

УДК 616.12–005.4+616.379–008.64]:615.015.23

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НИФЕДИПИНА-РЕТАРД И БИСОПРОЛОЛА НА ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© *Князева Л.А.*

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

В статье представлены результаты сравнительной оценки влияния нифедипина-ретард и бисопролола на фенотипическую и функциональную активность лимфоцитов периферической крови и концентрацию про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1) в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа. Выявлена активация иммунного воспаления при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. Проведена сравнительная оценка эффективности коррекции нарушений иммунного статуса нифедипином-ретард и бисопрололом, установившая наличие противовоспалительной активности препаратов, более выраженной на фоне лечения нифедипином-ретард.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, цитокиновый статус, бисопролол, нифедипин-ретард.

THE COMPARISON OF THE NIFEDIPINE-RETARD AND BISOPROLOL CORRECTION EFFICIENCY ON IMMUNE STATUS DISORDERS IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS 2 TYPE PATIENTS

Knyazeva L.A.

The Department of Internal Diseases № 1 of the Kursk State Medical University

The investigation results of phenotypic and functional activity of lymphocytes and concentration of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, INF- γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, TGF- β_1) cytokines in ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type are presented in the article. The activation of immune inflammation is described. The comparison of the efficiency of correlating influence of Nifedipine-retard and Bisoprolol on immune status disorders in ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type patients revealed anti-inflammatory activity of Nifedipine-retard and Bisoprolol, with Nifedipine-retard, being more active.

Key words: ischemic heart disease, diabetes mellitus, cytokine status, Bisoprolol, Nifedipine-retard.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности, являясь одной из главных причин постоянной или длительной утраты трудоспособности. Процент инвалидизации от ишемической болезни сердца приблизился к 40% среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, причем значительную часть инвалидов составляют лица трудоспособного возраста [4]. Наряду с сердечно-сосудистой патологией сахарный диабет так же представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных трудоспособного

возраста [5].

Действительно, сейчас в мире насчитывается около 160 млн. больных сахарным диабетом. Каждые 12-15 лет их становится в 2 раза больше, то есть к 2025 г. общее число страдающих этим заболеванием, по мнению экспертов, достигнет 300 млн. человек. Данная тенденция характерна и для Российской Федерации – в нашей стране в настоящее время насчитывается около 8 млн. больных, и их число прогрессивно увеличивается [7, 17].

Сахарный диабет (СД) является самой драматичной страницей современной медицины, поскольку эта болезнь характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью, прежде всего в результате сердечно-сосудистых осложнений [8]. По данным Американской ассоциации сердца,

75% больных СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний [8, 17].

В основе частой встречаемости ИБС у больных СД лежат процессы раннего и ускоренного развития атеросклероза коронарных сосудов, так называемой диабетической макроангиопатии [3]. Большинство исследователей считают, что по своим морфологическим особенностям макроангиопатия полностью идентична атеросклерозу соответствующих сосудистых бассейнов. Отличия заключаются лишь в том, что атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8-10 лет раньше, чем у их сверстников без диабета, что связано с наличием факторов, ускоряющих развитие атеросклероза при диабете [9, 21].

В ходе изучения этого заболевания возникло несколько теорий. Наиболее полно описывает патогенез атеросклероза иммунологическая теория. Она объединяет все сложные и многообразные аспекты его развития, основываясь на наблюдаемых при атеросклерозе иммунологических сдвигах, которые характеризуется высокой активностью гуморального иммунитета, наличием признаков иммунокомпетентности у эндотелиальных клеток и вследствие этого высоким риском их поражения различными иммунными комплексами [2].

Следует отметить, что характеристика показателей иммунного статуса у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа является практически не изученной проблемой, что затрудняет разработку методов оптимизации терапии данной патологии.

Кроме того, разработанные к настоящему времени терапевтические подходы и рекомендации по диагностике и лечению ИБС при СД выполнены у больных ИБС без предварительной стратификации выборки в зависимости от наличия сахарного диабета [9]. Поэтому современные представления о благоприятных эффектах того или иного терапевтического вмешательства у больных ИБС при диабете в основном базируются на результатах группового анализа исследований с участием лиц, не имеющих сахарного диабета.

Необходимо отметить при этом целесообразность изучения противовоспалительной активности антиангинальных препаратов, традиционно используемых в лечении

ИБС, что позволит осуществить выбор наиболее эффективного лекарственного средства, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента и будет способствовать достижению оптимального "комплаенса" при лечении больного. Это особенно важно при наличии у больных сочетания ИБС и СД, требующих постоянной многоплановой медикаментозной коррекции.

