

Изменение величины AI, PER, ET, PER/ET на фоне лечения кораксаном у больных ИБС и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей ($M \pm m$)

Параметры		Группы	Исходно	Период лечения		
				1 мес.	2 мес.	3 мес.
AI	пр.	осн	1,29±0,02	1,31±0,01	1,26±0,02	1,28±0,01
		контр	1,24±0,02	1,27±0,02	1,22±0,03	1,25±0,01
	одностор. пр.	осн	1,19±0,02	1,17±0,02	1,16±0,02	1,18±0,02
		контр	1,16±0,01	1,15±0,01	1,17±0,02	1,15±0,01
ET (мс)	двухстор.	осн	279,3±11,0	306,4±10,1*	311±9,5 *	304±9,8*
		контр	267,2±10,2	284,2±11,3	276,8±9,8	262,4±10,3
	одностор.	осн	287,1±8,1	302,4±7,9*	308,6±7,2*	311,2±7,4*
		контр	301,2±9,2	314,8±8,4	306,4±9,6	298,3±11,2
PER (мс)	двухстор.	осн	144,3±5,2	125,1±5,0*	118,2±4,0*	117,4±5,2 *
		контр	139,6±5,9	144,8±4,8	147,2±5,2	141,6±4,6
	одностор.	осн	156,8±4,6	131,6±4,3*	129,7±5,1*	131,4±4,4*
		контр	151,2±6,2	143,4±6,0	147,3±5,8	145,9±4,3
PER\ET	двухстор.	осн	0,52±0,01	0,4±0,01*	0,38±0,01*	0,38±0,01*
		контр	0,52±0,01	0,5±0,01	0,53±0,01	0,53±0,01
	одностор.	осн	0,54±0,01	0,43±0,01*	0,42±0,01*	0,42±0,01*
		контр	0,5±0,01	0,46±0,01	0,48±0,01	0,49±0,01

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до пробы.

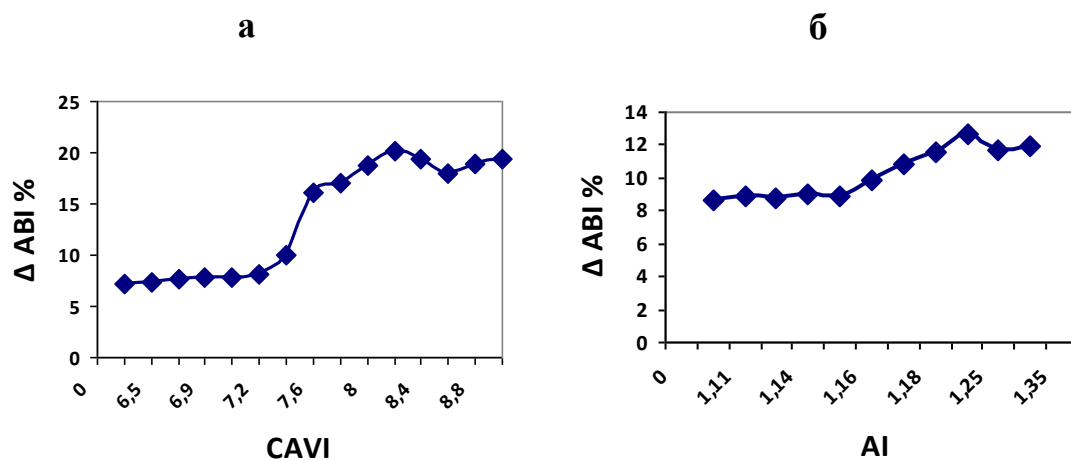


Рис. 3. Зависимость степени изменения ABI от исходного значения CAVI (а) и AI (б) у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на фоне 3-месячной комплексной терапии, включающей кораксан.

нии составляет $r = -0,69$, если величина CAVI превышает 7,65, а коэффициент корреляционной зависимости увеличения ABI от AI составляет $r = -0,72$ и проявляется при значении AI больше 1,17.

Особый интерес представляет наличие корреляционных взаимосвязей динамики MAR (отражающей остроту пульсовой волны в магистральном сосуде) с UT на нижних конечностях при двухстороннем поражении ($r = -0,83$ слева, $r = -0,78$ справа), с ET ($r = -0,74$ слева, $r = -0,77$ справа) и степенью увеличения ABI ($r = +0,70$ слева, $r = +0,75$

справа). При этом динамики MAP на непораженных конечностях (плечи) не отмечено, отсутствует значимая корреляционная связь MAP на непораженной верхней конечности с UT, ET и ABI.

