

Результаты. Показатели СМАД до и после гипотензивной терапии представлены в табл. 1, опросника SF-36 – в табл. 2, опросника HYPHER-45 – в табл. 3.

При лечении у больных АГ2 шло достоверное снижение средних величин САД, ДАД, максимального САД за ночь, максимального ДАД за день, минимального САД и ДАД. С нарастанием тяжести заболевания итоги лечения были хуже. У больных с АГ3 на фоне лечения достоверно снизилось только максимальное САД и среднее дневное САД. Ночные САД и ДАД, продолжали оставаться высокими, без тенденции к снижению. Во всех группах достоверного снижения вариабельности САД и ДАД не было.

Таблица 2

Динамика показателей КЖ по данным опросника SF-36

КЖ	АГ3		АГ2	
	До лечения N=42 1-гр.	После лечения N=42 1-гр.	До лечения N=49 2-гр.	После лечения N=49 3-гр.
ФА	66,2±9,7	67,6±9,6	62,6±3,7	64,6±3,8
РФ	26,4±7,4	27,9±7,4	33,5±6,3	36,5±6,1
Б	44,2±3,1	45,9±3,0	46,9±3,4	47,4±3,2
СА	58,2±3,5	59,7±3,5	65,7±5,1	68,4±5,0*
РЭ	36,1±6,4	36,8±6,4	35,6±5,2	36,6±5,1
ПЗ	45,2±4,1	46,1±4,2	47,5±5,1	48,1±5,3
ОЗ	35,8±5,4	36,2±5,2	37,4±5,1	38,1±5,0
ЖС	41,3±7,1	42,8±6,9	44,2±3,7	46,2±3,5
СО	33,6±5,6	34,8±5,6	34,8±3,2	35,2±3,3

Примечание: * – достоверность различий «до–после» по критерию Уилкоксона ($p < 0,05$).

По данным опросника SF-36 качество жизни больных с АГ2 на фоне проводимой терапии улучшилось в большей степени, чем с АГ3, что выразилось в снижении роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности, росте социальной активности. Лечение у больных АГ3 существенно не повлияло на показатели качества жизни ($p > 0,05$). Отсутствие должного эффекта от лечения можно объяснить стойкими морфологическими изменениями у пациентов в группе АГ3.

Таблица 3

Динамика показателей КЖ по данным опросника HYPHER-45

Показатели КЖ	АГ3		АГ2	
	До лечения n=42 1-гр.	После лечения n=42 1-гр.	До лечения n=49 3-гр.	После лечения n=49 3-гр.
Физич. состояние: Удовлетворит.	8 (19%)	10 (23,8%)	21 (49,2%)	28 (57,1%)
Жалобы:				
Церебральные	17 (40,5%)	12 (28,6%)*	13 (26,5%)	10 (20,4%)
Кардиологические	27 (64,3%)	25 (59,5%)	24 (49%)	12 (24,5%)*
Социал. благополучие	10 (23,8%)	13 (31%)	15 (30,6%)	24 (49%)*
Интра- экстраверсия	15/27	15/27	16/33	16/33
Склонность к депрессии	7 (16,7%)	7 (16,7%)	9 (18,4%)	8 (16,3%)

Примечание: * – достоверность различий «до–после» по критерию χ^2 ($p < 0,05$) парным сравнением групп, $p < 0,05$

На фоне проводимого лечения достоверно большее число больных с АГ2 отмечали социальное благополучие, удовлетворительное физическое состояние, уменьшение кардиологических жалоб, то есть улучшение КЖ по данным опросника HYPHER-45 у больных с АГ2 было более значительным по сравнению с группой АГ3. Результаты показателей СМАД отражают тяжесть течения заболевания и эффективность проведения гипотензивной терапии. Анализ различных показателей СМАД как внутри группы (до и после лечения), так и в сравнении с другими группами имеет большое практическое значение, поскольку позволяет не только оценить эффективность терапии внутри групп с различной тяжестью течения заболевания, но и выявить группы, в которых риск развития сердечно – сосудистых катастроф достаточно велик. Мы обратили внимание на то, что осложненное течение заболевания наиболее вероятно у пациентов с недостаточным снижением АД ночью, наличием патологических подъемов АД в утренние часы, высоким уровнем дневного и ночного ДАД, высокой вариабельностью АД. Изменения медицинских показателей КЖ зависят от объективных интегральных критериев тяжести течения заболевания и от стадии заболевания. У пациен-

тов с АГ3 показатели КЖ по результатам анализа двух опросников и СМАД изменились в лучшую сторону в меньшей степени.

