

control group was represented by 20 healthy men. Cytokines were measured with application of solid phase enzyme immunoassay. There were observed statistically significant elevation of serum levels of pro- and antiinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and gout, dependent of hyperuricemia expression.

Key words: cytokines, ischemic heart disease, hyperuricemia

УДК 616.127-005.4-018.74-008; 616.72-002.77; 577.27

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М.О. ЧЕРКАШИНА, Л.А. КНЯЗЕВА *

РА – наиболее распространенное ревматическое заболевание, около 2% взрослого населения страдают данной патологией [9]. Исследования отечественных и зарубежных авторов показывают, что пациенты, страдающие РА, находятся в группе риска по развитию атеросклероза и его клинического проявления – ИБС [1, 3, 5, 8]. Атеросклеротическое поражение сосудов, приводящее к развитию сердечно-сосудистых осложнений, является важной определяющей заболеваемости и преждевременной летальности при хронических воспалительных ревматических заболеваниях, в том числе при РА [3, 11].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об определенном сходстве патогенетических механизмов развития РА и атеросклероза, проявляющихся поляризацией иммунного ответа по Th1-типу [3]. Поэтому раннее развитие атеросклероза рассматривается как одно из внесуставных проявлений РА, однако первопричина и основной пусковой механизм сердечно-сосудистых осложнений полностью не изучены [2]. В исследованиях последних лет обсуждается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) как наиболее раннего этапа формирования атеросклеротического поражения сосудистого русла, развитие которого приводит к снижению дилатации сосудов, нарастанию вазоконстрикции с активацией системы цитокинов и нарушением тромбоэластичности сосудистой стенки. Характеристика показателей ЭД и их взаимосвязь с параметрами иммунного статуса у больных ИБС на фоне РА является малоизученной проблемой. В этой связи представляется перспективным проведение оценки функционального состояния сосудистого русла у больных ИБС, ассоциированной с РА, что позволит разработать дифференцированные подходы к лечению данной патологии. В настоящее время обсуждается вопрос о влиянии базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на частоту сердечно-сосудистых осложнений при РА, также дискутабельной является целесообразность и обоснованность использования в лечении больных ИБС, ассоциированной с РА, гиполипидемических препаратов, в частности статинов. В клинических исследованиях показано, что статины снижают частоту коронарных осложнений и инсультов, независимо от возраста, пола и наличия сопутствующей патологии [10], при этом подчеркивается значимость плеiotропных эффектов статинов, их способность подавлять развитие воспаления [13, 14]. Ряд авторов полагает, что кардиопротективное действие статинов обусловлено в большей степени противовоспалительным, чем гиполипидемическим действием [4, 6]. Однако имеющиеся литературные сведения, касающиеся эффективности противовоспалительного и вазопротективного действия статинов, достаточно противоречивы [12, 15], что обуславливает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Цель работы – изучение нарушений экспрессии провоспалительных цитокинов, эндотелиальной функции у больных ИБС на фоне РА, и возможности их фармакологической коррекции.

Материалы и методы исследования. Обследовано 78 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне РА II ст., II ст. активности длительностью 1 – 5 лет; из них 50 женщин и 28 мужчин. Средний возраст больных составил 54,3±2,2 лет. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Группа сравнения состояла из 23 больных РА

без признаков ИБС, группа контроля включала 20 здоровых доноров. Диагноз стенокардии определялся на основании функциональной классификации стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества (1976). Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (1987 года). В исследование вошли больные с признаками активной фазы РА, наличием показаний и отсутствием противопоказаний к применению БПВП, не получавшие БПВП в течение предшествующих 2 месяцев.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (кол-во человек):	78
Мужчины:	28
Женщины:	50
Средний возраст (лет)	54,3±2,2
Коронарный анамнез (лет)	4,3±0,7
Длительность РА (кол-во человек):	
Ранний (до 1,5 лет)	42
Поздний (свыше 3 лет)	36
Функциональный класс стенокардии:	
II ФК (кол-во человек)	47
III ФК (кол-во человек)	31
Степень активности РА (кол-во человек):	
Умеренная (2,4 < DAS ≤ 3,7)	78
Стадии РА (Steinbrocker)	
II ст (кол-во человек)	59
III ст (кол-во человек)	19
Функциональный класс недостаточности суставов (кол-во человек):	
I	14
II	50
III	14
Гиперлипидемия (кол-во человек):	
	40
Сопутствующая артериальная гипертензия I – II ст	12

Критериями исключения из исследования явились: инфаркт миокарда и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе, артериальная гипертензия более II степени; I и III ст. активности РА; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), воспалительные процессы любой локализации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность.

Содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Procon (Россия). Для оценки функционального состояния эндотелия определяли эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) (Иванова О.В. с соавт., 1998); уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Amershan, США), количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК) исследовали методом Hladovec J., 1978. Оценка липидного спектра крови включала определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) с помощью реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург, Россия).

Все больные получали комплексную терапию с учетом тяжести РА, функционального класса стенокардии, включающую гиполипидемическую диету, прием метотрексата в дозе 25±5 мг/нед, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аторис 20±5 мг/сутки, нитраты короткого действия по требованию, метопролол в средней суточной дозе 7,5±2,5 мг/сутки. Основанием для включения аториса в комплексную терапию больных стабильной стенокардией II-III ФК на фоне РА без нарушений липидного спектра крови явились данные многочисленных рандомизированных проспективных исследований, убедительно показавших целесообразность длительного приема статинов даже при нормальных показателях липидного спектра крови у больных с сердечно-сосудистой патологией [9]. В зависимости от проводимой терапии больные были распределены на следующие группы (табл. 2). Контроль качества проводимой терапии осуществлялся на основании анализа динамики клинической симптоматики ИБС (ретресс болевого синдрома, уменьшение потребности в нитроглицерине, изменение толерантности к физической нагрузке при ВЭМ) после 6 месяцев приема препара-

* ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

тов (по клиническому дневнику) и РА (уменьшение/купирование признаков активности суставного синдрома с использованием комбинированного индекса активности заболевания DAS). Оценка иммунного статуса, состояния функции эндотелия и липидного спектра крови проводилась дважды; до и после 6 месяцев лечения. Биохимические и функциональные методы исследования выполнялись по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения РА и сопутствующие заболевания.

Таблица 2

Распределение больных ИБС на фоне РА в зависимости от проводимой терапии

№ группы	Показатель	n	Схема лечения
1	Гиперлипидемия нет	19	Метотрексат 25±5 мг/нед + метопролол 7,5±2,5 мг/сут
		19	Метотрексат 25±5 мг/нед + метопролол 7,5±2,5 мг/сут + аторис 20±5 мг/сут
3	Гиперлипидемия есть	20	Метотрексат 25±5 мг/нед + метопролол 7,5±2,5 мг/сут
		20	Метотрексат 25±5 мг/нед + метопролол 7,5±2,5 мг/сут + аторис 20±5 мг/сут

Полученные данные подвергнуты стандартной статистической обработке по прикладным программам Microsoft Excel Windows XP.

Таблица 3

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ИБС в сочетании с РА

Группы обследованных	n	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)
Контроль	20	46,1±6,3	12,2±0,9	68,2±4,6
Больные ревматоидным артритом II ст., умеренной активности (2,4<ДАС≤3,7) суставной формы	23	263,6±12,3* ¹	219,8±9,7* ¹	364,5±10,6* ¹
Больные стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в сочетании с РА II ст., умеренной активности (2,4<ДАС≤3,7) суставной формы	72	389,4±11,9* ¹ ₂	377,5±14,1* ¹ ₂	482,8±15,1* ¹ ₂

Примечание. Здесь и далее: * – достоверные различия средних арифметических ($p<0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны

Результаты. Проведенные исследования показали достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у пациентов с РА по сравнению с группой контроля (табл. 3). Сочетанная патология характеризовалась более высоким уровнем провоспалительной цитокинемии (содержание ИЛ-1 β было на 47,7%, ИЛ-6 – на 71,7%, ФНО α – на 32,5% выше) в сравнении с показателями больных РА без коронарного анамнеза. Установлено увеличение провоспалительной цитокинемии параллельно длительности РА. Наиболее высокий уровень исследуемых цитокинов имел место при длительности РА более 3 лет (ИЛ-1 β – 341,4±16,2 пг/мл, $p<0,01$; ИЛ-6 – 321,1±15,7 пг/мл, $p<0,01$, ФНО α – 514,3±12,4 пг/мл, $p<0,01$).