Поэтому актуальной и практически значимой проблемой является сравнительная оценка эффективности влияния на иммунные механизмы основных групп медикаментозных препаратов (β -блокаторы и антагонисты кальция), традиционно используемых в лечении ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III ф.к., что позволит разработать методы дифференцированной терапии ИБС на фоне СД 2 типа, контролировать прогрессирование сосудистых осложнений, улучшить прогноз и качество жизни больных. Все вышесказанное определило цель и задачи исследования.

Цель работы: сравнительная оценка влияния бисопролола и нифедипина-ретард на иммунный статус у больных ИБС на фоне СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. на фоне СД 2 типа, из них 19 женщин и 41 мужчина в возрасте от 38 до 65 лет. Сахарный диабет тяжелой формы имел место у 30 больных ИБС, средней тяжести – у 30 больных. Длительность СД колебалась от 3 мес. до 10 лет. Группу сравнения составили 34 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. без нарушений углеводного обмена. Группа контроля была представлена 30 здоровыми донорами.

Содержание в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИНФ- γ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (НПО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург), ТФР- β_1 определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Неоптерин крови определяли методом иммуноферментного анализа (BRAHMS, Германия).

Из сопутствующих заболеваний у больных основной группы отмечались следующие: артериальная гипертензия I-II степени у 21 больного (33,3%), ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) – у 29 больных (48,3%), гиперлипидемия была определена у 28 больных (46,6%). Средний уровень ОХ в группе обследованных составил $5,98 \pm 0,14$ ммоль/л. Все больные получали комплексную терапию с учетом тяжести СД, функционального класса стенокардии. Базисная терапия включала гипогликемические препараты, прием аспирина, нитратов короткого действия – по требованию. В зависимости от проводимой терапии больные были распределены на следующие группы: больные 1-й группы (30 человек) получали нифедипин-ретард в дозе 45 ± 15 мг/сут.; больные 2-й группы – (30 пациентов) – бисопролол в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг/сут., в течение 12 месяцев.

Оценка иммунного статуса и липидного спектра крови определялась дважды: до и после 12 месяцев лечения. Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных ор-

ганов, выявить осложнения СД и сопутствующие заболевания. Данные подвергнуты стандартной статистической обработке с использованием прикладных компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования состояния клеточного и гуморального иммунитета, представленные в современной литературе, крайне противоречивы и в основном касаются изолированных форм патологии СД [8] или ИБС. Поэтому представляло интерес изучение субпопуляционного состава периферической крови, уровней иммуноглобулинов и неоптерина у пациентов ИБС с различной тяжестью и продолжительностью СД.

У больных ИБС на фоне СД определено нарушение фенотипической и функциональной активности лимфоцитов периферической крови, которое характеризовалось снижением уровня CD8⁺ клеток и увеличением CD4⁺ и CD20⁺ лимфоцитов (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета в периферической крови больных ИБС на фоне сахарного диабета

№ п/п	Группы обследованных	n	Поверхностные маркеры					
			CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺	CD95 ⁺	HLA-DR ⁺
			%	%	%	%	%	%
1	Контроль	30	38,2±3,1	22,1±2,2	11,7±2,1	13,9±1,3	21,3±1,7	18,4±4,8
2	Больные ИБС	34	42,3±2,6* ¹	17,8±2,1* ¹	13,9±1,3* ¹	17,2±1,2* ¹	26,5±2,5* ¹	23,9±2,5* ¹
3	Больные стенокардией II-III ф.к. на фоне СД средней тяжести	30	55,8±2,7* ^{1,2}	14,1±1,7* ^{1,2}	16,7±2,4* ^{1,2}	24,6±1,1* ^{1,2}	32,9±2,6* ^{1,2}	30,3±2,3* ^{1,2}
4	Больные стенокардией II-III ф.к. на фоне СД тяжелой формы	30	62,7±3,4* ¹⁻³	10,7±2,3* ¹⁻³	18,3±1,8* ¹⁻³	26,5±1,3* ¹⁻³	37,9±2,7* ¹⁻³	34,8±1,9* ¹⁻³

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

Изменение количества клеток еще не говорит об их активности, поэтому в нашей работе определялась экспрессия лимфоцитами активационных молекул. Выявлено повышение экспрессии раннего маркера активации лимфоцитов - альфа цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25+ – $15,5 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$) и экспрессии поздних активационных маркеров (HLA-DR+ – $23,4 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$) у больных с сочетанной патологией.

