

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РЕЦИДИВИРОВАНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

А. Р. ПЫДРА, Р. В. ПАВЛОВ, В. А. АКСЕНЕНКО, М. С. КУНДОХОВА

Определены особенности иммунной дисфункции в случае возникновения рецидива наружного генитального эндометриоза (НГЭ) у 93 больных. Установлено, что в случае рецидива НГЭ в периферической крови больных происходит увеличение количества моноцитов и продукции ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8 при одновременном снижении количества CD3, CD4, CD16, CD25-лимфоцитов и продукции ими ИФН γ . Полученные результаты позволяют утверждать, что в процессе формирования эндометриозных гетеротопий происходит снижение активности цитотоксического клеточного звена иммунитета и возрастает активность моноцитов.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, иммунитет, диагностика

CHARACTERISTICS OF IMMUNE DYSFUNCTION AT EXTERNAL ENDOMETRIOSIS RECURRENCE

PYDRA A. R., PAVLOV R. V., AKSENENKO V. A., KUNDOKHOVA M. S.

The role of the immune system in the pathogenesis of external genital endometriosis immune dysfunction in case of recurrence of the disease was evaluated in 93 patients. It was found out that in case of external genital endometriosis recurrence there was increased number of monocytes in the peripheral blood of patients and production of TNF α , IL6 and IL8, while the number of CD3, CD4, CD16, CD25-lymphocytes and production of IFN γ was reduced. According to the results, the formation of endometrioid heterotopias is characterized by reduction in the cytotoxic activity of cellular immunity and the activity of monocytes increases.

Key words: external endometriosis, immunity, diagnosis

© Коллектив авторов, 2011

УДК 615.015615.015:615.03:616-005.1-08:616.12-008.331.1

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНАЛАПРИЛА НА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. М. Яковлев¹, Н. Ю. Котельникова², В. Н. Синюкова²

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр

При неосложненной артериальной гипертензии в качестве основного критерия прогноза заболевания и эффективности лечения традиционно используют величину артериального давления (АД). В настоящее время оценка контролируемого гипотензивного лечения по результатам снижения АД не отвечает стандартам современной кардиологии. Артериальная гипертензия обычно сочетается с рядом факторов риска возникновения нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы: дисфункцией эндотелия, дислипидемией, гиперкоагуляцией, сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, нарушением толерантности к глюкозе и др. Особая роль в возникновении сосудисто-тромботических осложнений принадлежит дисфункции сосудистого эндотелия,

которая изучалась и подтверждена многими исследованиями [2,3,4]. Однако патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии до сих пор не известны [6]. Изучение этих механизмов имеет большое значение, так как эндотелий, этот «паракринный орган», является инициальным в формировании основных сосудистых осложнений артериальной гипертензии – мозгового инсульта, инфаркта миокарда. Ранняя диагностика нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является основой для профилактической медикаментозной коррекции сосудисто-тромботических осложнений у больных артериальной гипертензией.

Цель исследования. Изучить влияние эналаприла малеата на эндотелиально-тромбоцитарное звено гемостаза при артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследование включены 53 пациента с артериальной гипертензией в возрасте 50-67 лет. Среди них: мужчин – 22 и 31 женщина. Все пациенты находились на лечении в дневном стационаре Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра. Критериями отбора больных для исследования явились: достоверно выявленная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадий, степень I–III, риск I–III, сердечная недостаточность (СН) не более I степени) с исключением симптоматических гипертензий, сахарного диабета, инфаркта миокарда и инсульта; отсутствие регулярного

Яковлев Виктор Максимович, Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической физиологии, кардиологии с курсом интроскопии ИПДО Ставропольской государственной медицинской академии, тел.: (8652) 359662; e-mail: skkdc@skkdc.ru.

Котельникова Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра, тел.: (8652) 945345, 89097722055; e-mail: skkdc@skkdc.ru

Синюкова Валентина Николаевна, заместитель главного врача Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра, тел.: (8652) 358479; e-mail: skkdc@skkdc.ru

приема антигипертензивных препаратов и препаратов, влияющих на гемостаз, в течение последних 3-х месяцев.

Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц старших возрастов, аналогичных основной группе по полу и возрасту (средний возраст – $60,1 \pm 8,3$ года, мужчин-11, женщин-19), с нормальным уровнем АД и показателей эндотелиально-тромбоцитарного гемостаза в крови.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включающее: регулярное измерение АД на плечевой артерии методом Короткова, суточное мониторирование АД (СМАД) до и после 3-месячного лечения. Лабораторные методы (общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр, пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга). Функциональные методы исследований – электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование сосудов (УЗДС), реоэнцефалография (РЭГ), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, исследование глазного дна), а также консультация невролога и по показаниям – рентгенография черепа, экскреторная урография.

