

Литература

1. Арльт А.В. и др. // Фармация. 2007. №2. С. 32–34.
2. Регистр лекарственных средств России. / Под ред. Ю.Ф. Крылов. М. 2007. 1440 с.
3. Рук-во по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. М. 2000. 398 с.
4. Schulte G., Liu J. // Alcohol. PP. 2006. 218 p.

УДК 616.12-009.72-08:577.27

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИБС: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ

А.В. ПРАСОЛОВ, Л.А. КНЯЗЕВА, Л.И. КНЯЗЕВА, Л.А. ЖУКОВА*

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, на ее долю приходится более 60% умерших от кардиоваскулярной патологии. Согласно современным представлениям об атеросклерозе термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением [4]. Цитокины, являющиеся медиаторами иммунного воспаления, локально продуцируются клетками в атеросклеротических бляшках. Они координируют межклеточные взаимодействия и модулируют функции клеток сосудистой стенки [2]. Получены данные о том, что цитокины являются маркерами атеросклеротического риска и эндотелиальной дисфункции [8]. Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение цитокинового статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях [1,5]. В литературе последних лет появились данные о свойствах некоторых применяющихся в кардиологической практике препаратов влиять на воспалительную активность при атеросклерозе. Следует отметить при этом целесообразность изучения противовоспалительной и вазопротективной активности антиангинальных препаратов, традиционно использующихся в лечении ИБС, что позволит осуществить выбор наиболее эффективного лекарственного средства, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента.

Цель – изучение показателей цитокинового статуса и сравнительная оценка влияния кораксана и биспролола на исследуемые показатели у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 60 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 40 до 67 лет ($52,0 \pm 5,06$) лет, из них 45 мужчин (75%) и 15 женщин (15%). Диагноз стенокардии напряжения II-III ФК верифицирован по данным тредмил-теста, согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ (2004), классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных (M±m)

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (кол-во человек)	60
Мужчины	45
Женщины	15
Средний возраст (лет)	$52,0 \pm 5,06$
Коронарный анамнез (лет)	$5,8 \pm 3,2$
Стенокардия II-III ФК	36
Стенокардия II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза	24
Курение (кол-во человек)	54
Сопутствующая артериальная гипертензия I ст.	15
ХСН I (I ФК)	60
Индекс массы тела $30,0 - 34,9$ кг/м ² (ожирение I ст.)	20
Индекс массы тела $35,0 - 39,9$ кг/м ² (ожирение II ст.)	15
Общий холестерин	$6,8 \pm 2,7$ ммоль/л
Триглицериды	$1,9 \pm 1,8$ ммоль/л

Диагноз постинфарктного кардиосклероза устанавливался по рекомендациям ВНОК и МКБ-10 с учетом анамнеза, ЭКГ, УЗИ сердца. Группу контроля составили 20 здоровых лиц 18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 40 до 67 лет, ($52,2 \pm 6,3$) года.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40-67 лет; наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, под-

твержденной клинически (характерный болевой синдром) и данными тредмил-теста (депрессия сегмента ST>1 мм продолжительность >0,08 с); наличие постинфарктного кардиосклероза (для больных II группы) – давность инфаркта миокарда >6 месяцев, подтвержденного данными ЭКГ и УЗИ сердца (зоны гипокимии); нормальный синусовый ритм; индивидуальная переносимость β-блокаторов или наличие бронхообструктивного синдрома в анамнезе на фоне их приема; информированное согласие пациента. Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия >I степени; хроническая сердечная недостаточность >I ст. (I ФК по NYHA); нарушения сердечного ритма и проводимости; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; ЧСС в покое до лечения <60 ударов в минуту; почечная и печеночная недостаточность; перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения; нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет.

Обследованные больные рандомизированы на 2 группы:

I – включала 30 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК;

II – представлена 30 больными ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (ССН II-III ФК) с постинфарктным кардиосклерозом (давность инфаркта миокарда ≥6 мес. и более).

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИНФ-γ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ТФР-β; определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Характеристика эндотелиальной функции включала определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток и содержания эндотелина-1 в крови обследованных. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу (Hladovec J., 1978).

Контроль исследуемых показателей проводился исходно и после 12-недельной терапии. Все пациенты получали лечение: аспирин, симvastатин, нитраты короткого действия по требованию. Больные обеих групп рандомизированы на 2 подгруппы каждая (по 18 и 12 человек соответственно), в одной из которых в качестве антиангинального препарата использовался кораксан в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг 2 раза в сутки, во второй – биспролол в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг в сутки. Прием других антиангинальных препаратов исключался.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Исследования показали повышение уровня ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ-γ во всех группах больных в сравнении с контролем (табл. 2).

