

иммунокорригирующей терапии. Тяжесть состояния больных ХСО оценивали при помощи шкалы, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии Курского госмедуниверситета.

Таблица 1

Шкала оценки тяжести состояния больных ХСО

Критерий	ДК	Т
ХГТ		
- проходимы	9	324
- частично проходимы	1	1
- непроходимы	-13	481
Сумма		806
ЗППП		
- нет	7	165
- бактерии или вирусы	4	36
- бактерии и вирусы	-8	260
Сумма		461
Рецидивы обострений		
- нет	8	256
- раз в 1/2 года	-2	19
- чаще, чем раз в 1/2 года	-5	0
Сумма		275
Мазки		
- норма	8	208
- умеренные изменения	-2	18
- выраженные изменения	-7	0
Сумма		226
Базальная температура		
- норма	7	165
- изменения раз в 2-3 месяца	-1	7
- изменения ежемесячно	-5	0
Сумма		172
Боль		
- нет	3	36
- раз в 2-3 месяца	-2	0
- ежемесячно	-7	63
Сумма		99
Бели		
- нет	4	28
- в 2-3 месяца	1	10
- ежемесячно	-5	0
Сумма		38
Альгодисменарей		
- нет	1	10
- в 2-3 месяца	-2	19
- ежемесячно	-5	0
Сумма		29

Она создана при помощи метода последовательной диагностической процедуры, основанной на методике секвенциального анализа А. Вальда. На основании ретроспективного анализа построена диагностическая таблица, выделяющая наиболее информативные критерии для оценки выраженности клинической симптоматики, разделяя лица с выраженной, умеренно выраженной и невыраженной клинической картиной. Клинические симптомы, расчетные величины диагностических коэффициентов и информативности каждого из признаков приведены в табл. 1.

Таблица 2

Тяжесть состояния больных ХСО на фоне лечения

Схемы лечения	Течение заболевания (% больных)	
	легкое течение	средней степени тяжести
До лечения	32,3	67,7
Традиционное лечение	50,0	50,0
Традиционное лечение + ридостин	90,0	10,0

Если пациентка достигала по сумме диагностических коэффициентов значения +15, ее относили в группу с легким состоянием, если -15, то - к группе с выраженной клинической симптоматикой, все промежуточные значения - к группе с умеренной клинической картиной. При оценке поступающих больных по этой шкале оказалось, что у 36% было легкое клиническое течение заболевания, у 24% - средней степени выраженности и у 40% - тяжелое. В исследование лица с явной клинической симптоматикой не включались. До лечения у 67,7% лиц была ср. степени выраженности клиническая симптоматика, остальные имели незначительные проявления (табл. 2).

После традиционного лечения больных ХСО нормализуется содержание CD4 и CD25-лимфоцитов, снижается количество цитотоксических Т-клеток и концентрация IgG и повышается содержание NK-клеток, но не до уровня здоровых доноров, тогда как содержание клеток-индукторов апоптоза остается неизмен-

ным. При этом еще больше повышается концентрация IgA по сравнению с показателями до лечения. Применение традиционной терапии у таких больных выявило рост показателей фагоцитарной (фагоцитарный индекс и индекс активности фагоцитов, но не до контрольных значений; значительно повышается фагоцитарное число, превышая значения у здоровых доноров) и кислородозависимой активности нейтрофилов. На фоне традиционной терапии пациентов с признаками воспаления происходит незначительная коррекция концентрации ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, МДА и C₃ компонента комплемента, а концентрация ИЛ-4, C₄ компонента остается без изменений. Рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО после традиционного лечения со 2-3 степенью иммунных расстройств включает 13 из 22 показателей, что говорит о слабой иммунологической эффективности традиционной схемы лечения пациенток с ХСО.