При оценке изменений со стороны параметров региональной гемодинамики, показателей жесткости сосудистого русла у больных основной группы с преимущественно односторонним поражением нижних конечностей установлено, что описанные выше корреляционные взаимосвязи между указанными показателями проявляются исключительно между параметрами на стороне

поражения. Параметры, полученные с интактных или мало пораженных конечностей, подобных корреляционных взаимосвязей не имеют.

Примечательно, что снижение на стороне поражения УТ при одностороннем поражении нижних конечностей в основной группе коррелирует с удлинением ЕТ ($r=-0,68$ для стороны поражения) и не взаимосвязан при оценке непораженной стороны ($r=-0,36$).

В то же время степень увеличения АВІ на пораженной стороне тесно коррелирует со степенью снижения УТ ($r=-0,73$ для пораженной стороны и $r=-0,28$ для непораженной) и степенью увеличения в процессе терапии кораксаном ЕТ ($r=+0,67$ для пораженной стороны, $r=+0,34$ для непораженной).

При одностороннем поражении на стороне поражения обнаружено наличие корреляционных взаимосвязей динамики MAR (отражающей остроту пульсовой волны в магистральном сосуде) с УТ на нижних конечностях на стороне поражения ($r=-0,80$), на интактной стороне - $r=-0,34$, с ЕТ ($r=-0,71$ на стороне поражения, $r=-0,24$ на интактной стороне) и степенью увеличения АВІ ($r=+0,73$ на стороне поражения, $r=+0,35$ на интактной стороне).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о способности кораксана, не оказывающего прямого влияния на параметры жесткости сосудистой стенки, улучшать прохождение пульсовой волны (объемный кровоток) в области стенотического поражения артерии нижней конечности у больных хронической ИБС со стабильной стенокардией. Это позволяет рекомендовать такой категории больных кораксан как эффективное антиангинальное средство выбора, обладающее отрицательным хронотропным эффектом и способствующее улучшение кровотока через стенозированную артерию, что, вероятно, обусловлено изменением формы и продолжительности пульсовой волны в пораженной артерии нижней конечности на фоне изменения внутрисердечной гемодинамики под влиянием кораксана [6].

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Включение кораксана как антиангинального средства у больных хронической ИБС на фоне облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей позволяет улучшить параметры объемного кровотока в пораженной конечности.

2. Кораксан не оказывает непосредственного влияния на параметры эластических свойств артериальной сосудистой стенки у больных хронической ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, но улучшение параметров объемного кровотока в пораженной конечности под воздействием препарата проявляется при высоких значениях АІ и САVI, а величина их позитивной динамики в процессе лечения находится в тесной корреляционной зависимости от степени исходной жесткости сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: Некоторые современные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики // Клинич. медицина. – 1999. – № 2. – С. 9-13.
2. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 412 с.
3. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. – 2008. – 994 с.
4. Метелица В.И. Руководство по клинической фармакологии в кардиологии. – М., 2005. – 610 с.
5. Милягина И.В., Милягин В.А., Грекова М.В., Коптева В.В. Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии у молодых // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 4. – С. 14-21.
6. Михин В.П., Авдеева Н.В. Состояние систоло-диастолической функции левого желудочка у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на фоне терапии кораксаном // Человек и его здоровье. – 2011. – Т. 3. – С. 104-108.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. – 2005. – Т. 10. – С. 45-50.
8. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Contribution of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. // Am. J. Physiol. Heart Circ. – 2003. – Vol. 284. – P. 676 – 682.
9. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles // Vasc.Med. – 2007 – Vol. 12, N 4. – P. 329-341.
10. Van Bortel LM., Duprez D., Starmans-Kool MJ et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. // Am J Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 445–452.

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

© *Нагоев Б.С., Камбачокова З.А., *Дубинина Н.В., **Калюжин О.В.*

Кафедра инфекционных болезней

Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, Нальчик, КБР;

*** кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

Национального фармацевтического университета, Харьков, Украина;

**** кафедра клинической иммунологии и аллергологии**

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: K.zareta.7@mail.ru

Проведено исследование динамики концентрации основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα) в сыворотке крови 65 больных с рецидивом хронической генитальной герпесвирусной инфекции. Установлено достоверное повышение уровня этих цитокинов с максимальными значениями в период разгара заболевания. В период угасания клинических симптомов наблюдается понижение их концентрации с неполной нормализацией в период реконвалесценции. Изменения уровня ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα в сыворотке крови больных с рецидивом генитального герпеса зависели от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: рецидивирующая генитальная герпесвирусная инфекция, цитокины, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα.

DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE CONCENTRATION IN SERUM OF PATIENTS WITH RECURRENT GENITAL HERPES

Nagoev B.S., Kambachokova Z.A., Dubinina N.V., Kalyuzhin O.V.