Активация данных цитокинов ведет к росту синтеза острофазовых белков печени, усилению липолиза, увеличению в крови липопротеидов очень низкой плотности, ингибитора-1 активатора плазминогена, снижению концентрации липопротеидов высокой плотности. Провоспалительные цитокины усиливают экспрессию адгезивных молекул, рекрутируют в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышают их функциональную активность [3]. Сравнение содержания ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в группах обследованных больных показало достоверно более высокое их содержание у больных стенокардией с инфарктом миокарда в анамнезе.

Наиболее высокий уровень ИЛ-8 ($14,8 \pm 1,0$ пг/мл) определен в сыворотке крови больных стенокардией на фоне постинфарктного кардиосклероза. Хемостатический цитокин – ИЛ-8 – играет важную роль в инициации и поддержания воспаления, так как ответствен за индукцию адгезивных молекул, ведущих взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции [4]. Повреждение сосудистого эндотелия индуцирует выработку ИЛ-8.

Определение концентрации ИНФ-γ показало рост уровня данного цитокина у больных ИБС, величина которого была достоверно выше в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом. ИНФ-γ секретируется Т-лимфоцитами под действием ИЛ-1β. При участии ИНФ-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α вызывают представление адгезивных молекул эндотелиальными клетками.

Цитокины составляют сеть взаимодействий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрывающейся и синергической активностью с другими цитокинами. Поэтому в нашей работе проводилось изучение сывороточного уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β, у больных ИБС. Достоверно более высокий уровень ИЛ-4 ($46,6 \pm 2,5$ пкг/мл) опре-

делен в группе больных стенокардией в сравнении с контролем. Наибольшее содержание данного цитокина имело место в сыворотке крови больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза ($68,9 \pm 2,4$ пкг/мл).

Определение взаимосвязи между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) установило прямую корреляционную зависимость между ИЛ-4 и ФНО- α ($r=0,51$, $p<0,05$), ИЛ-4 и ИЛ-1 β ($r=0,64$, $p<0,01$), ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r=0,47$, $p<0,05$). Вероятно, повышение уровня ИЛ-4 при ИБС носит компенсаторный, контррегуляторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора стабилизирующего течение заболевания. Проведено изучение содержания ТФР- β_1 в группах обследованных больных, поскольку ТФР- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях [6]. Следует отметить плейотропный характер действия данного цитокина, заключающийся в том, что длительная хроническая его гиперпродукция ведет к гиперплазии гладкомышечных клеток, прогессированию ремоделирования кардиоваскулярного русла [7].

Определение концентрации ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС показало его увеличение ($81,1 \pm 5,6$ пкг/мл) в сравнении с группой контроля. Сопоставление концентрации ТФР- β_1 у больных ИБС различных групп выявило более высокий уровень ТФР- β_1 у больных ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза ($86,6 \pm 5,7$ пкг/мл, $p<0,01$).

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов у больных стабильной стенокардией в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом.

Группы обследованных	Сывороточные цитокины М $\pm$ m (пкг/мл)				
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО- α	ИЛ-8	ИНФ- γ
Контроль (n=20)	21,8 $\pm$ 5,8	10,3 $\pm$ 1,2	22,6 $\pm$ 4,8	9,6 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 1,2
Больные ИБС (n=30)	86,8 $\pm$ 7,3* ¹	66,9 $\pm$ 3,9* ¹	198,6 $\pm$ 18,2* ¹	12,2 $\pm$ 0,91* ¹	13,4 $\pm$ 1,6* ¹
Больные ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза (n=30)	98,7 $\pm$ 7,6* ^{1,2}	78,4 $\pm$ 5,1* ^{1,2}	246,8 $\pm$ 19,3	14,8 $\pm$ 1,07* ^{1,2}	16,9 $\pm$ 1,8* ^{1,2}

Следует отметить, что ТФР- β_1 был впервые описан как фактор, деактивирующий макрофаги. ТФР- β_1 может действовать как противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β_1 в активной форме, как ингибитор продукции воспалительных цитокинов иммигрировавшими макрофагами [7]. Поэтому повышение ТФР- β_1 у больных ИБС может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между уровнем ТФР- β_1 и ФНО- α ($r=0,79$, $p<0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r=0,81$, $p<0,01$) в сыворотке крови больных стенокардией.

С учётом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО- α моноцитами проведено изучение концентрации данного цитокина у больных стенокардией. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови больных ИБС составил $18,6 \pm 1,9$ пкг/мл, что достоверно выше в сравнении с аналогичными показателем в группе контроля. Наиболее высокая концентрация ИЛ-10 ($29,8 \pm 1,9$ пкг/мл, $p<0,05$) определена у больных ИБС при постинфарктном кардиосклерозе.