Показатели КЖ, оцениваемые при помощи опросника SF-36, HYPHER-45, являются дополнением к общеклиническим, лабораторным, инструментальным методам исследования, они уточняют характеристику патологического процесса и позволяют более полно осуществлять мониторинг проводимого лечения, и в случае необходимости, проводить его коррекцию.

Литература

1. Ольбинская Л. И. и др. Мониторирование артериального давления в кардиологии. – М, 1998.
2. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. – М, 2005.
3. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // Arch Intern Med. – 1997. – Vol.157, № 2413. – P.65-68.
4. Stamler J. et al. // Hypertension. – 1993. – №13. – P.2–12.
5. Kannel W.B. // Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13, №2. – P.3.
6. Бакшеев В.И. и др. Суточное мониторирование артериального давления для подбора адекватной гипотензивной терапии. – Казань, 2004.
7. Лубис П.А. и др. // РМЖ. – 1999. – Т.7, №2. – С.17–20.
8. Смулевич А., Сыркин А.Л. Психокardiология. – М., 2005.
9. Bullinger M. et al. // Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol.51. – P.913.

TREATMENT OF HYPERTENSION AND ITS EFFECTS ON THE LIFE QUALITY INDEX AND RESULTS OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN HYPERTENSIVE PATIENTS (2–3 STAGES)

D.V. KOBER, N.V. SOLOVYOVA

Summary

During the last two decades in Russia there was a marked increase of IHD (Ischaemic Heart Disease) and CVA (cardiovascular accident or stroke), associated with high mortality rates and also persist as basic complication of hypertension. Numerous multicentred research proved the direct correlation between arterial pressure (AP) and cardiovascular risks. Adequate hypotensive therapies control AP levels and considerably decrease possible complications and life quality LQ. Selection of individual pharmacotherapy based on chronobiologic changes of daily AP rhythms proved to become a reliable and basic strategy for daily AP monitoring (DMAP).

The aim of this study is to assess the clinical aspects of this promising strategy of daily DMAP and provide effective hypotensive regimen in AP patients of 2-3 stages.

Key words: pharmacotherapy, hypertension, arterial pressure

УДК 616.1-005.4:611-018.74:616-002.78

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПОДАГРОЙ

Е.С.ФЕОФАНОВА, Л.А.КНЯЗЕВА*

В последние годы активно обсуждается иммуновоспалительная теория развития атеросклероза. Основанием для этого послужили обнаруживаемые в крови больных ИБС маркеры воспаления: провоспалительные цитокины (ЦК) и белки «острой» фазы, наличие в зонах атеросклеротического поражения, помимо пролиферирующих гладкомышечных клеток и стромальных элементов, макрофагов и лимфоцитов, сенситивных к антигенам сосудистой стенки [3, 11]. При подагре наблюдается более частое и раннее формирование атеросклеротических изменений: 66% больных подагрой погибают вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [2]. В ряде исследований показана достоверная связь между повышенным уровнем мочевой кислоты в крови и кардио-васкулярной патологией [12, 15], однако независимую роль гиперурикемии как фактора риска

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

трудно продемонстрировать из-за ее сильной ассоциации с другими факторами риска, что ограничивает возможности трактовки существующих баз данных. Экспериментально доказано наличие общности механизмов возникновения и развития подагры и атеросклероза, поскольку ключевую роль в формировании этих процессов играет активация эндотелиальных клеток с экспрессией на их поверхности клеточных молекул адгезии под воздействием провоспалительных цитокинов [4]. Провоспалительную цитокинемию при атеросклерозе наблюдали многие авторы, но изучению баланса про- и противовоспалительных цитокинов посвящено мало работ, результаты которых разноречивы, нет информации о цитокиновом статусе при сочетании ИБС и подагры.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Больные ИБС, подагра (n=86)	Группы больных ИБС на фоне подагры		
		1. Больные с ГУ < 518 мкмоль/л (n=30)	2. Больные с ГУ 518-620 мкмоль/л (n=36)	3. Больные с ГУ > 620 мкмоль/л (n=20)
Возраст, годы	53,4±7,5	52,8±6,9	53,3±7,4	54,1±7,8
ФК стенокардии - II ФК (чел.)	44	28	16	-
- III ФК (чел.)	42	2	20	20
ИМТ, кг/м ²	31,1±3,4	28,9±3,2	31,8±3,3	32,5±3,7
Артериальная гипертензия (чел.)	65 (75,6%)	9 (30%)	36 (100%)	20 (100%)
Поражение суставов: - приступное течение (чел.): - количество приступов в год - хронический артрит - количество пораженных суставов за время болезни	54 (62,8%) 3,2±1,4 32 (37,2%) 6,8±4,4	28 (93,3%) 1,5±0,9 2 (6,7%) 3,2±2,1	26 (72,2%) 3,1±1,8 10 (27,8%) 6,3±4,5	- - 20 (100%) 10,8±6,6
Тофусы	31 (36%)	-	11 (30,6%)	20 (100%)
Нефролитиаз	57 (66,3%)	4 (13,3%)	33 (91,6%)	20 (100%)