Для завершения иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов необходим Fas-регулируемый путь развития запрограммированной гибели клеток, рецепторы гибели расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Fas-рецептор (CD95) является рецептором, для которого пока не установлено иных функций, кроме передачи сигнала к развитию апоптоза [12]. Зрелые лимфоциты в покое лишены мембранного Fas-рецептора и только активированные могут подвергаться апоптозу. Увеличение Fas-позитивных лимфоцитов свидетельствует о готовности клеток к запрограммированной гибели [12, 18]. Апоптоз является механизмом избавления от "ненужных" в функциональном отношении в данный момент клеток. Оценка экспрессии лимфоцитами индукторного фактора апоптоза (CD95+), выявила его повышение при сочетанной патологии. При этом наиболее выраженные изменения имели место у больных ИБС на фоне тяжелого течения СД, длительностью более 5 лет. Полученные результаты свидетельствуют о повышении функциональной и фенотипической активности лимфоцитов, что нашло также подтверждение в ряде исследований при проведении иммуногистохимического анализа клеток сосудистой стенки, показавшего наличие CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов в атеросклеротических поражениях сосудистой стенки. Было установлено, что при прогрессировании заболевания доминирует CD4+ субпопуляция лимфоцитов, которая регулирует продукцию антител и клеточно-опосредованный иммунный ответ, тогда как при стабильном течении заболевания в эндотелии и липидных пятнах доминируют CD8+ клетки [2, 21].

Таким образом, Т-лимфоциты наблюда-

ются во всех фазах атеросклеротических повреждений сосудистой стенки, что свидетельствует о важной роли активации лимфоцитов в развитии и прогрессировании сочетанной патологии. Представляло интерес определение исследуемых показателей у больных ИБС и СД в зависимости от показателей липидного обмена и индекса массы тела. Исследования показали достоверно более выраженные нарушения фенотипической и функциональной активности лимфоцитов у больных с гиперлипидемией и ожирением (CD4+ – $63,9 \pm 2,1\%$; CD8+ – $14,0 \pm 1,1\%$; CD20+ – $16,1 \pm 2,1\%$; CD25+ – $23,9 \pm 1,1\%$; CD95+ – $31,8 \pm 2,5\%$; HLA-DR+ – $29,9 \pm 2,1\%$).

Большое значение в инициации воспаления в эндотелии сосудистой стенки играют моноциты/макрофаги, адгезия и миграция моноцитов в сосудистую стенку, превращение их в макрофаги с последующей аккумуляцией липидов [2, 13].

Поэтому представляло интерес определение содержания неоптерина в сыворотке крови больных ИБС на фоне с СД 2 типа. Неоптерин продуцируется макрофагами при активации последних γ -интерфероном или фактором некроза опухолей- α и может быть обнаружен в моче и плазме (сыворотке) крови человека при различной патологии, связанной с активацией клеточного иммунитета [14]. Это обстоятельство сразу же привлекло внимание многих исследователей к неоптерину как к потенциальному маркеру для диагностики и мониторинга широкого спектра заболеваний, связанных с активацией иммунной системы, в том числе поражений сердечно-сосудистой системы [15].

Результаты исследований показали высокое содержание неоптерина в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД в сравнении с нормой. При изучении уровня неоптерина в зависимости от тяжести и длительности заболевания получены следующие данные. В сыворотке больных ИБС на фоне СД средней тяжести имела место меньшая концентрация неоптерина ($7,9 \pm 1,36$ нмоль/л, $p < 0,05$) по сравнению с группой больных ИБС с тяжелой формой СД ($14,9 \pm 2,32$ нмоль/л, $p < 0,01$). Определение содержания неоптерина при разной длительности СД показало, что наиболее высокое содержание имеет место в группе больных с длительностью заболевания

более 5 лет, при наличии гиперлипидемии и ожирения ($17,6 \pm 2,1$ нмоль/л; $p < 0,01$), что, вероятно, связано с генерализацией атеросклеротического процесса.

В нашей работе также проведено определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, что позволило оценить систему В-лимфоцитов не только с количественной, но и с качественной стороны, поскольку иммуноглобулины представляют собой конечные продукты CD20+ клеток [12]. Кроме того, важными являются свойства иммуноглобулинов вызывать пролиферацию эндотелия, повышение агрегации тромбоцитов, что способствует генерализации поражения сосудов при атеросклерозе [5].