Оценка маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, установила достоверно большее количество ЦЭК у больных ИБС на фоне РА (12,4±0,2 кл/мкл) в сравнении с показателями в группе больных РА (10,2±0,3 кл/мкл) и в контрольной группе (3,1±0,3 кл/мкл). При оценке эндотелиоцитемии в зависимости от длительности РА установлено существенно более высокое содержание ЦЭК у больных с анамнезом РА более 3 лет (14,2±0,3 кл/мкл). Исследования показали повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови боль-

ных РА (22,3±1,3 нг/л, $p < 0,01$) в сравнении с контролем. У больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, ассоциированной с РА, этот показатель был достоверно выше (34,5±2,8 нг/л) по сравнению с величиной в группе больных РА. Выявлен рост уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных, параллельный с длительностью течения РА, наибольшая его концентрация (32,1±2,6 нг/л, $p < 0,001$) была у больных с РА >3 лет.

Относительное расширение плечевой артерии (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных РА было достоверно меньшим, чем в контроле – 7,0±1,2% и 10,8±2,4% соответственно, при этом наименьшая величина ЭЗВД была зарегистрирована в группе больных с сочетанной патологией – 4,8±0,2%, $p < 0,01$. В группе больных ИБС и РА при реактивной гиперемии определялось менее значительное (в среднем на 35% ниже контрольного уровня) изменение скорости кровотока, средний уровень дилатации, вызванной потоком, был более чем в 3 раза ниже у больных ИБС в сочетании с РА в сравнении с контролем. У всех больных ИБС, ассоциированной с РА, диаметр плечевой артерии во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, что говорит о сосудодвигательной дисфункции. Шел спад показателя относительной дилатации плечевой артерии с ростом длительности течения РА при стенокардии. При длительности РА >3 лет этот показатель составлял 3,2±1,3%.

Исследования показали наличие высокой степени корреляционной зависимости между показателями эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных ИБС в сочетании с РА (табл. 4). Прямая корреляционная зависимость выявлена между уровнем провоспалительных цитокинов и маркерами эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 и ЦЭК, обратная – между ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и величиной ЭЗВД. Корреляционные взаимосвязи косвенно подтверждают патогенетическую роль гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов в прогрессировании ЭД у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне РА.

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями эндотелиальной функции и уровнем провоспалительных цитокинов у больных ИБС на фоне РА

Показатели эндотелиальной функции	Провоспалительные цитокины		
	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-6
ЭТ-1	$r = 0,74^{**}$	$r = 0,79^{**}$	$r = 0,65^{**}$
ЭЗВД	$r = -0,54^{**}$	$r = -0,53^{**}$	$r = -0,64^{**}$
ЦЭК	$r = 0,58^{*}$	$r = 0,46^{*}$	$r = 0,53^{**}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В связи с наличием у обследованных больных гиперхолестеринемии (ОХС – 5,72±0,14 ммоль/л; ХСЛПВП – 1,21±0,05 ммоль/л; ХСЛПНП – 4,54±0,16 ммоль/л; ХСЛПОНП – 0,78±0,07 ммоль/л; ТГ – 2,12±0,15 ммоль/л; ИА – 3,9±0,98 ед) проведена оценка «вклада» этого фактора сердечно-сосудистого риска в развитие ЭД и иммунных нарушений у больных ИБС в сочетании с РА. Наличие гиперлипидемии у больных с сочетанной патологией сопровождается достоверным увеличением тяжести ЭД, что проявлялось снижением величины ЭЗВД, увеличением концентрации ЭТ-1 и ЦЭК в сравнении с группой больных без значимых изменений липидного спектра крови (табл. 5). Оценка провоспалительной цитокинемии показала более высокий ее уровень ($p < 0,05$) у больных ИБС и РА при наличии гиперхолестеринемии. Выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ХСЛПНП и ФНО α ($r = 0,79$, $p < 0,01$), ОХС и ФНО α ($r = 0,67$, $p < 0,01$), ТГ и ИЛ-1 β ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Проведенные исследования выявили более высокую активность провоспалительных цитокинов у больных ИБС в сочетании с РА в сравнении с больными РА без клинических признаков стабильной стенокардии, увеличивающуюся параллельно с длительностью течения РА и при наличии гиперхолестеринемии. Сравнительная оценка эффективности влияния терапии метотрексатом и комплексной терапии метотрексат+аторис на показатели иммунного статуса и эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС на фоне РА проводилась через 6 месяцев после начала лечения. Определение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ИБС и РА на фоне терапии метотрексатом и метотрексатом в комбинации с аторисом показало следующее. У больных без изменений липидного спектра крови терапия метот-

