

Н.Н. Илов¹, Р.Н. Шварц², Т.Н. Панова², В.В. Белопасов²

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ СПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АМЛОДИПИНОМ

¹НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

²ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Были изучены ауторегуляция мозгового кровотока, качество жизни и когнитивно-мнестические способности у больных гипертонической болезнью (ГБ) на фоне монотерапии амлодипином. Проведенное лечение в целом оказывало позитивное влияние на исследуемые показатели. Однако, даже при нормализации артериального давления регистрировались парадоксальные реакции средней мозговой артерии при проведении вентиляционных проб. Терапия амлодипином улучшала физический компонент качества жизни, но неоднозначно влияла на душевное благополучие, повышала концентрацию и переключаемость внимания, улучшала память больных ГБ. Авторы пришли к выводу о необходимости проведения комплексной оценки исследуемых параметров для повышения эффективности гипотензивной терапии в профилактике нарушений мозгового кровотока и развития когнитивного дефицита.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ауторегуляция мозгового кровотока, качество жизни, когнитивные функции, амлодипин.

N.N. Ilov, R.N. Shvarts, T.N. Panova, V.V. Belopasov

CEREBRAL BLOOD FLOW AUTOREGULATION, QUALITY OF LIFE AND COGNITIVE-MNESTIC CAPABILITIES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DURING AMLODIPINE TREATMENT

Cerebral blood flow autoregulation, quality of life and cognitive functions were studied in patients with essential arterial hypertension during monotherapy by amlodipine. The therapy improved these parameters. But in spite of arterial blood pressure stabilization paradox reactions of middle cerebral artery were registered. Admission of amlodipine improved physical component but influenced on mental state of quality of life, raised concentration and differentiation of attention, improved memory of EAH patients. The authors concluded the necessity of complex evaluation of studied parameters to raise efficiency of hypotensive therapy in cerebral injury and cognitive deficiency prophylaxis.

Key words: essential arterial hypertension, cerebral blood flow autoregulation, quality of life, cognitive functions, amlodipine.

Во многих странах артериальная гипертензия (АГ) определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. АГ вызывает комплекс функциональных расстройств, проявляющихся нарушением системы ауторегуляции мозгового кровотока (АМК). АГ способствует сдвигу нижнего и верхнего уровня АД в сторону его более высоких значений, что может приводить к развитию нарушения мозгового кровообращения [2].

Социальный ущерб, связанный с АГ, обусловлен не только высоким уровнем инвалидизации и госпитализаций при этом заболевании, но и значительным снижением качества жизни (КЖ) пациентов [4]. В настоящее время можно считать доказанными как связь между артериальной гипертензией и риском деменции [5], так и необходимость стойкого снижения АД до целевых значений для ее успешной профилактики [1].

Несмотря на несомненную важность изучения АМК, КЖ и когнитивно-мнестических функций у больных ГБ, комплексная оценка этих показателей в работах, посвященных изучению протективных эффектов гипотензивной терапии, дается крайне редко, а исследования, в которых изучаются все эти показатели, единичны.

Цель исследования: дать комплексную оценку ауторегуляции мозгового кровотока, качества жизни и когнитивно-мнестических функций больных ГБ на фоне терапии амлодипином.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 больных гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст 43,2 (5,1) лет), проходившие амбулаторное лечение в поликлинике НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань. Исключались пациенты с симптоматической АГ, кризовым течением ГБ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3-х месяцев до включения в исследование.

Мозговой кровоток исследовали на ультразвуковой системе Toshiba Xario (Япония), проводилась транскраниальная доплерография с визуализацией средней мозговой артерии, измерением средней линейной скорости кровотока (ЛСК), пульсативного индекса Gosling (PI) и индекса резистивности (RI). Осуществлялась кап-

нометрия с регистрацией процентного содержания углекислого газа в выдыхаемом воздухе (капнометр Capnocoount-mini, Weimnamm, Германия). Параметры оценивались в покое и при проведении функциональных проб: гиперкапнической (произвольная задержка дыхания) и гипокапнической (индуцированная гипервентиляция). По формулам Lindegaard K.F., Ringelstein E.B., Widder B. вычислялись коэффициенты и индексы реактивности на гипер- и гипокапническую нагрузку (Кр+, Кр- и Ир+, Ир-, соответственно), индекс вазомоторной реактивности (ИВМР).

Для исследования КЖ использовался общий опросник SF-36, состоящий из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH).