Применение у больных ХСО ридостина приводит к тому, что из показателей Т- и В-звена иммунитета не нормализуется лишь количество CD95 лимфоцитов. При оценке влияния данной схемы на нейтрофильное звено иммунитета установлено, что ридостин корректирует практически до контрольных значений фагоцитарный индекс, что нормализует индекс активности фагоцитов, не влияя на показатели кислородозависимой активности нейтрофилов периферической крови. Еще больше падает концентрация ФНО α , ИЛ-6 и C₄ компонента комплемента, не влияя на содержание C₃ компонента, нормализуется уровень ИЛ-1 β и резко растет концентрация ИЛ-4. Рейтинговый алгоритм показателей иммунологического статуса у больных ХСО после традиционного лечения с деринатом и токоферолом, со 2-3 степенью иммунных расстройств включает 7 из 22 показателей.

Результаты клинической эффективности обеих схем лечения аналогичны итогам, полученным при исследовании иммунного статуса. Традиционная схема лечения мало эффективна по сравнению с применением ридостина, после использования которого, число лиц, имеющих по предложенной шкале среднюю степень выраженности симптомов, снизилось до 10% (табл. 2).

Проведенные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях иммунного и цитокинового статусов у больных ХСО. Изучение собственных корректирующих эффектов нарушенных лабораторных показателей и клинической симптоматики у таких больных показало высокую эффективность использования ридостина по сравнению с традиционной схемой лечения.

Литература

1. Аковбян В.А. и др. // Вестник дерматол. и венерол.- 1998.- № 1.- С.34.
2. Вискман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия.- Казань, 1979.- 15 с.
3. Земсков А.М. и др. // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.- 1997.- № 1.- С. 52.
4. Константинова О.Д. и др. // Сб. трудов 5-го конгресса РААКИ (12-14 нояб. 2002 г.).- М., 2002.- С. 68.
5. Медведев А.Н., Чаленко В.В.//Лаб.дело.- 1991.- №2.-С. 19.
6. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник.- М.: Медицина, 1987.- 365 с.
7. Савельева Г.М. // Акуш. и гинекол.- 1999.- № 3.- С. 57.

УДК: 616.12-005.4 + 616.379-008.64]: 615.015.23

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НИФЕДИПИНОМ-РЕТАРД И ЭНЛАПРИЛОМ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Л.А.КНЯЗЕВА *

Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных сахарным диабетом (СД), а по данным ряда авторов, ее распространенность достигает 90-100%. В основе частой встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД лежат процессы раннего и ускоренного развития атеросклероза коронарных сосудов, так называемой диабетиче-

* Курский государственный медицинский университет

ской макроангиопатии [1, 2]. По современным представлениям об атеросклерозе, термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением [10]. Цитокины, являющиеся медиаторами иммунного воспаления, локально продуцируются клетками в атеросклеротических бляшках. Они координируют межклеточные взаимодействия и модулируют функции клеток сосудистой стенки. Накопленные сведения о роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию концепции об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих сердечно-сосудистые заболевания. Поэтому научно-практический интерес представляет изучение факторов повреждения сосудистой стенки, при этом одно из ведущих мест в этом процессе отводится иммунным нарушениям, как наиболее ранним механизмам поражения сосудистой стенки при сердечно-сосудистой патологии. 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 СД [7, 8]. Поэтому современные представления о благоприятных эффектах того или иного терапевтического вмешательства у больных ИБС при СД в основном базируются на результатах группового анализа исследований с участием лиц, не имеющих СД.

Цель работы: изучение влияния терапии нифедипином-ретард и эналаприлом на цитокиновый статус и эндотелиальную дисфункцию при сочетании ИБС и СД 2 типа.

Материалы и методы. 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. СД 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 тест-системами (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ТФР- β определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Неоптерин крови определяли методом иммуноферментного анализа (BRAHMS, Германия). Состояние эндотелиальной функции оценивали: по уровню циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) (Hladovec J. et al., 1978), эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови иммуноферментным методом (Amersham) и сосудодвигательной активности плечевых артерий по Ивановой О.В. с соавт. (1998).