Исследование показателей гуморального звена иммунитета у больных ИБС и СД выявило повышение уровня IgM и IgG параллельно с тяжестью и длительностью СД. Максимальная выраженность изменений обнаружена у больных ИБС на фоне тяжелого течения СД (IgG – $17,5 \pm 0,49$ г/л; IgM – $1,63 \pm 0,06$ г/л, $p < 0,01$). Было определено, что наиболее высокое содержание иммуноглобулинов имело место у больных при длительности СД более 5 лет, осложненного гиперхолестеринемией, ожирением и артериальной гипертензией (IgG – $18,8 \pm 0,48$ г/л; IgM – $1,79 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,01$).

В наших исследованиях определено повышение концентрации C_3 , C_4 и C_5 компонентов комплемента у больных ИБС на фоне СД 2 типа, причем более высокий уровень активности системы комплемента отмечен у больных ИБС с тяжелым течением СД, при наличии гиперлипидемии, ожирения (C_3 – $0,41 \pm 0,05$ мкг/л; C_4 – $0,41 \pm 0,05$ мкг/л; C_5 – $0,1 \pm 0,01$ мкг/л). Инфильтрирующие сосудистую стенку моноциты/макрофаги способны образовывать все компоненты системы комплемента и это может иметь большое значение в локальной ее активации, например при иммунокомплексных васкулитах и атеросклерозе. Увеличение адгезивных свойств эндотелия по отношению к лейкоцитам определяется действием C_5 компонента и мембраноатакующего комплекса на эндотелиоциты. Сами эндотелиоциты синтезируют C_3 , C_4 и

компоненты мембраноатакующего комплекса [13].

Моноциты могут связываться и с поврежденным эндотелием. Эта реакция происходит при участии Fc-рецептора клетки и IgG, адсорбированного на обнаженном цитоскелете. Связывание IgG на цитоскелете также активирует комплементарный каскад, который в свою очередь генерирует анафилатоксин C_{5a} , являющийся важным хемоаттрактантом для моноцитов и гранулоцитов [11].

Поэтому активация системы комплемента и гиперпродукция иммуноглобулинов могут рассматриваться как патогенетические механизмы нарушения функции эндотелия сосудистой стенки у больных ИБС на фоне СД.

Внимание исследователей в последние годы привлекает изучение цитокинового статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях. Установлено, что цитокины усиливают протромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, стимулируют экспрессию адгезивных молекул для активированных лейкоцитов и тромбоцитов, вызывают инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками [5, 11]. Эти плеiotропные медиаторы способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы [10, 16]. Получены убедительные данные о том, что воспалительные медиаторы – цитокины являются маркерами атеросклеротического риска и эндотелиальной дисфункции [18, 19].

Цитокины являются медиаторами иммунной системы, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя степень их выраженности и продолжительность. Полагают, что эти вещества могут играть важную роль в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия [1, 11]. Поэтому представляло интерес определение содержания ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ТФР- β в сыворотке больных ИБС на фоне СД 2 типа в зависимости от тяжести течения, продолжительности СД, особенностей лечения. Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-8 у пациентов с ИБС сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. в сочетании с СД 2 типа на фоне терапии нифедипином и эналаприлом

№ п/п	Группы обследованных	n	ФНОα (пкг/мл)	ИЛ-1β (пкг/мл)	ИЛ-6 (пкг/мл)	ИЛ-8 (пкг/ мл)	ИНФ-γ (пкг/ мл)
1	Контроль	30	32,4±3,6	35,4±4,1	15,8±3,9	8,8±2,4	9,8±1,2
Больные стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. на фоне СД средней тяжести							
2	До лечения	30	266,4±36,1* ¹	206,8±23,5* ¹	79,8±12,3* ¹	56,8±5,3* ¹	14,2±1,6* ¹
3	Терапия биспрололом	15	203,1±13,2* ^{1,2}	151,4±18,2* ^{1,2}	64,8±7,1* ^{1,2}	41,2±2,5* ^{1,2}	11,8±1,4* ^{1,2}
4	Терапия нифедипином- ретард	15	91,2±3,8* ¹⁻³	104,2±4,3* ¹⁻³	51,2±3,1* ¹⁻³	28,3±2,6* ¹⁻³	7,1±0,7* ¹⁻³
Больные стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. на фоне СД тяжелой формы							
5	До лечения	30	346,8±37,2* ¹	279,5±28,8* ¹	127,2±13,4* ¹	98,7±11,2* ¹	17,1±1,7* ¹
6	Терапия биспрололом	15	252,5±5,4* ^{1,5}	92,6±8,7* ^{1,5}	96,4±1,5* ^{1,5}	68,1±1,3* ^{1,5}	15,9±0,89* ^{1,5}
7	Терапия нифедипином- ретард	15	240,5±12,4* ^{1,5}	150,1±4,6* ^{1,5,6}	102,4±4,5* ^{1,5,6}	63,3±2,1* ^{1,5,6}	13,5±0,3* ^{1,5,6}

