г/л	60	1,08(0,75—1,68)	20	1,02(0,71—1,48)	н.д.
Церулоплазмин, мг/дл	60	34,91(31,59—40,98)	21	28,1(22,3—38,5)	0,01
C ₁ -ингибитор эстеразы, мг/л	60	25,3(22,90—27,40)	19	24,7(23,5—27,6)	н.д.
HsCRP, мг/л	40	4,8(2,60—7,09)	21	1,14(0,65—1,84)	<0,001
Примечание. н.д. — нет достоверности ($p>0,05$)					

основным эндогенным вазоконстриктором. Большая часть его секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В физиологических концентрациях ЭТ-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в высоких концентрациях активирует рецепторы гладкомышечных клеток, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию меди. Низкие дозы алкоголя оказывают благоприятный эффект на эндотелиальную функцию, высокие дозы индуцируют эндотелиальную дисфункцию [28].

У 26 больных хроническим алкоголизмом (83,9%) в исходном состоянии повышен уровень NO в крови по сравнению со здоровыми ($p=0,003$). У 5 чел. (16,1%) больных имеется снижение уровня NO либо ЭТ-1, причём у 3 чел. (9,6%) одновременно снижен уровень NO и ЭТ-1.

Известно, что физиологические концентрации NO обеспечивают защиту эндотелиальных клеток от повреждения, в то время как высокие концентрации, в комбинации с реактивными метаболитами кислорода образуют токсический пероксинитрит, способный вызвать повреждение эндотелия и участвовать в реализации окислительного стресса.

У 26 больных хроническим алкоголизмом (83,9%) по сравнению со здоровыми повышен уровень ЭТ-1 в крови ($p<0,001$). Выявлена положительная корреляция NO и ЭТ-1 ($r=0,48$; $p=0,006$), что подтверждает взаимосвязь этих вазоактивных факторов.

Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом имеется дисфункция сосудистого эндотелия,

проявляющаяся повышением уровня NO и ЭТ-1 в крови. Этанол и продукты его метаболизма стимулируют синтез вазоактивных веществ эндотелиальными клетками. Однако, несмотря на увеличение уровня мощного вазодилатора NO и мощного вазоконстриктора ЭТ-1, у больных хроническим алкоголизмом не наблюдается системного действия этих веществ: артериальное давление остаётся в пределах нормы, отсутствует симптоматика сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция носит «бессимптомный» характер. По-видимому, NO и ЭТ-1 находятся в таких концентрациях, когда результирующий их эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) взаимно нейтрализуется, вследствие чего исключаются системные клинические проявления вазомоторной дисфункции. Вместе с тем, у ряда больных NO в повышенной концентрации может быть одним из многочисленных факторов повреждения сосудистого эндотелия с истощением секреции вазоактивных веществ.

Вазорегулирующая функция эндотелия в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином

Исходный диаметр плечевой артерии у больных хроническим алкоголизмом не отличается от здоровых. Это подтверждает предположение о взаимной нейтрализации вазоактивного действия повышенного уровня NO и ЭТ-1 в крови. Увеличение диаметра плечевой артерии в потокзависимой вазодилатации у больных хроническим алкоголизмом ниже, чем у здоровых, не превышает 6%, что свидетельствует о нарушении сосудорегулирующей функции эндотелия. Исходный диаметр плечевой артерии коррелирует с диаметром плечевой артерии и процентом его

Таблица 3

Показатели оксида азота, эндотелина-1 и пробы с реактивной гиперемией

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ—UQ)**	n	Me(LQ—UQ)	
Оксид азота, мкмоль/л	31	26,3(21,3—34,3)	11	20,4(15,5—22,6)	0,003
Эндотелин-1, фмоль/мл	31	0,68(0,51—0,98)	11	0,35(0,20—0,38)	<0,001
Исходный диаметр плечевой артерии, см	34	0,42(0,38—0,46)	20	0,39(0,36—0,43)	0,081
Потокзависимая вазодилатация, см	34	0,45(0,4—0,49)	20	0,45(0,4—0,48)	н.д.
Потокзависимая дилатация, %	34	106(110—114)	20	111,8(107—118)	0,012
Дилатация на нитроглицерин, см	34	0,51(0,48—0,56)	20	0,47(0,44—0,51)	0,039
Скорость кровотока в ответ на реактивную гиперемию, %	34	126,0(118—149)	20	136,5(129,8—148,7)	н.д.
Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К)	34	0,13 (0,12—0,52)	20	0,64 (0,38—1,04)	<0,001