Department of Infectious Diseases of Kh.M. Berbekov Cabardian-Balkarian State University, Nalchik, CBR;

Microbiology, Virology, Immunology Department of National University of Pharmacy, Kharkov, Ukraine;

Department of Clinical Immunology & Allergology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Dynamics of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6 and TNFα) concentrations has been studied in serum of 65 patients with relapse of recurrent genital herpes. We found out the significant increase in the cytokines levels with a maximum at the peak of a disease. Concentrations of the cytokines were gradually decreasing at the stage of recovery but still remained elevated in remission. The changes of the serum levels of IL-1β, IL-6 and TNFα in patients with relapse of genital herpes were dependent on the stage and severity of the disease.

Keywords: recurrent genital herpes, cytokines, IL-1β, IL-6, TNFα.

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов являются одними из наиболее распространенных возбудителей вирусных инфекций, уступая в этом отношении только вирусу гриппа [1, 4]. Генитальный герпес примерно в 80% случаев вызывается ВПГ-2, в 20% – ВПГ-1. На территории России и в странах СНГ от хронической герпесвирусной инфекции страдают более 25 миллионов человек. Число лиц с вновь выявленным генитальным герпесом ежегодно в РФ возрастает более чем на 10% [3, 5]. ВПГ-инфекция представляет серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения. Первичное инфицирование или рецидивы во время беременности очень опасны для плода, так как могут привести к самопроизвольному выкидышу, мертворождению, формированию пороков развития. У женщин с бессимптомным течением генитального герпеса наиболее часто отмечается заражение плода или новорожденного. При герпесвирусной инфекции как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса развиваются иммунодефицитные со-

стояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма [2].

Профиль цитокинов в сыворотке крови можно рассматривать как важнейшую характеристику иммунной системы, позволяющую глубже понять механизмы патогенеза многих инфекционных заболеваний, а также один из ключевых критериев эффективности этиотропных и иммуномодулирующих препаратов. В случае хронического рецидивирующего течения вирусной инфекции, в частности генитального герпеса, клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям.

Вышесказанное говорит о целесообразности динамического исследования уровня основных цитокинов, обеспечивающих противовирусную активность и обладающих провоспалительной и иммунорегуляторной активностью, в частности ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα, у больных рецидивирующей

щей генитальной герпесвирусной инфекцией (РГГИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 65 больных рецидивирующим генитальным герпесом (35 женщин и 30 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. По тяжести клинического течения легкая форма инфекции (1-2 рецидива в год) диагностирована у 16 пациентов, среднетяжелая форма (3-5 рецидивов в год) – у 30, тяжелая (более 6 рецидивов в год) – у 19 человек. Основными жалобами больных были: боль, зуд и жжение в области герпетических высыпаний, общая слабость, недомогание, головная боль, понижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпесвирусной инфекции: наличие пузырьков, язв, трещин, эритемы, отека пораженных тканей, повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке крови и не содержащих ДНК ВПГ-1/2 и возбудителей других инфекций, передающихся половым путем, в соскобах из уретры, а у женщин еще из влагалища и шейки матки. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выделения ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе непосредственно из зоны высыпаний, а также обнаружения в крови специфических антител к ВПГ методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Все больные обследованы клинически и лабораторно в период обострения и клинической ремиссии. С начала обострения пациенты получали стандартную противовирусную терапию с пероральным и местным применением ациклических нуклеозидов.

Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ProCon IL1 beta, ProCon IL6 и ProCon TNF alpha (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты проведенных исследований обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica с применением критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для сравнения независимых и связанных выборок, а также корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных РГГИ установлено значительное повышение содержания провоспалительного ци-

токина ФНО α в сыворотке крови в период обострения заболевания (табл. 1). Параллельно положительной динамике заболевания (регрессу кожных проявлений) на фоне этиотропной терапии ациклическими нуклеозидами прослеживалось постепенное снижение концентрации этого цитокина. Тем не менее в период ранней реконвалесценции содержание ФНО в целом оставалось на уровне, достоверно превышающем показатели здоровых лиц. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в межрецидивный период концентрация указанного цитокина была существенно выше референсных значений у здоровых лиц (табл. 2). Полная нормализация содержания ФНО α в период ремиссии наблюдалась только у больных с легкой формой РГГИ. Обнаружена прямая корреляционная связь концентрации ФНО α в сыворотке крови с тяжестью заболевания.