Исследование системы гемостаза проводили по З. А. Габбасову и соавт. [1] с определением агрегации тромбоцитов – спонтанной и с применением индукторов: коллагена в концентрации 2мг/л, ристоцетина 15 мг/мл (НПО «РЕНАМ», Россия), аденозиндифосфата (АДФ) – 0,1 мкМ, 1 мкМ и 5 мкМ фирмы «Sigma» (США). Активность фактора Виллебранда в плазме крови пациентов изучали при помощи тестовых наборов НПО «РЕНАМ», Россия. Нормальный диапазон значений у доноров варьировал в пределах 50–150 %.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 7». Результаты исследований представлены в виде $M \pm m$. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Все больные артериальной гипертензией после первичного обследования получали лечение эналаприлом малеатом. Контрольное обследование проводилось через три месяца. В дополнение к медикаментозной терапии больным были даны стандартные рекомендации по изменению образа жизни. С учетом вида проводимого клинического испытания (исследование «до-после») сравнивались исходные данные субъективного статуса, показателей гемодинамики, состояния тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и функции эндотелия с данными, полученными к концу исследования.

Больные, получавшие эналаприл в течение трех месяцев, положительно отреагировали на терапию, что проявилось улучшением общего самочувствия, значительным снижением интенсивности головной боли. При этом только у 8 из 53 человек к концу 12-й недели сохранялась головная боль. Такие жалобы, как головокружение и мелькание «мушек» перед глазами, исчезли совсем. Боль в области сердца уменьшилась у 33 % пациентов, а 44,5 % больных избавились от сердцебиения [5].

Динамика показателей СМАД к концу 12-й недели терапии эналаприлом показала снижение показателя среднего АД за сутки на 6 % по сравнению с исходными значениями ($110,4 \pm 11,2$ мм рт. ст. и $103,8 \pm 9,5$

мм рт. ст., соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, на 29,3 % снизилось среднесуточное пульсовое АД ($76,9 \pm 12,3$ мм рт. ст. – исходные значения и $54,4 \pm 8,8$ мм рт. ст. – к концу исследования; $p < 0,05$).

Данные исследования САФЕ [7] показали, что именно систолическое АД (САД) и пульсовое АД представляют собой независимые предсказующие факторы в отношении стенозирования сонных артерий, в то время как для диастолического (ДАД) наличия прогностического значения выявлено не было. Статистически достоверно по сравнению с исходными значениями снизились ночное САД (на 6,8 %) и ночное среднее АД (на 6,2 %) ($139,7 \pm 15,8$ мм рт. ст. и $130,2 \pm 16,5$ мм рт. ст.; $104,2 \pm 10,7$ мм рт. ст. и $97,8 \pm 12,2$ мм рт. ст., соответственно; $p < 0,05$).

По завершении лечения эналаприлом на 30,3 % снизился процент значений выше нормального для систолического артериального давления, а также показатель времени, когда САД было выше нормы (уменьшение на 31,8 %). Статистически достоверные изменения этих показателей в течение 24 часов в большей степени обусловлены их ночным снижением. Так, процент значений выше нормального для систолического артериального давления ночью снизился на 30,0 %, а время повышенных значений САД в ночной период уменьшилось на 31,5 %.

Эффективность снижения АД, по данным корреляционного анализа, не зависела от дозы препарата ($r = 0,12$ и $r = 0,14$ для систолического и диастолического давления соответственно).

Таким образом, анализ гемодинамических показателей выявил достаточно хороший гипотензивный эффект эналаприла, который адекватно снижал повышенное артериальное давление и нормализовал суточный ритм АД у пациентов с артериальной гипертензией.

Оценка динамики изменения диаметра сосуда в ответ на реактивную гиперемию проводилась на фоне 12-недельной терапии эналаприлом. К концу исследования вазодилататорная реакция сосудистой стенки, зависящая от состояния эндотелия, значительно улучшилась. На 49 % увеличилось абсолютное значение эндотелийзависимой вазорелаксации (ЭЗВР) ($0,255 \pm 0,12$ мм; $0,38 \pm 0,1$ мм исходно и после лечения соответственно, $p < 0,001$) и на 44,7 % увеличился процент изменения диаметра сосуда ($5,9 \pm 2,6$ % исходно и $8,7 \pm 1,8$ % – к концу 12 недель терапии, $p < 0,001$). Исходно 14 (70 %) пациентов имели сниженную ЭЗВР, а к концу 12-й недели вазодилататорная функция восстановилась у 9. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между улучшением ЭЗВР и снижением уровней САД и пульсового АД ($r = 0,6$ и $r = 0,51$, соответственно, $p < 0,01$). Для диастолического АД показатель r составил 0,2. Более слабой и близкой к статистически достоверной была корреляционная зависимость между ЭЗВР и суточным индексом САД ($r = 0,28$, $p = 0,1$). Для суточных индексов ДАД и ЧСС подобной зависимости выявлено не было.