увеличения в эндотелийзависимой вазодилатации, соответственно ($r=0,38$, $p=0,028$; $r=0,35$, $p=0,043$). У семи больных (20,6%) в пробе с реактивной гиперемией зарегистрировано уменьшение диаметра плечевой артерии, расцененное как результат парадоксальной вазоспастической реакции.

Скорость кровотока в ответ на реактивную гиперемию увеличилась в обеих группах без статистической достоверности. Известно, что при изменении скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий: артерии расширяются при увеличении кровотока и суживаются при его уменьшении. Одинаковая скорость кровотока вызывает разную реакцию плечевой артерии в исследуемых группах: у больных хроническим алкоголизмом недостаточную вазодилатацию, у здоровых — в пределах физиологической нормы. Эта регуляция диаметра артериальных сосудов является локальной. Доказано, что расширение артерии под действием ускоренного тока крови и соответственно повышенного напряжения сдвига вызвано выделением эндотелием вазорелаксирующих субстанций, в частности NO.

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К), т.е. её способность к вазодилатации, оказалась ниже у больных хроническим алкоголизмом ($p<0001$), коррелирует с процентом прироста диаметра плечевой артерии в эндотелийзависимой вазодилатации ($r=0,36$ $p=0,035$). Чем больше К, тем лучше регуляция тонуса артерии. Этанол и продукты его метаболизма, по-видимому, снижают деформируемость эндотелиальных клеток, эффективность действия ионных каналов и «притупляют» механочувствительность эндотелиальных клеток.

В эндотелийнезависимой вазодилатации плечевая артерия дилатирована в большей степени у больных хроническим алкоголизмом ($p=0,039$), что указывает на повышенную чувствительность к нитроглицерину гладкомышечных клеток артерии.

Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом определяется дисфункция сосудистого эндотелия, проявляющаяся одновременным повышением уровня NO и ЭТ-1 у 83,9% больных и у 9,6% больных — снижением уровня NO и ЭТ-1. Эндотелиальная дисфункция подтверждается потокзависимой вазодилатацией — определяется недостаточная дилатация плечевой артерии, что обусловлено снижением секреции NO на механический стимул. Причём у 20,6% больных выявляется парадоксальная вазос-

пастическая реакция. Снижение реакции дилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, парадоксальная вазоспастическая реакция её у части больных указывают на истощение NO синтетической функции сосудистого эндотелия. Эндотелиальная дисфункция может способствовать развитию атеросклеротического поражения сосудов у больных хроническим алкоголизмом.

Гипергомоцистеинемия

Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) плазмы существенно увеличивает вероятность тромбов, а также способствует атеросклеротической трансформации сосудистой стенки [18]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) как в общей популяции, так и у больных хроническим алкоголизмом повышает риск преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний [8, 16]. Полагают, что ГГЦ более информативный показатель развития болезней сердечно-сосудистой системы, чем холестерин [27]. Повышение уровня гомоцистеина вызывает гиперпродукцию активных кислородных радикалов и нарушает механизмы детоксикации перекисей в клетках интимы сосудов. Индуцируемое ГГЦ свободнорадикальное окисление лежит в основе дисфункции эндотелия с увеличением прокоагулянтов [24].

Одной из причин ГГЦ у больных хроническим алкоголизмом рассматривается дефицит фолатов, витаминов В12, В6 вследствие уменьшения поступления их с пищей и нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте [20, 22].

Уровень ГЦ, по данным некоторых исследователей, зависит от дозы алкоголя: непьющие и сильно пьющие имели более высокую ГГЦ, чем умеренно пьющие [16]. ГГЦ приводит к дисфункции, повреждению сосудистого эндотелия [2, 15, 17].