Примечание. * – различия статистически достоверны (p<0,05)

Цель исследования – изучение особенностей цитокинового статуса у больных ИБС на фоне первичной подагры в зависимости от выраженности гиперурикемии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 86 мужчин с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК), ассоциированной с первичной подагрой, в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст 53,4±7,5 лет), из них 30 (34,9%) больных с гиперурикемией (ГУ) легкой степени выраженности (до 518 мкмоль/л), 36 (41,8%) – со среднетяжелой ГУ (518-620 мкмоль/л), 20 человек (23,3%) – с тяжелой выраженностью ГУ (более 620 мкмоль/л). Длительность подагры на время обследования составила в среднем 7,3±4,7 лет (от 1,5 до 18 лет). У всех больных дебют подагры предшествовал выявлению ИБС. Длительность ИБС колебалась от 1 до 11 лет (в среднем 4,2±2,5 лет). Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям S.Wallace с соавт. (1972). У 32 (37,2%) больных отмечался хронический подагрический артрит, у 54 (62,8%) – имело место приступное течение подагры. Обследование больных велось в межприступный период заболевания, после купирования воспалительных изменений в суставах. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл.1 Группу сравнения составили 28 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Диагноз ИБС был верифицирован клинически (характерный болевой синдром) и по данным электрокардиографии (ЭКГ), велоэргометрии (положительная велоэргометрическая проба – приступ стенокардии, сопровождающийся депрессией сегмента ST горизонтального типа >1 мм или безболевого депрессия сегмента ST >2 мм при величине пороговой мощности не более 125 Вт/мин), суточное мониторирование ЭКГ. Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами (мужчинами). Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям S.Wallace с соавт. (1972).

Критерии исключения из исследования: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе, нарушения сердечного ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность выше II ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), артериальная гипертензия выше второй степени, вторичная подагра, сахарный диабет, воспалительные процессы любой локализации. Критерии рандомизации: возраст больных, степень выраженности гиперурикемии, функциональный класс стенокардии. В исследование включали пациентов, не принимавших в течение предшествующих 2 месяцев аллопуринол. Наряду с отменой базисной противодагрической терапии все больные за 2 недели до исследования прекращали прием гипотензивных и антиагрегантных препаратов (за исключением короткодействующих нитратов по требованию).

Содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли ФНО-α, интерлейкина ИЛ-1β, ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест систем Procon (Россия). Сывороточный уровень трансформирующего фактора роста (ТФР)-β₁ определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Уровень мочевой кислоты определяли уриказным методом. Другие лабораторные и инструментальные методы исследования проводились по общепринятым методикам.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы «Microsoft Excel и Statistic-5,0 for Windows XP» с использованием корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса. За уровень значимости принимали p<0,05. Количественные данные представлены в виде средних значений±стандартное отклонение.

Результаты. В ходе проведенного исследования выявлено повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α у больных ИБС на фоне подагры в сравнении с больными ИБС без нарушений пуринового обмена. При тяжелой ГУ концентрация ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, достоверно превышала данные показатели не только при легкой степени выраженности ГУ, но и при среднетяжелой (на 23,2%, 14,7% и 28,6% соответственно) (табл.2). Таким образом, сочетание ИБС и подагры сопровождается увеличением содержания цитокинов провоспалительного действия, нарастающим параллельно степени тяжести ГУ.