При дуплексном исследовании состояния брахиоцефальных артерий выявлена положительная тенденция в виде уменьшения (на 6,2 %) толщины комплекса интима/медиа после лечения в сравнении с исходными значениями ($0,718 \pm 0,07$ мм и $0,765 \pm 0,1$ мм соответственно, $p = 0,05$).

Толщина сосудистой стенки уменьшилась на 11,5 %, однако изменение было статистически недостоверно ($1,3 \pm 1,0$ ед. и $1,15 \pm 0,93$ ед. до и после лечения соответственно).

Полученные данные согласуются с мнением о наличии ангиопротекторного эффекта эналаприла при лечении артериальной гипертензии у пациентов с факторами риска развития и прогрессирования атеротромбоза [4]. Непродолжительный период проведения исследования и большая выраженность атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза могли быть факторами, не позволившими выявить статистически достоверный сосудистопротективный эффект эналаприла.

При оценке эхокардиографических показателей было выявлено статистически достоверное уменьшение таких показателей, как общее периферическое сосудистое сопротивление – на 21,3 %, пик систолического стресса левого желудочка – на 17,7 %. Однако фракция выброса левого желудочка в ходе лечения практически не изменилась. Остался на прежнем уровне и показатель массы миокарда левого желудочка (Teicholz) – $186,9 \pm 25,4$ г и $182,1 \pm 28,0$ г, до и после лечения соответственно.

Вероятнее всего, 12-недельный срок лечения является недостаточным для ремоделирования гипертрофированной стенки левого желудочка под влиянием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Динамика показателей агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда через 12 недель лечения свидетельствует о существенном снижении показателей спонтанной (43,5 %) и АДФ-индуцированной (35,3 %) агрегации тромбоцитов. Значительно снизился уровень фактора Виллебранда – на 25,8 %. К окончанию 12-недельной терапии эналаприлом из 14 пациентов с исходно высоким уровнем фактора Виллебранда только у 2 он оставался повышенным. Корреляционный анализ выявил слабую положительную связь между снижением САД и значениями спонтанной агрегации тромбоцитов ($r = 0,4$, $p < 0,1$). В отношении ДАД этой зависимости обнаружено не было, тогда как для АДФ-индуцированной агрегации была обнаружена слабая, но статистически достоверная прямая корреляционная зависимость от уровней снижения САД и ДАД ($r = 0,43$ и $r = 0,39$ соответственно, $p < 0,1$). Чёткая, статистически достоверная обратная корреляция выявлена между повышением ЭЗВР и снижением спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов ($r = -0,52$ и $r = -0,31$ соответственно, $p < 0,1$). Увеличение ЭЗВР шло параллельно со снижением уровня фактора Виллебранда ($r = -0,61$), который также прямо коррелировал со снижением спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов ($r = 0,48$ и $r = 0,52$ соответственно, $p < 0,05$).

Заключение. Проведённый анализ показал, что эналаприл эффективно корректирует нарушения вазомоторной и секреторной (гемостатической) функций сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией. Положительное влияние эналаприла малеата в отношении эндотелиальной дисфункции в какой-то степени зависело от его воздействия на гемодинамические параметры. Кроме того, эффекты эналаприла опосредуются через воз-

действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. При этом снижаются системные эффекты ангиотензина II, что проявляется уменьшением выработки эндотелина-1 и увеличением биодоступности NO. Указанные воздействия ведут к нормализации сосудистого тонуса, ингибированию пролиферативных и воспалительных процессов в сосудистой стенке и увеличению антиагрегационных свойств эндотелия.

Таким образом, в настоящее время происходит накопление новых данных о специфических механизмах эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии, дополнение и переосмысление действия традиционных гипотензивных препаратов, с точки зрения воздействия на эндотелий, раскрываются механизмы вазопротективного и органопротективного действия кардиоваскулярных препаратов за счет модуляции продукции NO. Все это расширяет диагностические и терапевтические пространства, формирует новые медикаментозные подходы к профилактической коррекции сосудистотромботических осложнений при артериальной гипертензии.