Для исследования когнитивных функций использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Согласно протоколу исследования, на первом визите (В₁) пациент, соответствующий критериям включения, ознакомился с целью проведения исследования, подписывал информированное согласие на участие в исследовании. Проводился физикальный осмотр, регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях. В течение 7 дней пациенту отменялась вся гипотензивная терапия (период «отмывания»). На визите В₀ проводился физикальный осмотр, включающий измерение АД в покое, исследование АМК, КЖ и когнитивных функций. Кроме регистрации систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), высчитывалось среднее АД (АД_{ср}) по формуле: $АД_{ср} = (САД + 2 \times ДАД) / 3$. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то ему выдавался исследуемый препарат Амлодипин (Кардилопин, фирмы «Эгис») в суточной дозе 5 мг. В случае неэффективности назначенной гипотензивной терапии через 1 неделю после назначения препарата увеличивал суточную дозировку препарата до 10 мг.

Визит В₁ проводился через 2 недели (± 3 дня) после визита В₀. В случае достижения «целевых» цифр АД (<140/90 мм рт. ст., а при наличии СД <130/85 мм рт. ст.) проводилось повторное исследование АМК, КЖ и когнитивных функций, исследование считалось завершенным, полученные данные использовались для дальнейшего анализа.

Для обработки материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft). Проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков, имеющие приближенно нормальное распределение, описаны в формате среднее значение (среднее квадратическое отклонение), в случае отличного от нормального распределения, центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых группах проводили при помощи непараметрических методов. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Из таблицы 1 видна статистически достоверная тенденция к увеличению показателей АМК у пациентов с ГБ на фоне монотерапии амлодипином. У пациентов с ГБ 1 степени после проведения курса монотерапии амлодипином отмечается увеличение всех показателей АМК, тенденция характерная в общем для этой группы. При 2 и 3 степени ГБ регистрируется повышение только ИВМР, являющегося интегральным показателем АМК (рис. 1).

Таблица 1

Динамика показателей АМК на фоне монотерапии амлодипином

Показатель АМК	До лечения	После лечения	Уровень достоверности, p
Кр+	26,96 (15,92; 43,24)	28,68 (12,15; 51,13)	0,001
Кр-	30,39 (19,76; 40,66)	32,78 (21,3; 44,47)	0,003
Ир+	11,91 (6,6; 25,7)	12,64 (4,91; 27,8)	0,02
Ир-	8,59 (3,88; 17,63)	9,24 (4,44; 17,5)	0,001
ИВМР	56,12 (46,44; 71,58)	60,09 (44,89; 77,2)	0,02
PI	0,78 (0,68; 0,93)	0,89 (0,78; 1,07)	0,1
RI	0,51 (0,47; 0,57)	0,58 (0,54; 0,66)	0,07