Таблица 2

Цитокинемия в сыворотке крови больных ИБС на фоне подагры

Группы обследованных	n	ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ТФР-β ₁ (пг/мл)
Контроль	20	22,4±3,6	21,5±3,4	15,6±3,9	12,4±1,3	39,8±6,7
Больные стабильной стенокардией напряжения II-III ФК	28	79,2± 3,1* ¹	68,7±2,5* ¹	59,4± 2,7* ¹	15,6±1,7* ¹	57,3± 4,6* ¹
Больные стенокардией II-III ФК на фоне подагры с легкой ГУ	30	179,5±9,6* ^{1,2}	162,4±4,6* ^{1,2}	185,6±6,3* ^{1,2}	21,3±1,9* ^{1,2}	60,4±4,8* ¹
Больные стенокардией II-III ФК на фоне подагры с ГУ средней тяжести	36	208,4±11,1* ¹⁻³	191,6±6,2* ¹⁻³	214,3±9,8* ¹⁻²	27,5±1,8* ¹⁻³	72,6±4,2* ¹⁻³
Больные стенокардией II-III ФК на фоне подагры с тяжелой ГУ	20	256,8±19,7* ¹⁻⁴	219,8±7,3* ¹⁻⁴	288,4±15,6* ¹⁻⁴	36,4±2,3* ¹⁻⁴	89,6±4,1* ¹⁻⁴

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме рассматривается обычно как фактор, утяжеляющий течение ИБС [7]. Известно, что ФНО-α способен подавлять сократимость кардиомиоцитов, снижать артериальное давление.

Эффекты ФНО- α , вероятно, частично связаны с его способностью активировать продукцию NO-синтазы, повышая тем самым содержание в тканях оксида азота. [6, 7]. Провоспалительные ЦК, как ИЛ-1, ФНО- α стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах с помощью индуцируемой NO-синтазы. Цитокининдуцированная форма NO может оказывать прямое цитотоксическое действие на кардиомиоциты, активирует процессы интерстициального роста и фиброза, потенцирует отрицательное инотропное действие ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, способствует развитию геометрического ремоделирования сердца [8]. Известно, что ФНО- α вызывает клеточный некроз и ускоряет пристеночное тромбообразование с формированием осложненных атеросклеротических бляшек [1]. ИЛ-1 β участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул [9, 10]. Считается, что ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α являются плюрипотентными провоспалительными цитокинами с частично перекрещивающейся, синергической и аддитивной активностью, которая при их низких концентрациях обеспечивает физиологическую регуляцию иммунного ответа и тканевого гемостаза, а при высоких оказывает патологическое эндокриноподобное действие, вызывая микросудистую ангиопатию и гиперкоагуляцию [8].

В литературе имеются данные об индукции кристаллами моноурата натрия (МУН) синтеза ряда противовоспалительных медиаторов: ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1, ТФР β . [5, 13]. Определение уровня ИЛ-10 в зависимости от выраженности ГУ показало наибольшее содержание ИЛ-10 у больных ИБС на фоне подагры с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови >620 мкмоль/л ($36,4 \pm 2,3$ пг/мл), что почти в 3 раза превышало уровень контрольной группы. Определена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-10 в сыворотке крови и содержанием ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, коэффициенты корреляции равны $r=0,70$, $p<0,01$; $r=0,65$, $p<0,01$; $r=0,68$, $p<0,01$ соответственно.

В последние годы активно обсуждается роль ростовых факторов и, в частности ТФР- β , в формировании структурных изменений сердца и сосудов при кардиальной патологии. С действием данного ростового фактора связывают развитие интерстициального фиброза, а также снижение эластических свойств миокарда и сосудов. Кроме того, ТФР- β является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиоцитов в воспалительных реакциях. Функциональная активность ТФР- β заключается в ограничении эффектов Th1-ассоциированных цитокинов. В норме присутствуя в сосудистой стенке, ТФР- β принимает непосредственное участие в патогенезе атеросклероза за счет ингибирования пролиферации, миграции эндотелиоцитов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда и снижения чувствительности артерий к действию воспалительных факторов. Уникальность ТФР- β заключается в плейотропной природе его действия: данный фактор роста, ограничивая воспаление с одной стороны, с другой – усугубляет процессы ремоделирования сосудистой стенки [3, 9]. Увеличение сывороточного содержания ТФР- β наблюдалось во всех группах больных с сочетанной патологией в сравнении группой контроля ($39,8 \pm 6,7$ пг/мл). Отмечен достоверно более высокий уровень ТФР- β у больных ИБС с тяжелой подагрой ($89,6 \pm 4,1$ пг/мл, $p<0,05$), при этом у больных ИБС с легкой формой подагры содержание ТФР- β в крови сопоставимо с показателем в группе сравнения ($60,4 \pm 4,8$ пг/мл и $57,3 \pm 4,6$ пг/мл соответственно). Наибольшее содержание ростового фактора у больных ИБС на фоне тяжелой ГУ (>620 мкмоль/л), вероятно, обусловлено наличием у больных этой группы сопутствующих АГ и ожирения.