С учётом данных литературы, уровень ГЦ менее 15 мкмоль/л расценивался как нормогомоцистеинемия, 15—30 мкмоль/л — как умеренная ГГЦ, 30—100 мкмоль/л — средняя [11]. У 26 больных хроническим алкоголизмом (63,4%) в состоянии абстиненции концентрация ГЦ в плазме оказалась свыше 15 мкмоль/л. В том числе умеренная степень ГЦ отмечалась у 24 больных (58,5%), средняя — у 2 чел. (4,9%). Различий ГГЦ от возраста, «стажа» алкоголизации не выявлено. Медиана значений ГЦ у больных хроническим алкоголизмом составила 16,3 мкмоль/л, что в 2 раза больше, чем

Таблица 4

Показатели гомоцистеина в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ—UQ)**	n	Me(LQ—UQ)	
Гомоцистеин, мкмоль/л	41	16,3(12,7—20,6)	18	8,2(7,2—10,4)	<0,001

у здоровых — 8,2 мкмоль/л ($p < 0,001$). Известным фактом является то, что ГГЦ остаётся у хронических алкоголиков во время воздержания от приёма алкоголя [14].

Таким образом, у 63,4% больных хроническим алкоголизмом повышенный уровень ГЦ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Липиды у больных хроническим алкоголизмом

Общеизвестно, что умеренное употребление алкоголя уменьшает сердечно-сосудистый риск. Защитный эффект алкоголя в развитии атеросклероза преимущественно связывают с увеличением содержания антиатерогенных ЛПВП и уменьшением атерогенных ЛПНП.

У исследуемых больных хроническим алкоголизмом, по сравнению со здоровыми, повышен уровень ЛПВП ($p = 0,002$), ТГ ($p = 0,003$), снижен уровень ЛПНП ($p = 0,006$). Уровень холестерина, АПОА-1, АПОВ — без статистически значимого различия со здоровыми.

Таким образом, у сильно пьющих, какими являются исследуемые больные, сохраняется повышение ХЛПВ и снижение ЛПНП, но повышается уровень триглицеридов, являющихся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

В нормальных условиях сосудистый эндотелий обладает высокой тромборезистентностью, обусловленной синтезом и секрецией эндотелием антикоагулянтов и вазодилаторов. При повреждении эндотелия сосудистой стенки в месте повреждения нарушается образование факторов, способных тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов. Тромбоциты первыми реагируют на повреждение целостности эндотелия. Связано это с тем, что рецепторы мембраны тромбоцитов «узнают» адгезивные белки субэндотелиального матрикса.

У больных хроническим алкоголизмом в АДФ агрегации ускорено её начало, что свидетельствует о повышенной готовности тромбоцитов к агрегации с АДФ ($p < 0,001$).

В ристомициновой агрегации у 17 больных (81%) зарегистрировано укорочение времени начала агрегации ($p < 0,001$). Известно, что ристомицин связывается с ФВ, который, взаимодействуя с гликопротеиновыми рецепторами Ib и IIb/IIIa на мембранах тромбоцитов, вызывает их агрегацию. По данным литературы, увеличение концентрации ФВ коррелирует с уменьшением времени начала агрегации на агрегатограмме после добавления ристомицина (ристомицин-t) [3]. Это нашло подтверждение у ис-

Таблица 5

Показатели липидного обмена у больных хроническим алкоголизмом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ-UQ)**	n	Me(LQ-UQ)	
Холестерин, ммоль/л	60	4,66(4,20—4,6)	23	4,64(4,0—5,30)	н.д.
Триглицериды, ммоль/л	60	1,3(0,92—1,80)	23	0,82(0,62—1,15)	0,003
Х-ЛПВП, ммоль/л	60	1,84(1,40—2,10)	23	1,30(1,10—1,70)	0,002
Х-ЛПНП, ммоль/л	60	2,28(1,91—2,63)	23	2,72(2,22—3,39)	0,006
АПОА-1	60	1,58(1,34—1,84)	23	1,41(1,34—1,60)	н.д.
АПОВ	60	0,85(0,72—1,02)	23	0,88(0,68—1,05)	н.д.