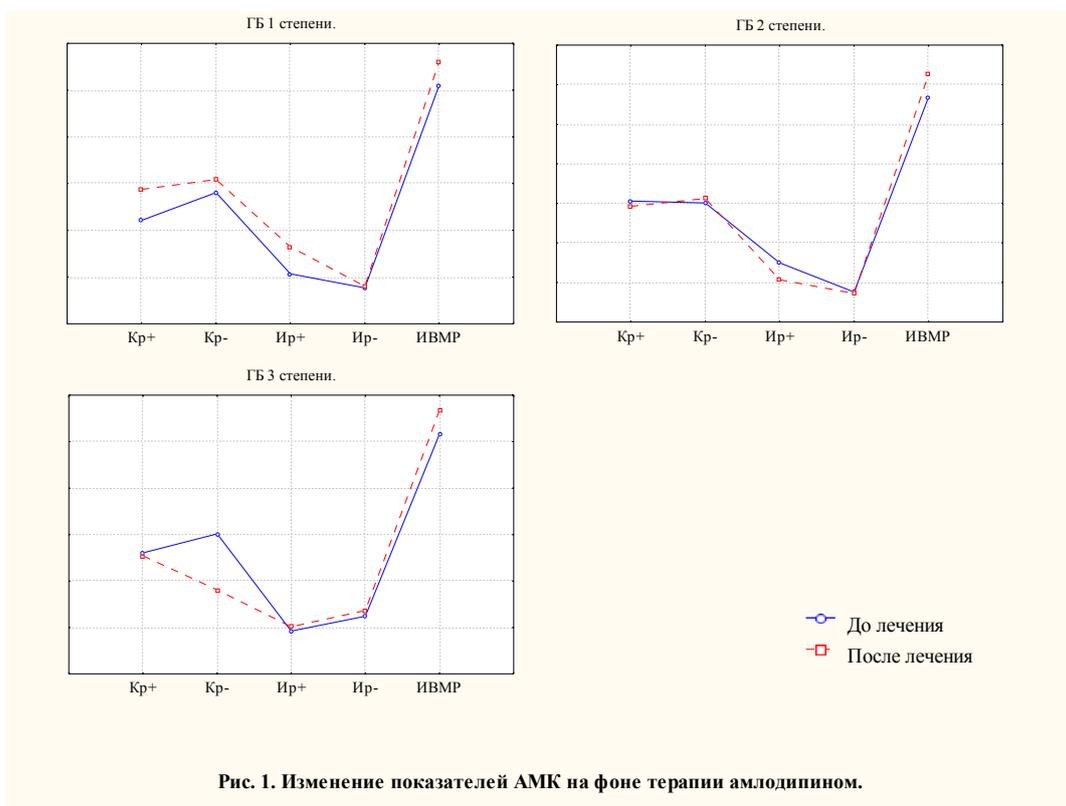
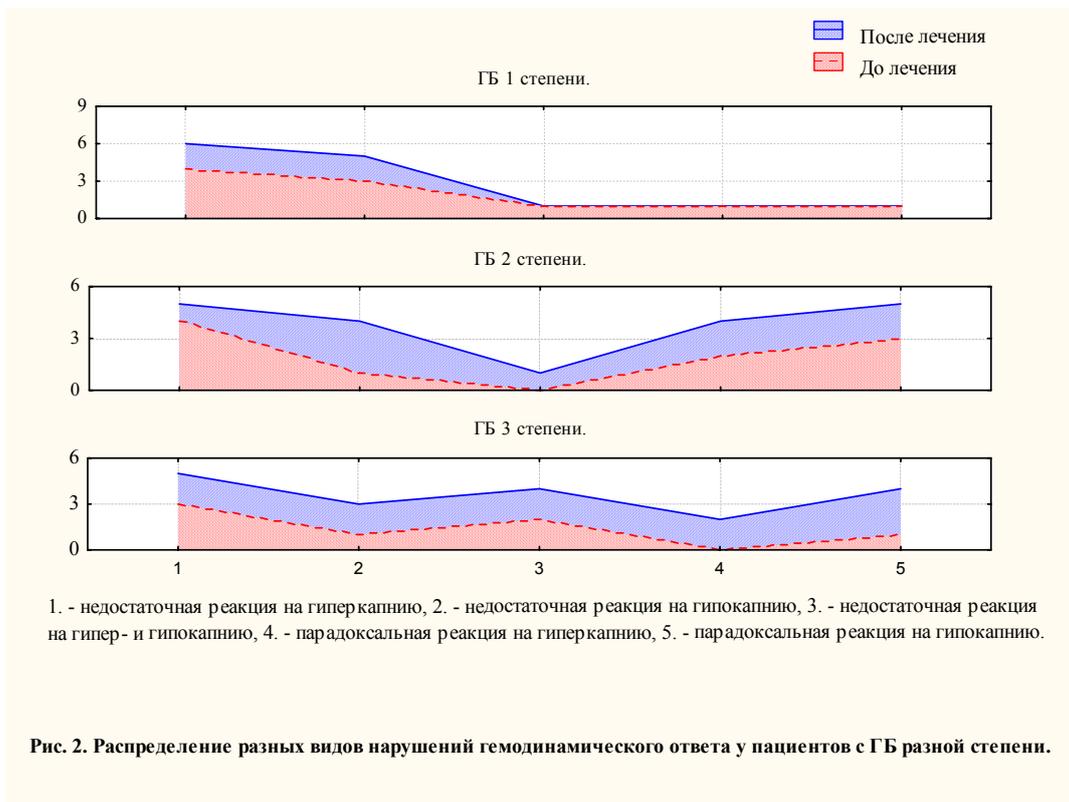