В период обострения у обследованных больных выявлено увеличение концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови с максимальным значением на высоте клинических проявлений, что, как и в случае с ФНО α , было вполне ожидаемым (табл. 1). В период ремиссии, несмотря на отсутствие герпетических высыпаний и подавление репликации вируса в местах типичной локализации, исследуемый показатель в целом оставался выше такового у здоровых лиц, хотя и снижался почти вдвое от пикового уровня при обострении.

Содержание ИЛ-1 β в сыворотке крови зависело от тяжести заболевания. Так, более высокие концентрации этого цитокина определялись у больных с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Наименее выраженные изменения исследуемого показателя выявлены у больных с легким течением РГГИ, у которых в межрецидивный период наблюдалась полная нормализация уровня ИЛ-1 β (табл. 2).

Отсутствие снижения уровня ИЛ-1 β у обследованных больных в стадии ремиссии до референсных значений у здоровых лиц можно считать закономерными, учитывая биологическую роль и механизмы индукции этого цитокина, а также отсутствие полной эрадикации ВПГ в межрецидивный период. ИЛ-1 β усиливает как неспецифические защитные реакции, обусловленные активацией дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм действия ИЛ-1 β связан со стимуляцией дифференцировки Th1-клеток в направлении Th1 и повышением их функциональной активности, а именно усилением синтеза лимфоцитами ИФН γ и ИЛ-2, повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови
больных рецидивирующей генитальной герпесвирусной
инфекцией в зависимости от периода исследования

Изучаемый показатель	Период исследования	n	Xmin–Xmax (пг/мл)	M±m (пг/мл)	P	P1
ИЛ-1β	Здоровые	40	32–61	46±1,9	–	–
	I	65	91–186	132±9,8	<0,001	–
	II	60	77–152	102±5,2	<0,001	<0,001
	III	52	41–112	78±2,1	<0,001	<0,001
ИЛ-6	Здоровые	40	28–39	27±1,6	–	–
	I	65	61–89	67±1,2	<0,001	–
	II	60	29–71	47±2,3	<0,001	<0,001
	III	52	30–68	39±1,4	<0,05	<0,05
ФНОα	Здоровые	40	15–51	42±2,1	–	–
	I	65	49–298	178±14,1	<0,001	–
	II	60	37–148	109±2,4	<0,001	<0,001
	III	52	34–122	81±2,5	<0,001	<0,001

Примечание: Здесь и в таблице 2:

I – период разгара заболевания; II – период ранней реконвалесценции; III – период поздней реконвалесценции; P – достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; P1 – достоверность отличий от показателей предыдущего периода, n – число наблюдений, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Таблица 2

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови
больных рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией
в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Период исследования	n	ИЛ-1β			ИЛ-6			ФНОα		
			M±m (пг/мл)	P	P1	M±m (пг/мл)	P	P1	M±m (пг/мл)	P	P1
Здоровые		40	46±1,9	–	–	27±1,6	–	–	42±2,1	–	–
Легкое	I	16	99±2,1	<0,001	–	58±1,7	<0,001	–	98±5,0	<0,001	–
	II	13	76±2,8	<0,001	<0,001	39±3,4	<0,001	>0,05	76±3,1	<0,001	<0,05
	III	10	49±1,4	>0,05	<0,01	26±1,2	>0,05	>0,05	43±2,1	>0,05	>0,05
Средне-тяжелое	I	30	121±3,2	<0,001	–	65±1,9	<0,001	–	138±4,3	<0,001	–
	II	28	92±1,2	<0,001	<0,001	48±1,2	<0,001	<0,05	110±4,1	<0,001	<0,05
	III	25	80±2,8	<0,001	<0,001	34±1,1	<0,05	>0,05	76±3,2	<0,05	<0,001
Тяжелое	I	19	178±2,9	<0,001	–	69±1,7	<0,001	–	187±2,2	<0,001	–
	II	19	136±3,9	<0,001	<0,001	52±2,9	<0,001	<0,001	129±5,7	<0,001	<0,001
	III	17	91±2,7	<0,001	<0,001	39±1,7	<0,001	<0,001	98±5,3	<0,001	<0,001

В свою очередь ИЛ-2 активирует не только Т- и НК-клеточные противовирусные реакции, но и антителообразование. Кроме того, ИЛ-1β опосредованно индуцирует синтез ИФН I, II и III типов в организме хозяина.

Таким образом, повышенный фоновый уровень ФНОα и ИЛ-1β в сыворотке крови больных

РГГИ в межрецидивный период отражает с одной стороны неполную эрадикацию ВПГ-1/2, а с другой – реализацию важных, если не ключевых, звеньев противовирусного иммунного ответа.

Динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с РГГИ в целом коррелировала с таковой ИЛ-1β и ФНОα: при обострении заболе-