рексатом характеризовалась достоверным снижением концентрации провоспалительных цитокинов, в большей степени ФНО α (на 75%), в меньшей степени - ИЛ-1 β (на 45,0%) и ИЛ-6 (на 61,3%). На фоне проводимой терапии у всех больных была достигнута положительная динамика клинической симптоматики. Так, исходная выраженность стенокардии соответствовала 2,8±0,01 ФК, после 6 месяцев лечения – 0,9±0,01 ФК.

Также отмечен регресс суставного синдрома, индекс DAS <2,4 определен у 75% больных, DAS<1,6 – у 25% пациентов. На фоне терапии аторисом у 82% обследованных больных достигнут целевой уровень ХСЛПНП (<2,6 ммоль/л). При назначении аториса в комплексной терапии у больных ИБС и РА без нарушения липидного спектра крови регресс провоспалительной цитокинемии составил ФНО α – 83,2%, ИЛ – 1 β -48,4%, ИЛ-6 – 68,2% без достоверной разницы в сравнении с показателями в группе больных на фоне терапии метотрексатом.

Анализ динамики провоспалительной цитокинемии у больных ИБС и РА с гиперлипидемией показал следующие результаты. На фоне гиполипидемической диеты применение метотрексата привело к уменьшению содержания ФНО α на 25,8% (p<0,05), ИЛ-1 β – на 31,2% (p<0,05), ИЛ-6 – на 28,5% (p<0,05). Использование аториса наряду с метотрексатом в комплексной терапии больных ИБС на фоне РА потенцировало корригирующие влияния терапии на провоспалительную цитокинемию, что характеризовалось снижением уровня ФНО α на 86,4% (p<0,01), ИЛ-1 β – на 58,2% (p<0,01), ИЛ-6 – на 79,1% (p<0,01). Изучение динамики функционального состояния сосудистого русла в группах обследованных зависимости от проводимой терапии показало, что у больных ИБС без нарушения липидного обмена на фоне приема метотрексата определено достоверное снижение содержания ЭТ-1 на 51,2%, ЦЭК – на 29,6%, величина ЭЗВД составила 7,9±1,2%.

При назначении аториса больным с нормальным содержанием липидов крови отмечена положительная тенденция исследуемых показателей без достоверной разницы в сравниваемых группах: уровень ЭТ-1 уменьшился на 54,4%, ЦЭК – на 32,8%, величина ЭЗВД равнялась 8,1±0,9%. В группах больных с гиперлипидемией влияние метотрексата на показатели эндотелиальной функции сосудистой стенки характеризовалось уменьшением содержания ЭТ-1 и ЦЭК на 32,5% (p<0,05) и 24,1% (p<0,05) соответственно, ЭЗВД составила 4,7±0,8% (p<0,05).

крови имеет место более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и достоверное более выраженное нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в сравнении с пациентами без гиперлипидемии.

Базисная терапия метотрексатом обладает корригирующим действием на гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов и ЭД при сочетании ИБС и РА. Включение аториса в терапию больных ИБС, ассоциированной с РА, приводит к потенцированию противовоспалительной и вазопротективной эффективности у пациентов с гиперлипидемией, у больных с нормальным липидным спектром крови определяется положительная тенденция в динамике изучаемых показателей без достоверной разницы в сравнении с показателями на фоне терапии метотрексатом.

Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А. // Врач.– 2004.– №4.– С. 19.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова.– М.: ГЭОТАР– Медиа, 2006.– 288 с.
3. Насонов Е.Л. // Вестник РАМН.– 2003.– №7.– С. 6–10.
4. Насонов Е.Л. // РМЖ.– 2003.– №11(23).– С. 1273–1276.
5. Попкова Т.В. и др. // РМЖ.– 2005.– Т. 13, №7.– С. 400.
6. Case C.C., Ballantyne C.M. // Curr. Atherosclerosis Rep.– 2002.– Vol. 4.– P. 42–47.
7. Chan E.S., Cronstein B. // Arthritis Rheum.– 2002.– Vol. 4.– P. 10–18.
8. Sattar N. et al. // Circulation.– 2003.– Vol. 108.– P. 2957.
9. Gabriel S.E. // Rheum. Dis. Clin. North. Am.– 2001.– Vol. 27.– P. 269–281.
10. La Rosa J.C., Vuppurturi J. // JAMA.– 1999.– Vol. 282(24).– P. 2340–2346.
11. Manzi S., Wasko M. // Ann. Rheum. Dis.– 2000.– Vol. 59(5).– P. 321–325.
12. McCarey D.W. et al. // Lancet – 2004.– Vol. 363.– P. 2015–2021.
13. Munlordin R.S. // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 344.– P. 2016–2018.
14. Takemoto M., Liao J.K. // Arteriol. Tromb. Vasc. Biol.– 2001.– Vol. 21.– P. 1712–1719.
15. Van Doornum S. et al. // Ann Rheum Dis – 2004.– Vol. 83.– P. 1571–1575.

Таблица 5

Показатели функционального состояния эндотелия сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией напряжения в сочетании с РА в зависимости от наличия гиперхолестеринемии

	п	ЭЗВД(%)	ЭТ-1 (нг/л)	ЦЭК(кл/мкл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)
Контроль	20	10,8±2,4	18,5±2,1	3,1±0,3	46,1±6,3	12,2±0,9	68,2±4,6
Гиперлипидемия	Нет 38	6,8±1,3* ¹	31,8±1,7* ¹	12,1±0,7* ¹	288,4±11,7* ¹	234,5±13,1* ¹	426,5±14,8* ¹
	Есть 40	3,8±0,6* ^{1,2}	43,6±1,9* ^{1,2}	14,8±0,8* ^{1,2}	398,8±12,4* ^{1,2}	414,5±12,7* ^{1,2}	541,5±13,5* ^{1,2}

Терапия метотрексат+аторис имела лучшее вазопротективное действие: уровень ЭТ-1 снизился на 76,8% (p<0,01), ЦЭК – на 48,4% (p<0,01), ЭЗВД выросла до 7,8±0,7%.

Исследования показали противовоспалительную и вазопротективную эффективность метотрексата при сочетании ИБС и РА, что обусловлено свойствами препарата влиять на метаболизм аденоцина, который при взаимодействии со своими рецепторами становится мощным эндогенным противовоспалительным медиатором, индуцирует выработку NO эндотелиальными клетками сосудов [7]. Следует отметить преимущества сочетанной терапии метотрексат+аторис у больных ИБС и РА при наличии гиперлипидемии в сравнении с пациентами без нарушений липидного спектра крови, что обусловлено более полной реализацией основных механизмов действия статина, включающих нормализацию липидного спектра крови, противодействие окислительному стрессу, элиминацию активных форм кислорода [14].

Выводы. У больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, ассоциированной с РА, имеет место провоспалительная цитокинемия, коррелирующая с тяжестью нарушений функционального состояния эндотелия сосудистой стенки. У больных ИБС на фоне РА с нарушениями липидного спектра

THE PROINFLAMMATORY CITOCINEMIA, HE ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND METHODS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

M.O. CHERKASHINA,
L.A. KNYAZEVA

Summary

Proinflammatory cytokinemia correlated with burden of vascular endothelium functional state disorders is observed in patients with ischemic heart disease (IHD) combined with rheumatoid arthritis (RA). Basic therapy by methotrexate has correcting effect on hyperexpression of proinflammatory cytokines and vascular endothelial dysfunction. The addition of atoris to the therapy of patients with IHD associated with RA and hyperlipidemia leads to the increase of proinflammatory and vasoprotective efficacy. Prescription of atoris does not cause any reliable dynamics of the investigation data with normal lipid blood patients.

Key words: ischemic heart disease, rheumatoid arthritis