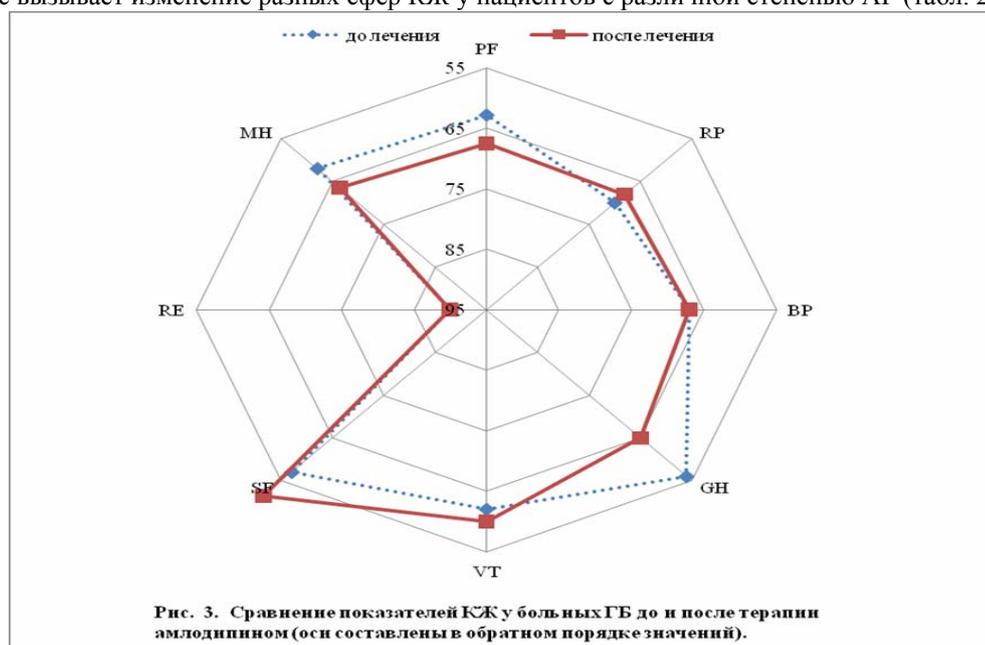
Рис. 1. Изменение показателей АМК на фоне терапии амлодипином.

Вместе с тем, если обратить внимание на показатели реактивности СМА, то у больных с ГБ 1 степени коэффициенты реактивности, изначально несколько различающиеся в значениях, после терапии амлодипином максимально приближаются друг к другу. У пациентов с 2 степенью АГ Кр+ и Кр- фактически не изменяются. У больных с 3 степенью ГБ под влиянием гипотензивной терапии амлодипином отмечается резкое уменьшение Кр- на 42% от исходного уровня. До проведения лечения во всех группах в целом регистрировались примерно равные коэффициенты реактивности на гипер- и гипоканнические нагрузки, после монотерапии амлодипином в группе пациентов с ГБ 3 степени Кр- составил 17,38 (5,94; 22,79), а Кр+ стал равен 25,43 (9,7; 30,78), что может указывать на нарастание признаков ангиодистонии по гипертоническому типу. Учитывая исходно более высокие цифры АД, выявленные изменения соотношения Кр+/Кр- у пациентов с ГБ 3 степени могут отражать компенсаторно-приспособительные реакции системы АМК в ответ на резкое снижение системного АД.

Анализ выявленных нарушений реакций СМА на вентиляционные нагрузки показал существенную разницу во всех исследуемых подгруппах. Исходно максимальный процент выявленных нарушений гемодинамического ответа СМА на вентиляционные нагрузки зарегистрирован в подгруппе с 1 степенью АГ – 62,5%, при 2 и 3 степени АГ этот показатель был примерно равным: 52,6% и 50% соответственно. Такой высокий процент у больных с 1 степенью АГ, возможно, связан с тем, что при 1 степени повышении АД у больных, не получающих гипотензивную терапию, механизмы АМК не задействованы в полной мере, следовательно, это создает предпосылки для возникновения мозговых сосудистых катастроф. С другой стороны, после проведенной гипотензивной терапии амлодипином именно у этой подгруппы отмечается максимальное уменьшение нарушений реакции СМА на гипер- и гиповентиляционные нагрузки: на 37,5% (до 25%), притом, что у пациентов с 2 степенью АГ эти нарушения выявлялись на 5,2% реже (у 47,4% больных), в то время как в подгруппе ГБ 3 степени процент выявления нарушений гемодинамического ответа СМА на вентиляционные пробы после гипотензивной терапии амлодипином даже возрос на 28,5% (выявлялись у 78,6% пациентов). Важно, что среди разных видов нарушения гемодинамического ответа у пациентов со второй и третьей степенью выявляются парадоксальные реакции на гипер- и гипоканнические нагрузки, что может свидетельствовать о снижении толерантности церебральных сосудов к перепадам перфузионного давления (рис. 2).