Сочетанная патология характеризовалась более высоким уровнем провоспалительной цитокинемии в сравнении с показателями больных ИБС без нарушения углеводного обмена. При этом выявлены достоверные различия в содержании провоспалительных цитокинов в группах больных ИБС на фоне СД. Так, наличие у больных стенокардией II-III ф.к. тяжелого СД характеризовалось наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов в сравнении с показателями в других группах (табл. 2).

Содержание ФНОα в этой группе больных было на 17,3%, ИЛ-1β – на 14,9%, ИЛ-6 – на 12,5%, ИЛ-8 – 32,4%, ИНФ-γ – на 14,3% выше, чем при сочетании стенокардии II-III ф.к. и СД среднетяжелого течения, что, вероятно обусловлено тем, что эта группа больных включала пациентов с СД, осложненным генерализованным поражением сосудистого русла, ожирением, гиперлипидемией. Установлено достоверное увеличение провоспалительной цитокинемии с длительностью СД. Максимальный уровень исследуемых цитокинов имел место при длительности СД более 5 лет (ФНОα 314,3 ± 45,4 пкг/мл; ИЛ-1β 241,4 ± 33,2 пкг/мл; ИЛ-6 97,3 ± 15,7 пкг/мл; ИЛ-8 99,4 ± 11,5 пкг/мл; ИНФ-γ 19,1 ± 1,4 пкг/мл).

Цитокины составляют сеть взаимодейст-

вий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрещивающейся и синергической активностью с другими цитокинами. Цитокиновая сеть является саморегулирующейся системой, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что в свою очередь может приводить к развитию разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека [2, 10]. Поэтому в нашей работе проводилось исследование сывороточного уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β₁ у больных ИБС на фоне СД в зависимости от клинических проявлений СД.

Наибольшая концентрация ИЛ-4 определена в сыворотке крови больных стенокардией II-III ф.к. на фоне СД тяжелой формы. Отмечено также увеличение концентрации ИЛ-4 параллельно длительности течения СД у больных ИБС, максимальный уровень установлен при длительности заболевания более 5 лет. Определение взаимосвязи между содержанием ИЛ-4 и провоспалительных цитокинов установило прямую корреляционную зависимость между ИЛ-4 и ФНОα ($r = 0,51$, $p < 0,05$), ИЛ-4 и ИЛ-1β ($r = 0,64$, $p < 0,01$), ИЛ-4 и ИЛ-6 ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Вероятно, повышение уровня ИЛ-4 при ИБС на фоне СД но-

сит компенсаторный, контррегуляторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания.

Интерес представляло изучение содержания ТФР- β_1 у больных сочетанной патологией, поскольку, ТФР- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях [20]. Определение концентрации ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС в сочетании с СД 2 типа показало его увеличение в сравнении с группой контроля и больными ИБС без нарушения углеводного обмена. Сопоставление концентрации ТФР- β_1 у больных ИБС с различной длительностью и тяжестью СД, выявило увеличение уровня ТФР- β_1 параллельно тяжести заболевания. Наибольшее его содержание отмечено у больных ИБС на фоне тяжелой формы СД длительностью более 5 лет ($86,6 \pm 5,7$ пкг/мл, $p < 0,01$).

Повышение ТФР- β_1 у больных ИБС на фоне СД может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между содержанием в сыворотке крови ТФР- β_1 и ФНО α ($r = 0,79$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r = 0,81$, $p < 0,01$).