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%). Ср. уровень ОХ в группе обследованных составил 5,98 $\pm$ 0,14 ммоль/л. Все получали комплексную терапию с учетом тяжести СД, функционального класса стенокардии. Базисная терапия включала гипогликемические препараты, прием аспирина, нитратов короткого действия по требованию. По проводимой терапии больные были распределены на группы: больные 1-ой группы (30 чел.) получали нифедипин-ретард 30 $\pm$ 10 мг/сут. + эналаприл в дозе 15 $\pm$ 5 мг/сут.; больные 2-ой группы (30 чел.) – нифедипин-ретард в дозе 30 $\pm$ 10 мг/сут. в течение 12 мес.

Оценка иммунного статуса, состояния функции эндотелия и липидного спектра крови определялось дважды до и после 12 месяцев лечения. Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения СД и сопутствующие заболевания. Данные подвергнуты стандартной статистической обработке с использованием прикладных программ Microsoft Excel Windows XP.

Результаты. У страдающих СД часто обнаруживается крайне акселерированная форма атеросклеротических изменений. В качестве ее причины обсуждается дисфункция эндотелия. В качестве одного из диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, рассматривается определение количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиальных клеток в крови (ЦЭК). Определен рост содержания ЦЭК у больных ИБС без нарушения углеводного обмена ($p < 0,01$, 6,2 $\pm$ 0,3 кл/мкл) в сравнении с контролем (3,4 $\pm$ 0,5 кл/мкл). У больных ИБС на фоне СД выявлено увеличение числа ЦЭК

параллельно тяжести СД, при этом достоверность различия показателей отмечена между всеми сравниваемыми группами. Выявлено достоверный рост эндотелиоцитемии с увеличением длительности течения СД у больных стенокардией напряжения.

В качестве маркера эндотелиальной функции при сердечно-сосудистой патологии рассматривается уровень эндотелиальных пептидов в плазме крови. Эндотелиальные пептиды – эндотелины (ЭТ) – являются одними из наиболее мощных вазоактивных веществ. Проведенные исследования показали повышение содержания ЭТ-1 у больных ИБС (7,38 $\pm$ 0,9 нг/л, $p < 0,05$) в сравнении со здоровыми (4,36 $\pm$ 0,5 нг/л). У больных с сочетанной патологией уровень ЭТ-1 был на 43,1% выше в сравнении с больными стенокардией без нарушения углеводного обмена. Отмечен достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группе больных ИБС с тяжелой формой СД (12,94 $\pm$ 1,1 нг/л; $p < 0,05$). Установлено нарастание концентрации ЭТ-1 параллельно длительности СД. Максимальный уровень ЭТ-1 (13,29 $\pm$ 1,2 нг/л; $p < 0,01$) отмечен у больных при длительности заболевания более 5 лет, что связано с тем, что эта группа больных в основном состояла из пациентов с тяжелой формой СД. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ЭТ-1 и ОХ крови у больных ИБС на фоне СД ($r = 0,49$; $p < 0,01$), ЭТ-1 и тяжестью СД ($r = 0,73$; $p < 0,001$). Определена прямая корреляционная зависимость между количеством ЦЭК и концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД 2 типа ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Наряду с лабораторными тестами наиболее распространенным методом оценки эндотелиальной функции является изучение сосудодвигательной реакции плечевой артерии с использованием ультразвука. Проба для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) была проведена у больных ИБС и больных ИБС на фоне СД 2 типа различной тяжести и длительности. Относительное расширение плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ИБС было достоверно меньшим, чем в контрольной группе – 5,0 $\pm$ 1,3% и 10,5 $\pm$ 2,3% соответственно, при этом наименьший показатель ЭЗВД был зарегистрирован в группе больных сочетанной патологией и составил 2,8 $\pm$ 1,1; $p < 0,01$. В группе больных ИБС и СД 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 и СД в сравнении с контролем. Следует отметить уменьшение показателя относительной дилатации плечевой артерии с увеличением длительности течения СД у больных стенокардией. При длительности СД более 5 лет этот показатель составлял 2,4 $\pm$ 1,2%. У больных стенокардией на фоне тяжелого течения СД относительное расширение плечевой артерии было наименьшим (2,1 $\pm$ 1,1%; $p < 0,05$), в сравнении с больными ИБС и больными ИБС на фоне среднетяжелого течения СД. Определена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ЭТ-1 в плазме крови и уровнем ЭЗВД ($r = 0,79$, $p < 0,001$) у больных ИБС на фоне СД 2 типа, также прямая связь выявлена между количеством ЦЭК и ЭЗВД ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Проведенные работы показали наличие эндотелиальной дисфункции у больных ИБС на фоне СД, более выраженной в сравнении с группой больных ИБС без СД. Установлена прямая взаимосвязь между концентрацией ЭТ-1, ЦЭК и ЭЗВД, отражающими функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, и прогрессирование эндотелиальной дисфункции при сочетании ИБС и с тяжестью СД.