При оценке КЖ после проведения терапии амлодипином отмечается прирост показателей по шкалам GH и PF, что может указывать на изменение позиции пациента к гипотензивной терапии – более оптимистичный взгляд на перспективы лечения, повышение комплайенса. Положительный эффект проведенная терапия оказывает и на психическое здоровье (шкала MH), уменьшая частоту депрессивных и тревожных состояний, что особенно важно, учитывая мнение ряда авторов, подчеркивающих воздействие АГ на эту сферу качества жизни пациентов [3, 6] (рис. 3). Улучшение КЖ после терапии амлодипином, проявляющееся снижением тревоги, выявлено и в других работах [8]. Между тем, в некоторых исследованиях были получены обратные результаты [7]. Таким образом, после терапии амлодипином регистрируется улучшение показателей, характеризующих физический компонент КЖ (шкалы GH, PF). Однозначно оценить влияние проведенного лечения на психологический компонент здоровья не представляется возможным. Так, отмечается уменьшение значений шкалы SF возможно свидетельствует о снижении уровня общения больных после терапии амлодипином. Учитывая неоднозначность изменений психологического компонентом КЖ на фоне гипотензивной терапии амлодипином, особый интерес вызывает изменение разных сфер КЖ у пациентов с различной степенью АГ (табл. 2).



Динамика изменений показателей КЖ после терапии амлодипином

Показатель КЖ		До лечения**	После лечения**	Уровень достоверности, р
PF	1 степень	76,5 (72; 81)	73 (70; 78)	0,3
	2 степень	67,5 (63; 76,5)	63 (59; 71)	0,12
	3 степень	50,5 (45; 57)	59 (53; 67,5)	0,01
RP	1 степень	67,5 (22,5; 90)	65 (23; 91)	0,12
	2 степень	81 (0; 90)	82 (0; 91)	0,3
	3 степень	66 (39; 90)	66 (39; 91)	0,19
BP	1 степень	67 (47; 90)	72 (47; 91)	0,07
	2 степень	56 (37; 90)	56 (37; 91)	0,4
	3 степень	60 (37; 90)	66 (41; 100)	0,1
GH	1 степень	72 (63; 76,5)	91 (88; 100)	0,006
	2 степень	56 (47; 63)	64 (53; 72)	0,002
	3 степень	43 (36; 54)	37 (31; 47)	0,1
VT	1 степень	67,5 (52; 76,5)	62 (47; 73)	0,1
	2 степень	54 (41; 67,5)	54,5 (41; 68)	0,09
	3 степень	58 (45; 67,5)	58 (45,5; 68)	0,07
SF	1 степень	67,5 (57; 90)	74 (57; 91)	0,12
	2 степень	57 (47; 75)	47 (39; 62)	0,001
	3 степень	49 (44; 57)	42 (38,5; 49)	0,02
RE	1 степень	90 (60; 90)	90 (30; 90)	0,2
	2 степень	90 (30; 90)	91 (30; 91)	0,18
	3 степень	90 (60; 90)	91 (61; 91)	0,03
MH	1 степень	72 (61; 72)	86 (73; 97)	0,01
	2 степень	54 (47; 68)	54,5 (47; 69)	0,08
	3 степень	57 (47; 68)	57 (47; 69)	0,6
CB	1 степень	-1 (-3; 0)	-1 (-2; -1)	0,12
	2 степень	-3 (-6; -1)	-3 (-6; -1)	0,1
	3 степень	-4 (-10; -1)	-3 (-8; 0)	0,01

Примечание: ** - результаты указаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля).

У пациентов с ГБ 1 степени после проведенной терапии определяется статистически достоверное увеличение показателей КЖ по шкалам GH и MH. Вероятно, достижение «целевых» значений АД у больных с 1 степенью АГ ассоциируется с улучшением субъективной оценки больным состояния своего здоровья. Важно, что прирост по шкале GH может указывать и на более оптимистичный взгляд самих больных на перспективы лечения, что, как правило, определяет высокую приверженность к назначенной терапии. На этом позитивном эмоциональном фоне вполне логичным кажется увеличение значений MH, являющегося индикатором положительных эмоций.