Таблица 6

Показатели спонтанной и индуцированной АДФ, адреналином, ристомицином агрегации тромбоцитов у больных хроническим алкоголизмом и здоровых

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p*
	n	Me(LQ-UQ)**	n	Me(LQ-UQ)	
САТ, %	28	1,25(0—1,88)	20	0(0—0,1)	<0,001
АДФ, t, с	32	7,2(4,8—7,2)	16	9,6(8,4—9,8)	<0,001
АДФ, МА, %	31	49(31—63)	18	66(61—76)	<0,001
Адреналин, МА, %	32	39,5(17—60)	20	56(52,5—59,5)	0,030
Адреналин, ВВА	32	0,5(0—1)	20	1(1—1)	0,006
Рист., t, с	21	6,2(4,8—7,2)	13	9,6(7,2—15,6)	<0,001
Рист., МА, %	21	68(61—73)	17	78,7(70—87)	<0,001

следуемых больных хроническим алкоголизмом — определяется корреляция ФВ с ристомицин-t ($r=0,52$, $p=0,048$).

В агрегации с адреналином у 50% больных выявлена одноволновая агрегация, в отличие от здоровых лиц, имеющих двухволновый тип агрегатограммы. Вторая волна обусловлена высвобождением АДФ, АТФ, ионов Са, адреналина и прочих биологически активных веществ из плотных гранул тромбоцитов в процессе их агрегации. Возможно, имеет место нарушение накопления биологически активных веществ в гранулах тромбоцитов либо преждевременная дегрануляция тромбоцитов с высвобождением в кровь АДФ и адреналина.

Несмотря на активацию начальных этапов агрегации, снижена максимальная амплитуда агрегации с АДФ, ристомицином, адреналином.

Спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ)

У 18 больных (64,3%) выявляется повышенная САТ ($p<0,001$). Известно, что САТ отражает функциональное состояние тромбоцитов под действием естественных индукторов и ингибиторов агрегации. Увеличение САТ указывает на повышенную готовность к тромбообразованию. Одним из факторов увеличения САТ у исследуемых больных является снижение тромборезистентности сосудистой стенки вследствие повреждения эндотелия, определяемого ристомициновой агрегацией и повышением уровня ФВ и его активности в крови.

Таким образом, у больных хроническим алкоголизмом определяется дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся активацией начальных этапов агрегации и снижением максимальной амплитуды агрегации. Наряду с этим имеется снижение тромборезистентности сосудистой стенки в условиях повреждения сосудистого эндотелия.

Заключение

Полученные результаты исследования показали, что оксидативный стресс у больных хроническим алкоголизмом II стадии вызывает повреждение сосудистого эндотелия. Наряду с этим имеются хроническое вялотекущее воспаление интимы артерий, эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, гипертриглицеридемия. Любое из этих изменений может быть фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у исследуемых больных. Снижение тромборезистентности сосудистой стенки, повышение агрегационной активности тромбоцитов предполагают возможность развития первичного тромбоза либо атеротромбоза коронарных, мозговых артерий с тромбозо-окклюзивными осложнениями у больных хроническим алкоголизмом II стадии.