С учётом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО α моноцитами, представляло интерес изучение концентрации данного цитокина у больных стенокардией в сочетании с СД 2 типа. Исследования показали, что уровень ИЛ-10 в сыворотке крови больных ИБС без нарушения углеводного обмена был на 11,5% больше в сравнении с контролем, однако достоверной разницы показателей в этих группах обследованных получено не было. У больных ИБС на фоне СД уровень ИЛ-10 составил $18,6 \pm 1,9$ пкг/мл, что было достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля и у больных ИБС без нарушения углеводного обмена. Определение ИЛ-10 у больных ИБС на фоне различной длительности СД показало, что максимальная концентрация ИЛ-10 имеет место у больных ИБС с СД длительностью бо-

лее 5 лет. Следует отметить отсутствие достоверной разницы между содержанием ИЛ-10 в группах больных ИБС на фоне СД длительностью до 5 лет в сравнении с контрольной группой.

Определение данного показателя у больных сочетанной патологией при различной тяжести СД показало наибольшее его содержание в группе больных ИБС с тяжелым течением СД ($25,2 \pm 2,3$ пкг/мл), что на 53,1% превышало уровень контрольной группы. У больных ИБС со среднетяжелым течением СД имела место тенденция к увеличению содержания ИЛ-10 в сыворотке крови, однако его уровень достоверно не отличался от контроля ($15,4 \pm 2,1$ пкг/мл, $p > 0,05$). Более высокий уровень ИЛ-10 в сыворотке крови больных ИБС с тяжелым течением СД обусловлен наличием у больных этой группы тяжелой степени эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, коррелирующую с тяжестью и длительностью СД. Наряду с установленной провоспалительной цитокинемией имеет место повышение активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 , что носит компенсаторный характер и направлено на подавление активности провоспалительных цитокинов, с целью ограничения воспаления и тяжести повреждения сосудистого русла при сочетанной патологии.

Полученные данные обосновали целесообразность использования медикаментозной терапии, обладающей корригирующим влиянием на иммунный статус у больных ИБС на фоне СД. Перспективными являются исследования по изучению противовоспалительных эффектов и сравнительной оценки влияния основных групп антиишемических препаратов, используемых в качестве патогенетической терапии стенокардии на иммунный статус, что будет способствовать оптимизации лечения сочетанной патологии.

Проведенная сравнительная оценка клинической эффективности терапии антагонистами кальция (нифедипин-ретард) и β -блокаторами (бисопролол) у больных ИБС на фоне СД 2 типа показала отсутствие достоверной разницы в способности препаратов

устранять приступы стенокардии и повышать толерантность к физической нагрузке, что совпадает с данными других исследований [6].

При определении динамики липидного спектра установлено достоверное снижение уровня ОХ, ТГ, ХЛНП, коэффициента атерогенности после терапии нифедипином в сравнении с лечением бисопрололом.

Контрольное исследование показателей иммунного статуса у больных стенокардией II и III ф.к. на фоне СД средней тяжести после терапии нифедипином и бисопрололом установило, что терапия бисопрололом приводила к достоверному снижению содержания CD4⁺ на 14,6%, маркеров активации (CD25⁺ и HLA-DR⁺) на 12,5% и 17,8% соответственно, повышению уровня CD8⁺ популяции на 23,4%, снижению экспрессии индукторного фактора апоптоза (CD95⁺) на 14,6%. Отмечено также уменьшение уровня CD20⁺ на 15,3%. Нифедипин также обладал корректирующим действием на показатели клеточного иммунитета при сочетанной патологии. Следует отметить отсутствие значимых различий в эффективности влияния на фенотипическую и функциональную активность лимфоцитов бисопролола и нифедипина.

Динамика содержания неоптерина крови больных сочетанной патологией на фоне проводимой терапии показала, что в группе больных, получавших лечение бисопрололом в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг/сутки в течение 12 месяцев, уровень неоптерина снизился на 28,1% в сравнении с исходными показателями, лечение нифедипином приводило к снижению уровня неоптерина на 34,8%.

Терапия бисопрололом приводила к уменьшению концентрации Ig в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД средней тяжести. При лечении нифедипином было достигнуто большее снижение концентрации IgG (до $1,49 \pm 0,05$ мг/мл) в сравнении с данным показателем при лечении бисопрололом ($1,62$ мг/мл).