ТФР- β был впервые описан как фактор, деактивирующий макрофаги. ТФР- β может действовать как паракринный противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β в активной форме как ингибитор продукции воспалительных цитокинов иммигрировавшими макрофагами [9,10]. Поэтому повышение ТФР- β у больных ИБС на фоне подагры может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между сывороточным содержанием ТФР- β и провоспалительных ЦК у больных ИБС на фоне подагры: между уровнем ТФР- β и ИЛ-1 β $r=0,63$, $p<0,05$; ТФР- β и ИЛ-6 $r=0,69$, $p<0,01$, ТФР- β и ФНО- α $r=0,71$, $p<0,01$, свидетельствующее о значимой роли ТФР- β в

формировании воспалительных изменений при данной патологии, приводящих к прогрессированию ЭД, сосудистого ремоделирования и кардиоваскулярных осложнений. Определена и прямая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и ТФР- β в крови больных ИБС на фоне подагры ($r=0,63$, $p<0,01$).

Следует отметить плейотропный характер действия ТФР- β : если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β играет защитную роль, то когда степень активации перестает быть адекватной, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов, гладкомышечных клеток и ремоделирования сосудистого русла, что отражает хронизацию воспалительного процесса и имеет место у больных с тяжелой степенью гиперурикемии. Одним из звеньев патогенеза, определяющих роль ГУ в активации иммунного воспаления, является усиление оксигенации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличение липидной пероксигенации и гиперпродукции свободных кислородных радикалов [14], поскольку оксидантный стресс и повышение оксигенации ЛПНП в стенке артерий относятся к механизмам, запускающим процессы иммунного воспаления в сосудистой стенке. Таким образом, сочетание ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III и подагры сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови, нарастающим параллельно степени выраженности гиперурикемии. Наряду с провоспалительной цитокинемией, установлено и повышение уровней ИЛ-10 и ТФР- β в сыворотке крови больных сочетанной патологией, коррелировавшее с сывороточной концентрацией мочевой кислоты.

Выводы. У больных при сочетании ИБС, стабильной стенокардии напряжения II-III ФК с подагрой имеет место более высокое содержание цитокинов про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного действия (ИЛ-10, ТФР- β) в сыворотке крови в сравнении с больными стабильной стенокардией напряжения II-III ФК без признаков гиперурикемии. Наиболее выраженные изменения цитокинового профиля – у больных ИБС с максимальной степенью гиперурикемии (>620 мкмоль/л).

Литература

1. Воскобой В.И., Ребров А.П. // Клини. медицина.– 2003.– №6.– С.23–27.
2. Елисеев М.С. и др. // Клиническая геронтология.– 2006.– Т.12, №2. – С.29–33.
3. Мазуров В.И. и др. // Вестник Российской АМН.– 2005.– №7.– С. 9–14.
4. Лапкина Н.А. и др. // Тер.архив.– 2005.– Т.77, №5.– С.62.
5. Насонов Е.Л. и др. // Тер. архив.–2006.– Т. 78, №6.– С.77.
6. Павлюкова Е., Мерай И. // Кардиол.– 2003.– №8.– С.68–71
7. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н // Клини. мед.– 2004.– №5.– С.4.
8. Тепляков А.Т. и др. // Клини. мед.– 2004.– №8.– С.15–20.
9. Стойка Р.С. и др. // Успехи совр. биологии.– 2003.– Т.123, №1.– С.82–97.
10. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А // Мед. иммунология.– 2001.– Т.3, №4.– С.499–514.
11. Ridker P. et al.// N. Engl. J. Med.– 2000.– Vol.342.– P.836.
12. Fang J., Alderman M. // JAMA.– 2000.– Vol.283.– P.2404.
13. Yaglik D.R. et al.// Arthr. and Rheum.–2004.– Vol.50.– P. 2273–2280.
14. Hink H.U. et al. //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2002.– Vol.22.– P. 1402–1408.
15. Alderman M.H. et al. // Hypertension.–1999.– Vol. 34.– P.144–150.

THE CYTOKINE PROPHASE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED THE GOIT

E.S. FEOFANOVA, L.A. KNYAZEVA

Summary

The authors investigated cytokine status in patients with ischemic heart disease and primary gout and its relationship with hyperuricemia. A total of 86 males with ischemic heart disease: stable angina pectoris of II-III functional class, associated with gout, was randomized into 3 groups according to serum uric acid levels. Group of comparison included 28 patients with ischemic heart disease,

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

ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ 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 тромборезистентности 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 дискуссионной 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 плейотропных 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
Стадия 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-1β, ИЛ-6 и ФНО-α) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Procop (Россия). Для оценки функционального состояния эндотелия определяли эндотелийзависимую 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 (регресс 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»