Список литературы

1. Александров А.А., Константинов В.В., Деев А.Д. и др. Потребление алкоголя и его связь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний мужчин 49-59 лет (данные проспективного исследования за 21,5 года) // Тер. Архив. — 2003. — №12. — С. 8—12.
2. Баркаган Э.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2002. — №1. — С. 65—71.
3. Воскобой И.В., Семёнов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) // Кардиол. — 2002. — №9. — С. 4—11.
4. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонина Т.В., Соболева Г.Н. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // Кардиология. — 1998. — №3. — С. 37—42.
5. Корякин А.М., Дадька И.В., Епифанцева Н.Н. и др. С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — №2. — С. 38—39.
6. Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремодуляции миокарда при сердечной недостаточности // Клини. мед. — 2003. — №2. — С. 4—7.
7. Насонов Е.А., Паникова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиол. — 2002. — №7. — С. 53—62.
8. Никитин Ю.П., Мотина О.В., Симонова Г.И. и др. Гипергомоцистеинемия у мужчин Новосибирска // Кардиология. — 2006. — №4. — С. 30—33.
9. Скворцов Ю.И. Поражение сердца при алкоголизме // Рос. кардиол. журнал. — 2000. — 5. — С. 41—44.
10. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу // Вопросы мед. химии. — 2001. — №2. — С. 41—46.
11. Хубития М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. — М., 2004. — 271 с.
12. Adachi J., Matsushita S., Yoshioka N. Plasma phosphatidylcholine hydroperoxide as new marker of oxidative stress in alcoholic patients // J. Lipid. Res. — 2004. — №45. — P. 967—971.
13. Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 443—447.
14. Bleich S., Bleich K. Moderate alcohol consumption and the risk of cardiovascular disease // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — №75(5). — P. 948—949.
15. Brattstrom L., Wilckern D.EL // Homocystein and cardiovascular disease: cause or effect? // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — №72(2). — P. 315—323.
16. De Bree A., Verschuren W.M.M., Blom H.J., Kromhout D. Alcohol consumption and plasma homocysteine: What's brewing? // Int. J. Epidemiol. — 2001. — №30. — P. 626—627.
17. De Bree A., Verschuren W.M.M., Kromhout D. et al. Homocysteine Determinants and the Evidence to What Extent Homocysteine Determines the Risk of Coronary Heart Disease // Pharmacol. Rev. — 2002. — №54. — P. 599—618.
18. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // Thromb. Haemost. — 1999. — №81. — P. 65—76.
19. Celermajer D.S., Sorensen K., Goch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and risk atherosclerosis // Lancet. — 1992. — №340. — P. 1111—1115.

20. Cravo M.L., Camilo M.E. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relation to folic acid and vitamins B6 and B12 status // *Nutrition*. — 2000. — №16(4). — P. 296—302.
21. Imhot A., Froehlich M., Brenner H. et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation // *Lancet*. — 2001. — Vol. 10. — P. 763—767.
22. Korczynska E., Ziolkowski M., Jendryczka-Mackiewicz E. et al. The concentration of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in alcohol dependent male patients // *Psychiatr. Pol.* — 2004. — №38(5). — P. 947—956.
23. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis and stabilization // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86. — Suppl: 3J-9J.
24. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis // *Clin. Lab. Haematol.* — 2000. — №22(3). — P. 133—143.
25. Mannucci P.M. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage // *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol.* — 1998. — №18. — P. 135—136.
26. Pearson T.A., Mensah G.A., Hong Y., Smith S.C. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice // *Circulation*. — 2004. — №110(25). — P. 543—544.
27. Potter K. Homocystein and cardiovascular disease: should we treat? // *Clin. Biochem. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 27—30.
28. Puddey I.B., Zilkens R.R., Croft K.D., Beilin L.J. Alcohol and endothelial function: a brief review // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2001. — №28. — P. 1020—1024.

THE ROLE OF FUNCTION CHANGES IN THE VASCULAR WALL IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM STAGE II

KORYAKIN A.M.

Investigated proinflammatory, vasoregulating, hemostatic functions of vascular wall in 60 patients with chronic alcoholism stage II. Infringement of redox processes: increasing the total oxidant and reducing the total antioxidant activity. Increased activity and the level of von Willebrand factor (vWF) shows damage to the vascular endothelium. There is a chronic indolent inflammation of the intima of the arterial wall by increasing the data hsSRB, α_1 -acid glycoprotein, ceruloplasmin. Increase in blood levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), reduced dilation of the brachial artery in the sample with reactive hyperemia, can say endothelial dysfunction in patients with chronic alcoholism. Determined by the degree of mild to moderate hyperhomocysteinemia, elevated triglycerides. Spotted platelet dysfunction, manifested by increased spontaneous platelet aggregation (SAT), hyperactivation of the initial stages of aggregation and a reduction of the maximum amplitude of aggregation. Thus, these changes of the vascular wall may increase the risk of cardiovascular disease in patients with chronic alcoholism.

Key words: vascular wall, chronic alcoholism, alcohol cardiomyopathy pathogenesis