Терапия бисопрололом сопровождалась снижением активности системы комплемента, что характеризовалось уменьшением содержания C₃ (на 17,7%), C₄ (на 16,4%) и C₅ (на 17,9%) компонентов комплемента. После 12 месяцев терапии нифедипином уровень C₃

компонента комплемента снизился на 18,4%, C₄ – на 21,6% и C₅ – на 19,3%.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов у больных ИБС в сочетании с СД средней тяжести на фоне терапии выявило следующие результаты (табл. 2). 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%. Нифедипин обладал более эффективным корректирующим влиянием на провоспалительную цитокинемию в сравнении с бисопрололом, что проявилось уменьшением концентрации ФНО α – на 65,8%, ИЛ-1 β – на 49,6%, ИЛ-6 – на 44,4%.

Безусловный интерес представляло изучение влияния терапии нифедипином и бисопрололом на уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД средней тяжести (табл. 3).

Назначение бисопролола приводило к достоверному снижению уровня ИЛ-4 и ТФР- β_1 , их значения после 12 месяцев терапии составили $47,6 \pm 2,6$ пкг/мл и $66,2 \pm 2,8$ пкг/мл соответственно. Терапия нифедипином характеризовалась аналогичной динамикой без достоверной разницы в сравниваемых группах.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие корректирующего влияния бисопролола и нифедипина-ретард на показатели иммунного статуса у больных ИБС в сочетании с СД средней тяжести. Контрольное исследование показателей иммунного статуса у больных ИБС с тяжелым течением СД показало следующие результаты. У больных ИБС на фоне тяжелого течения СД терапия бисопрололом не приводила к изменению субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, при этом отмечено уменьшение гиперэкспрессии лимфоцитами ранних (CD25⁺) и поздних (HLA-DR⁺) маркеров активации, индукторного фактора апоптоза. Терапия нифедипином у больных ИБС с СД тяжелой формы обладала корректирующим влиянием как на фенотипическую, так и на функциональную активность лимфоцитов в сравнении с бисопрололом.

Динамика содержания неоптерина крови у больных ИБС на фоне СД тяжелой формы при назначении бисопролола характеризовалась снижением уровня неоптерина на

Динамика содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных стенокардией II-III ф.к. в сочетании с СД на фоне терапии бисопрололом и нифедипином-ретард

№ п/п	Группы обследованных	n	Показатель		
			ИЛ-4 (пкг/мл)	ИЛ-10 (пкг/мл)	ТФР-β ₁ (пкг/мл)
1.	Контроль	30	23,2±4,5	13,4±3,6	40,9±6,9
Больные стенокардией II-III ф.к. в сочетании с СД средней тяжести					
2.	До лечения	30	56,4±3,2 ^{*1}	15,4±2,1	73,4±3,2 ^{*1}
3.	Терапия бисопрололом	15	47,6±2,6 ^{*1,2}	14,2±1,9	66,2±2,8 ^{*1,2}
4.	Терапия нифедипином-ретард	15	51,1±2,8 ^{*1,2}	13,2±2,1	68,9±2,8 ^{*1,2}
Больные стенокардией II-III ф.к. в сочетании с СД тяжелой степени					
5.	До лечения	30	78,7±2,3 ^{*1}	25,2±2,3 ^{*1}	84,9±5,7 ^{*1}
6.	Терапия бисопрололом	15	72,2±1,8 ^{*1,5}	20,5±1,6 ^{*1,5}	81,6±4,2 ^{*1}
7.	Терапия нифедипином-ретард	15	52,3±1,9 ^{*1-5,6}	18,6±1,9 ^{*1-5,6}	69,4±0,9 ^{*1-5,6}

11,5% в сравнении с показателями до лечения, достоверностью эти изменения не обладали. После лечения нифедипином отмечено достоверное снижение концентрации неоптерина до $11,4 \pm 0,05$ ммоль/л.

Выявлено более значительное снижение концентрации Ig в сыворотке крови у больных ИБС с тяжелым течением СД на фоне терапии бисопрололом (IgG $11,76 \pm 0,04$ мг/мл, IgM $1,46 \pm 0,03$ мг/мл) в сравнении с нифедипином (IgG $15,2 \pm 0,03$ мг/мл, IgM $1,58 \pm 0,05$ мг/мл).

Оценка активности системы комплемента у больных ИБС с тяжелым течением СД показала достоверное уменьшение содержания C₃, C₄ и C₅ компонентов комплемента на фоне терапии бисопрололом на – 25%, 10,5% и 14,7% соответственно. Лечение нифедипином сопровождалось достижением более низких концентраций компонентов системы комплемента, определено снижение C₃ – на 37,5%; C₄ – на 17,5% и C₅ – на 44,3% в сравнении с исходными величинами.