Поскольку одной из основных функций эндотелия является иммунная, включающая представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секрецию цитокинов, молекул адгезии и т.д., на сосудистой стенке, представляло интерес изучение взаимосвязи между показателями иммунного статуса и эндотелиальной функции при сочетанной патологии. Цитокины являются медиаторами иммунной системы, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя степень их выраженности и продолжительности. Эти вещества могут играть важную роль в регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия [5, 13]. Поэтому важно 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. 1).

Сочетанная патология характеризовалась более высоким уровнем провоспалительной цитокинемии в сравнении с показа-

Таблица 1

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	ФНО-α (пкг/мл)	ИЛ-1β (пкг/мл)	ИЛ-6 (пкг/мл)	ИЛ-8 (пкг/мл)	ИФН-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 с 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 нифедипин-ретард + эналаприл	15	77,9±4,1 ^{*1,2}	72,3±1,9 ^{*1,2}	46,3±2,1 ^{*1,2}	12,6±1,1 ^{*1,2}	12,1±0,6 ^{*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 с 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 нифедипин-ретард + эналаприл	15	231,5±6,2 ^{*1,5}	146,3±3,2 ^{*1,5}	81,3±5,1 ^{*1,5}	74,5±2,6 ^{*1,5}	12,1±0,2 ^{*1,5}
7.	Терапия нифедипином-ретард	15	252,5±5,4 ^{*1,5,6}	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}

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

телями больных ИБС без нарушения углеводного обмена. При этом выявлены достоверные различия в содержании провоспалительных цитокинов в группах больных ИБС и СД. Наличие у больных стенокардией II-III ф.к. тяжелого СД характеризовалось наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов в сравнении с показателями в других группах (табл. 1). Содержание ФНО-α в этой группе больных было на -17,3%, ИЛ-1β на -14,9%, ИЛ-6 на -12,5%, ИЛ-8 – 32,4%, ИФН-γ – на 14,3% выше, чем при сочетании стенокардии II-III ф.к. и СД среднетяжелого течения, что обусловлено тем, что эта группа лиц включала пациентов с наиболее тяжелым течением 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 >5 лет (ФНО-α 314,3±45,4 пкг/мл; ИЛ-1β 241,4±33,2 пкг/мл; ИЛ-6 97,3±15,7 и ИЛ-8 99,4±11,5 пкг/мл; ИФН-γ 19,1±1,4 пкг/мл). Цитокины составляют сеть взаимодействий, в рамках которой каждый цитокин обладает перекрещивающейся синергической активностью с другими цитокинами. Цитокиновая сеть является саморегулирующейся системой, нарушение в которой приводит к избыточному или недостаточному синтезу определенных цитокинов, что может приводить к развитию разнообразных патологических процессов, составляющих основу широкого спектра заболеваний человека [9]. Поэтому в нашей работе проводилось изучение сывороточного уровня провоспалительных 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 ФНО-α (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). Повышение уровня ИЛ-4 при ИБС на фоне СД носит компенсаторный, контррегуляторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает как фактор стабилизирующего течения заболевания.