Установлена прямая зависимость между концентрацией ИЛ-10 и ФНО- α , ИЛ-1 β при сочетанной патологии, коэффициенты корреляции составили $r=0,63$, $p<0,01$; $r=0,69$, $p<0,01$ соответственно. Представляло интерес изучение влияния терапии на динамику цитокинового статуса у больных ИБС после 12 недель лечения β -блокатором бисопрололом и ингибитором if-каналов кораксаном. Определение концентрации цитокинов провоспалительного действия у больных ИБС на фоне терапии выявило следующие результаты. В группе больных, получавших лечение бисопрололом, уровень ФНО- α снизился на 27,8%, уровень ИЛ-1 β – на 26,8%, ИЛ-6 – на 15,7%. Лечение кораксаном привело к уменьшению уровня ФНО- α на 10,1%, уровня ИЛ-1 β – на 9,8%, ИЛ-6 – на 11,2%. У больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом после лечения выявлены следующие изменения: терапия бисопрололом вела к снижению уровня ФНО- α до

$155,2 \pm 3,2$ пкг/мл ($p<0,01$), концентрация ИЛ-6 составила $95,3 \pm 2,5$ ($p<0,01$), ИЛ-1 β – $76,6 \pm 2$, ($p<0,01$), ИЛ-8 – $62,5 \pm 2,1$ ($p<0,01$), ИНФ- γ – $13,9 \pm 1,1$ пкг/мл ($p<0,05$). Использование кораксана в сравнении с бисопрололом не сопровождалось достоверным снижением концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе.

У больных ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза назначение бисопролола вело к достоверному снижению уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 , концентрация которых после 12 недель терапии составила $72,2 \pm 1,8$, $20,5 \pm 1,6$ и $81,4 \pm 4,2$ пкг/мл соответственно. Лечение кораксаном не вызвало достоверных изменений содержания ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС стабильной стенокардией с инфарктом миокарда в анамнезе.

Проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК, достоверные большие изменения цитокинового статуса определены в группе больных с постинфарктным кардиосклерозом. Наряду с установленной провоспалительной цитокинемией, определен рост активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 , который носит компенсаторный характер и направлен на уменьшение продукции провоспалительных цитокинов для ограничения воспаления и тяжести повреждения сосудистого русла при сочетанной патологии.

Проведенные исследования показали наличие корректирующего влияния бисопролола на показатели цитокинового статуса у больных всех обследованных групп. Достоверного влияния кораксана на цитокиновый статус у больных ИБС не выявлено. Разная эффективность влияния бисопролола и кораксана на цитокиновый статус связана с антиоксидантным механизмом действия бисопролола [3], обеспечивающим противовоспалительную активность препарата.

Литература

1. Беленков Ю.Н. и др. // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 1, № 4. С. 135–138.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В. // Кардиология. 2002. № 2. С. 100–103.
3. Гиляревский С.Р. и др. // ЖСН. 2004. Т. 5, № 4. С. 11–14.
4. Нагорнев В.А. // Рос. мед. вести. 2000. Т. 5, № 1. С. 49–50.
5. Обухова О.А. Влияние антагониста кальция исрадицина на показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных гипертонической болезнью: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1997. 29 с.
6. Сидоренко Б.А. // Кремлевская медицина. Клинич. вестник. 1999. № 2. С. 18–24.
7. Шестакова М.В. // РМЖ. 2001. № 9. С. 22–26.
8. Necrutenco L. et al. // Abstract of 72nd European Atherosclerosis Society Congress. Glasgow. 2001. P. 342–343.

THE CHANGINGS OF CYTOKIN'S STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLASS DEPENDING ON THERAPY

A.V. PRASOLOV, L.A. KNYAZEVA, L.I. KNYAZEVA, L.A. ZHUKOVA

Summary

In given article presented studying of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines level in patients with ischemic heart disease: stable angina II-III FC including patients with postinfarction cardiosclerosis depending on spent therapy by bisoprolol and an inhibitor of if-channels koraksan. The level augmentation pro- and antiinflammatory cytokines in serum in patients with stable angina with a postinfarction cardiosclerosis in comparison with patients without a myocardial infarction in the anamnesis is shown. Corrective influence of bisoprolol on cytokin's status in patients all investigated groups is taped. Authentic dynamics of level of a proinflammatory cytokinemia against 12-week therapy by koraksan has not been received.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, endothelium dysfunction