Исследование цитокинового статуса у больных ИБС с СД тяжелой формы на фоне терапии выявило следующие закономерности: после лечения нифедипином установлено достоверное снижение уровня ФНОα – на 31,1%, ИЛ-1β – на 66,9%, ИЛ-6 – на 23,4%, ИЛ-8 – на 30,8%, ИФН-γ – на 8,1%; после лечения бисопрололом концентрация ФНОα снизилась на 27,2%, ИЛ-1β – на 46,3%, ИЛ-6 – на 19,6%, ИЛ-8 – на 36,9%, ИФН-γ – на 21,1% (табл. 2).

Безусловный интерес представляло изучение влияния терапии бисопрололом и нифедипином на уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД тяжелой формы (табл. 3).

Назначение бисопролола приводило к достоверному снижению уровня ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР-β₁, концентрация которых после 12 месяцев терапии составила $72,2 \pm 1,8$ пкг/мл, $20,5 \pm 1,6$ пкг/мл и $81,4 \pm 4,2$ пкг/мл соответственно. Прием нифедипина сопровождался достижением достоверно более низкого

уровня данных цитокинов (ИЛ-4 – $52,3 \pm 1,9$ пкг/мл, ИЛ-10 – $18,6 \pm 1,9$ пкг/мл и ТФР- β_1 – $69,4 \pm 0,9$ пкг/мл) в сыворотке крови.

Таким образом, исследования показали наличие иммунных нарушений у больных ИБС на фоне СД 2 типа, характеризующихся повышением фенотипической и функциональной активности лимфоцитов периферической крови, увеличением уровня неоптерина, IgM и IgG, активности системы комплемента, нарастанием провоспалительной цитокинмии, повышением активности противовоспалительных цитокинов, прогрессирующих с тяжестью и длительностью СД.

Выявили, что бисопролол и нифедипин-ретард обладают корригирующим влиянием на иммунные нарушения при сочетании ИБС со среднетяжелым течением СД, что, вероятно, обусловлено наличием у данных препаратов общего механизма действия – антиоксидантного эффекта, снижающего последствия окислительного стресса, являющегося триггером иммунной дисфункции. Следует отметить, что нифедипин несколько превосходит по активности противовоспалительного действия бисопролол, что, вероятно, связано со свойством нифедипина снижать концентрацию атерогенных липидов крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 1-5.
2. Арутюнов Г.Л. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 4-11.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 47-87.
4. Беленков Ю.Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 17. – С. 685-693.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135-138.
6. Гиляревский С.Р., Столярова Н.И., Новикова Ю.Л. Эффективность и безопасность применения карведилола и бисопролола при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // ЖСН. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 11-14.
7. Дедов И.И. Классификация, диагностика, лечение диабета и его поздних осложнений: Метод. рекомендации. – М., 2002. – 57 с.
8. Дедов И.И. Современная диабетология // Медицинская кафедра. – 2004. – № 1. – С. 18-20.
9. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Тарбокова А.Ю. Макрососудистая реактивность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 37-39.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.Д. Цитокины и их антагонисты: теория и практика. – СПб.: Гиппократ, 2000. – С. 36.
11. Нагорнев В.А. Новые представления о механизмах развития атеросклероза // Рос. мед. вести. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 49-50.
12. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-245.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные подходы к оценке иммунной системы человека // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 7.
14. Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 13-25.
15. Шевченко О.Н., Олещенко Г.А., Орлова О.В. Использование неоптерина для оценки активности клеточного иммунитета // Лаборатория. – 2000. – № 4. – С. 6-10.
16. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М., 2004. – 163 с.
17. Deedwania P.C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91 (1). – P. 68-71.
18. Du X.L., Sui C.Z., Stockklauser-Farber K. Introduction of apoptosis by high pro-insulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 249-256.
19. Kockx M.M., Knaapen M.W.M. The role of apoptosis in vascular disease // J. Pathol. – 2000. – Vol. 190. – P. 267-280.
20. Hu X., Zuckerman K.S. Transforming growth factor: signal transduction pathways, cell cycle mediation, and effects on hematopoiesis // J. Hematotherapy. Stem. Cell. Resear. – 2001. – Vol. 10. – P. 67-74.

21. *Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E.*
Glycemic spikes are more strongly associated
with atherosclerosis than fasting glucose or

HbA1c level // *Diabetes Care.* – 2000. –
Vol. 23. – P. 1830-1834.