При 2 степени АГ также определяется увеличение показателей шкалы GH, что, возможно, указывает на то, что пациенты в целом позитивно оценивают назначенную гипотензивную терапию и ее влияние на свое здоровье. Между тем, у той же группы пациентов выявляется статистически достоверное снижение значений шкалы SF, что может свидетельствовать об ограничении социальных контактов. Принимая во внимание появление таких изменений после терапии амлодипином и положительную динамику по шкале GH, можно предположить, что ограничение социальной активности у пациентов с ГБ 2 степени возможно связано не только с самим заболеванием, но и с назначенным лечением. Между тем, не представляется возможным разграничить влияние на данный аспект КЖ гипотензивной терапии как таковой и рекомендаций по изменению образа жизни. Возможно, именно необходимость изменить свой образ жизни в некоторых случаях может субъективно расцениваться пациентами как фактор, ограничивающий общение.

В группе больных с 3-ей степенью АГ на фоне проведенной гипотензивной терапии отмечается снижение показателей SF, RE, а также CB. Необходимость ограничить социальные контакты (снижение показателей шкалы SF) в итоге ухудшает эмоциональное состояние, что мешает выполнению повседневной деятельности (снижение показателей шкалы RE). Вместе с тем, регистрируется статистически достоверное повышение показателей шкалы физического компонента – PF. Это может объясняться выводами крупных рандомизированных исследований, доказавших, что при применении дигидропиридиновых пролонгированных АК улучшается переносимость физических нагрузок вследствие снижения АД, уменьшения периферического сосудистого сопротивления, в результате чего уменьшается потребность миокарда в кислороде при физической работе [9].

После проведенного лечения амлодипином отмечается регресс когнитивного дефицита, проявляющийся в приросте суммарного балла MMSE, как результат, у больных ГБ предметные нарушения стали регистрироваться на 10% реже (рис. 4). Определяются увеличения значений и по другим показателям, оценивающим

когнитивные функции. В таблице 3 указан процент больных ГБ, у которых регистрируется снижение тех или иных показателей MMSE. Статистически значимые различия отмечены по шкалам «Ориентация во времени», «Внимание», «Память» и суммарному баллу MMSE. При этом результаты при выполнении письменной команды существенно не изменились. У больных с 1 степенью АГ изменения исследуемых показателей оказались статистически не достоверными. У больных с АГ 2 степени на фоне лечения примерно в равной степени улучшились параметры по оцениваемым когнитивным шкалам. При этом эффективнее всего полученная гипотензивная терапия оказывала влияние на внимание и память больных (нормальные показатели регистрировались соответственно на 5% и 6% чаще). У больных с 3 степенью АГ максимальный прирост (13%) отмечается по шкале «Внимание», что подчеркивает эффективность гипотензивной терапии амлодипином в коррекции когнитивного дефицита у этой группы больных. Таким образом, у больных ГБ были выявлены нарушения, касающиеся АМК, когнитивно-мнестических способностей, КЖ. Вместе с тем, давать комплексную оценку этим важным показателям справедливо лишь после проведения анализа связи между ними.

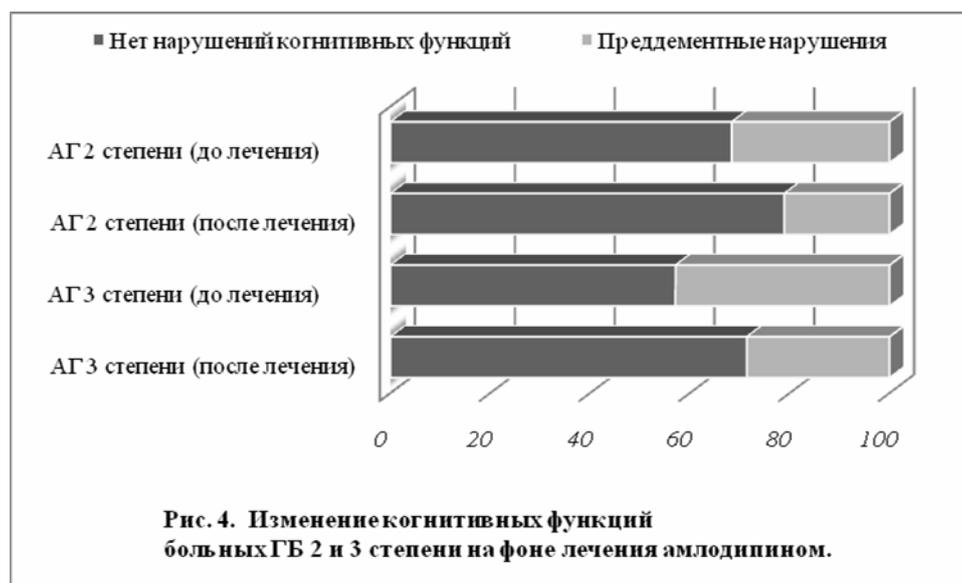


Рис. 4. Изменение когнитивных функций больных ГБ 2 и 3 степени на фоне лечения амлодипином.