Литература

1. Габбасов, З. А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З. А. Габбасов, Е.Г. Попов, Ю.А. Гаврилов // Лаб. дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.
2. Задонченко, В. С., Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В. С. Задонченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 1. – С. 11–15.
3. Мартынов, А. И. К вопросу о состоянии системы гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии (По материалам XVII–XX конгрессов Европейского общества кардиологов) / А. И. Мартынов, О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев // Российские Медицинские Вести. – 1999. – № 3. – С. 16–18.
4. Семенкин, А. А. Вазомоторная дисфункция эндотелия при эссенциальной артериальной гипертензии: патофизиологические аспекты, прогнозирование и оптимизация фармакотерапии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / А. А. Семенкин. – Омск, 2007. – 39 с.
5. Яковлев, В. М. Влияние терапии эналаприла малеата на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью / В. М. Яковлев, А. А. Семенкин, С. М. Юдин // Терапевтический архив. – 2000. – № 1. – С. 12–15.
6. Cohen, J. D. Overview of physiology, vascular biology, and mechanisms of hypertension / J. D. Cohen // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – Vol. 13, № 5 (Suppl.). – S.6–S.8.
7. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭНАЛАПРИЛА НА СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. М. ЯКОВЛЕВ, Н. Ю. КОТЕЛЬНИКОВА,
В. Н. СИНЮКОВА

Обследовано 53 пациента с артериальной гипертензией в возрасте 50–67 лет. Проведены измерения артериального давления (АД), суточное мониторирование АД до и после 3-месячного лечения, исследование системы гемостаза, функциональные методы исследований. Установлено, что на фоне терапии эналаприлом малеатом снизился показатель среднего АД за сутки на 6 %, на 29,3 % снизилось среднесуточное пульсовое АД, улучшилась вазодилататорная реакция сосудистой стенки, зависящая от состояния эндотелия. Выявлена положительная тенденция в виде уменьшения толщины комплекса интима/медиа. Динамика показателей агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда свидетельствует о существенном снижении показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Полученные результаты формируют новые медикаментозные подходы профилактической коррекции сосудисто-тромботических осложнений при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, артериальная гипертензия, эналаприл малеат

CLINICAL-PATHOGENETIC ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ENALAPRIL ON VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS AT ARTERIAL HYPERTENSION

YAKOVLEV V. M., KOTELNIKOVA N. YU.,
SINYUKOVA V. N.

We examined 53 patients with hypertension aged 50–67. The measurement of blood pressure (BP), daily blood pressure monitoring before and after 3 months of treatment, the study of the hemostatic system, function research methods are performed. It is established that during enalapril maleate therapy the average arterial pressure indicator decreased for the day by 6 %, the average daily pulse pressure reduced by 29.3 %, vasodilator reaction of the vessel wall, depending on the state of the endothelium, improved. A positive trend in the form of reducing the thickness of intima/media is revealed. Dynamics of parameters of platelet aggregation and Willebrand factor indicates a significant decrease of indicators of spontaneous and ADP-induced platelet aggregation. The obtained results form the new medication approaches of preventive correction of vascular thrombotic complications of hypertension.

Key words: platelet-vascular hemostasis, arterial hypertension, enalapril maleate

© Коллектив авторов, 2011
УДК: 616.72-002.77+616.1

МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И. Н. Тотров^{1,2}, З. В. Хетагурова^{1,2}, Д. В. Бестаев³, С. А. Амбалова^{1,2}

¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия

²Институт биомедицинских исследований научного центра РАН и Правительства РСО-Алания, Владикавказ

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Тотров Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, научный сотрудник УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел.: (8672) 649982, 89284887884

Хетагурова Зара Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, заведующая лабораторией проблем соединительной ткани УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел.: (8672) 535636, 89188257370; e-mail: khet-zara@yandex.ru

Бестаев Давид Владимирович, докторант кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: (8672) 649982

Амбалова Сима Асланбековна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии, научный сотрудник УРАН Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра и Правительства РСО-Алания; тел. (8672) 649982.

Ревматоидный артрит (РА) оказывает значительное влияние на социальное функционирование, приводит к социальной несостоятельности больных [2,3,8,11]. В последние годы отмечен рост заболеваемости РА, увеличивается число случаев тяжелого течения болезни, ведущее к значительному снижению трудоспособности, качества жизни, ранней инвалидизации [3,9,7,8]. В настоящее время установлено увеличение стандартного показателя смертности по сравнению с популяционными (52 %) [4,6,8,11]. Основными причинами летальных исходов являются поражения сосудов сердца и мозга [4,9].

Показано, что у больных РА чаще, чем в популяции, развиваются стенокардия, инфаркт миокарда, а среди факторов риска, кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), отмечены сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, гиперлипидемия [4,5,12].

Всё большее внимание исследователей при РА в качестве факторов риска сердечно-сосудистых