Таблица 3

Частота регистрации снижения показателей MMSE на фоне лечения амлодипином

		Суммарный балл MMSE	Ориентация во времени	Внимание	Память	Письменная команда
АГ 1 степени	исходно	2%	4%	14%*	8%	6%
	после лечения	0%	2%	8%*	2%	4%
АГ 2 степени	исходно	12%*	20%*	15%*	10%*	8%
	после лечения	8%*	14%*	10%*	4%	8%
АГ 3 степени	исходно	12%*	7%	24%*	13%*	6%
	после лечения	8%*	4%	11%*	8%	6%
У всех обследованных больных ГБ	исходно	26%*	31%*	53%*	31%*	20%
	после лечения	16%*	20%*	29%*	14%*	18%

Примечание: * - различия внутри групп статистически достоверны, $p < 0,05$.

Зарегистрированы прямые корреляции между уровнем ДАД и показателями АМК – Кр- и Ир-, указывающие на степень вазоконстрикции, индуцированной гипоканией. Так как само по себе повышение ДАД приводит к постсистолическому переполнению сосудов объемом, то выявленные корреляции представляются

вполне логичными. Следовательно, повышение ДАД, возможно, ограничивает вазодилататорный резерв церебральных сосудов.

Нарушение внимания – одно из первых проявлений когнитивного дефицита у больных АГ. Выявлены отрицательные корреляции между уровнем САД, срАД и баллом, полученным при оценке внимания. Такие же связи определяются между уровнем САД, срАД и суммарным баллом MMSE, что указывает на взаимосвязь повышенного САД и срАД с уровнем когнитивного дефицита. Проведенный корреляционный анализ указывает на наличие статистически достоверных отрицательных корреляций между уровнем ДАД и показателями КЖ по шкалам GH и BP ($r = -0,32$ и $r = -0,30$ соответственно). Выявлены отрицательные корреляции между RP, RE, CB и вариантами нарушения гемодинамического ответа СМА на вентиляционный стимул. Перечисленные показатели КЖ имели меньшие значения у больных ГБ с парадоксальными вариантами реакции СМА. Выявленная связь затрагивает параметры, оценивающие ограничение повседневной деятельности больных ГБ как их физическим, так и эмоциональным состоянием.

Выводы.

1. Монотерапия антагонистом кальциевых каналов амлодипином в целом оказывает позитивное влияние на показатели ауторегуляции мозгового кровотока, качество жизни, когнитивно-мнестические способности больных ГБ. Между тем, даже при нормализации АД выявляются парадоксальные реакции на гипер- и гипоканнические нагрузки, что может свидетельствовать об истощении гемодинамического вазодилатационного резерва церебральных сосудов. Терапия амлодипином улучшает физический компонент качества жизни, но неоднозначно влияет на душевное благополучие. Гипотензивный эффект препарата способствовал повышению концентрации и переключаемости внимания, улучшению памяти.

2. Выявлены корреляции между уровнем АД с одной стороны, и показателями ауторегуляции мозгового кровотока и оценочными параметрами когнитивно-мнестических функций и показателями качества жизни, с другой стороны, а также между показателями качества жизни и вариантами гемодинамического ответа церебральных сосудов на метаболический стимул.

3. Комплексная оценка ауторегуляции мозгового кровотока, качества жизни, когнитивно-мнестических функций больных ГБ позволяет повысить приверженность к лечению, эффективность гипотензивной терапии в профилактике нарушений мозгового кровотока и развитии когнитивного дефицита, минимизировать риск развития гипоперфузионных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2006 – № 8. – С. 38-42.
2. Логачева И.В., Иванова И.В., Почепцова Л.В. [и др.]. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. – 2005. – Т. 11, № 4. С. 39-43.
3. Нечаева Г.И., Терещенко Ю.В., Логинов Л. Е. Опыт применения амлодипина у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией // *Лечащий Врач*. – 2010. – № 2. – С. 17-20.
4. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Абакумов Ю.Е. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни // *Кардиология*. – 2003. – № 3. – С. 99-102
5. Полятыкина Т.С., Мишина И.Е. [и др.] Оценка эффективности, безопасности, влияния на когнитивные функции и эмоциональную сферу антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 53-57.
6. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. – М., 2005. – 777 с.
7. Терещенко Ю.В., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: клиническая эффективность амлодипина. Материалы международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2010. – С. 19-21.
8. Шуникова М.И. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией // *Консилиум-медикум*. – 2008. – Т. 10, № 11, С. 30-35.
9. Neal B, MacMahon S, Chapman N [et al.]. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9246 – P. 1955-1964.

Илов Николай Николаевич, врач отделения функциональной диагностики НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5, тел. (8512) 46-11-21, e-mail: nikolmaks@mail.ru

Шварц Роман Николаевич, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-32, e-mail: sam_tbl@list.ru

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Белопасов Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

УДК 616.155.392.8-036; 616-091.818

© Е.Г. Овсянникова, И.С. Ковалинская, Л.В. Заклякова, 2011

Е.Г. Овсянникова, И.С. Ковалинская, Л.В. Заклякова

ИНИЦИАТОРЫ АПОПТОЗА КАСПАЗА 9 И sFAS-L – РОЛЬ В ОЦЕНКЕ ИСХОДОВ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В настоящее время достигнуты значительные успехи в терапии хронического миелолейкоза. На фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ (гливеком) у большинства пациентов возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии. Однако часть пациентов остается резистентной к лечению. В работе изучается роль маркеров апоптоза каспазы 9 и sFAS-L в оценке исходов терапии хронического миелолейкоза.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, апоптоз, каспаза 9, sFAS-L.

E.G. Ovsyannikova, I.S. Kovalinskaya, L.V. Zaklyakova

THE INITIATORS OF APOPTOSE CASPAZA 9 AND sFAS-L – ROLE IN THE ESTIMATION OF THERAPY OUTCOMES IN CHRONIC MYELOLEUKOSIS

The significant success is achieved in therapy of chronic myeloleukosis. On the base of treatment by inhibitors tirozinkinaza (glivecom) most patients received stable clinico-hematologic and cytogenetic remission. But some patients may be resistant to treatment. The investigation deals with marker's role of apoptoze caspaza 9 and sFAS-L in estimation of therapy out-comes in case with chronic myeloleukosis.

Key words: chronic myeloleukosis, apoptoze, caspaza 9, sFAS-L.

Успехи, достигнутые в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) за последнее десятилетие, связаны с применением препаратов, обладающих антитирозинкиназной активностью [4]. Представитель первого поколения ингибиторов тирозинкиназ – иматиниба мезилат или гливек (Glivec, Gleevec) [12].

Гливек блокирует активность белка BCR-ABL, который играет ведущую роль в злокачественной трансформации клеток при хроническом миелолейкозе [1]. Использование гливека в клинической практике, позволило получить высокие показатели достижения гематологической, цитогенетической, молекулярной ремиссии [3]. Однако остается большой процент больных, демонстрирующих резистентность или непереносимость гливека [10]. Это определяет необходимость поиска дополнительных маркеров прогноза и ожидаемого эффекта от терапии.

Предполагается, что развитие лейкоза и опухолевый рост являются результатом дисбаланса между пролиферацией клеток и программированной клеточной смертью [2]. Для оценки апоптоза и основных механизмов, ответственных за его развитие, в практическом плане широко используются маркеры ключевых точек генетической программы клеточной смерти: протеинов p53, Bcl-2, Bax, Fas (APO-1/CD-95) [6]. Центральным звеном в механизме апоптоза является протеолитическая система, включающая семейство белков, называемых каспазами. Инициаторы (каспаза-8 и -9) расщепляют и активируют каспазы эффекторы (каспаза-3). Активация каспаз запускает протеолитический каскад реакций, ведущих к гибели клетки [3, 7].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению апоптоза при онкопатологии [8, 9, 11]. Однако роль маркеров апоптоза при хроническом миелолейкозе освещена в единичных работах [5].

Цель исследования: определить значение маркеров апоптоза (каспазы 9 и sFAS-L) в оценке исходов терапии гливекком у больных хроническим миелолейкозом.

Материалы и методы: в исследование вошли 54 больных хроническим миелолейкозом (хроническая фаза). Средний возраст обследованных составил 55 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. Все больные имели клинико-морфологическое и цитогенетическое подтверждение диагноза. В процессе исследования было проведено 270 цитогенетических и 200 молекулярных исследований. Характер ответа на лечение определялся согласно критериям Европейского общества по изучению хронического миелолейкоза European Leukemia Net (ELN-2009). Иммуноферментное исследование сыворотки крови проводилось с использованием наборов для