Интерес представляло изучение содержания ТФР-β₁ у больных сочетанной патологией, поскольку ТФР-β₁ является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспали-

тельных реакциях [11]. Определение концентрации ТФР-β₁ 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-β₁ у больных ИБС с различной длительностью и тяжестью СД, выявило увеличение уровня ТФР-β₁ параллельно тяжести заболевания. Наибольшее его содержание отмечено у больных ИБС на фоне тяжелой формы СД длительностью более 5 лет (86,6±5,7 пкг/мл, p<0,01). Повышение ТФР-β₁ у больных ИБС на фоне СД рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на спад активности провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между содержанием в сыворотке крови ТФР-β₁ и ФНО-α (r = 0,79, p <0,01), ТФР-β₁ и ИЛ-8 (r = 0,81, p <0,01).

С учётом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1β 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±1,9 пг/мл, что было достоверно выше в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля 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 на фоне СД длительностью более 5 лет. Следует отметить отсутствие достоверной разницы между содержанием ИЛ-10 в группах больных ИБС на фоне СД длительностью до 1 года и от 1 года 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±2,3 пг/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 уровень ИЛ-10 достоверно не отличался от контроля (15,4 ± 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. 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 рост активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β₁, что имеет компенсаторный характер и направлено на подавление активности противовоспалительных цитокинов, с целью ограничения воспаления и тяжести повреждения сосудистого русла. Проведение корреляционного анализа показало наличие высокой степени корреляционной зависимости между показателями эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа (табл. 2).

Также выявлена корреляционная зависимость высокой степени между показателями эндотелиальной дисфункции и уровнем противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных больных. Прямая корреляционная связь установлена между концентрацией ИЛ-4, уровнем ЭТ-1 и ЦЭК, обратная зависимость – между ЭЗВД и ИЛ-4 (r = - 0,59, p<0,02). Установлено наличие прямой корреляционной зависимости между содержанием в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД ИЛ-10,

ТФР- β_1 и концентрацией ЭТ-1 и ЦЭК, коэффициенты корреляции составили соответственно ($r = 0,44$, $p < 0,05$; $r = 0,73$, $p < 0,01$; $r = 0,45$, $p < 0,05$; $r = 0,51$, $p < 0,01$). Обратная корреляционная зависимость имела место между сывороточным уровнем данных цитокинов и ЭЗВД ($r = -0,63$, $p < 0,01$; $r = -0,56$, $p < 0,01$) соответственно. Выявлена корреляционная зависимость между показателями иммунного статуса и маркерами эндотелиальной дисфункции, что говорит о патогенетической роли синдрома иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ЭД у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне СД 2 типа.

Таблица 2

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

Показатели эндотелиальной функции	Провоспалительные цитокины				
	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ- γ
ЭТ-1	$r = 0,74^{**}$	$r = 0,79^{**}$	$r = 0,65^{**}$	$r = 0,61^{**}$	$r = 0,49^*$
ЭЗВД	$r = -0,54^{**}$	$r = -0,53^{**}$	$r = -0,64^{**}$	$r = -0,7^{**}$	$r = -0,4^*$
ЦЭК	$r = 0,38^*$	$r = 0,46^*$	$r = 0,53^{**}$	$r = 0,48^*$	$r = 0,4^*$

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

В развитии и прогрессировании ИБС и СД, эндотелиальная дисфункция может играть более важную роль, чем морфологические, обусловленные атеросклерозом, изменения сосудов. В ряде исследований была показана обратимость ЭД под действием медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. Но имеющиеся данные неоднозначны и противоречивы. Отсутствуют рекомендации по коррекции эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях, что обосновывает актуальность исследований по оценке влияния основных групп антиангинальных препаратов на состояние функции эндотелия у больных ИБС и СД. Показано корригирующее влияние нифедипина-ретард на содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД (табл. 1). У больных ИБС на фоне СД средней тяжести после 12 месяцев терапии нифедипином достигнуто снижение содержания сывороточных цитокинов: ФНО α на 66,1%, ИЛ-1 β на 49,7%, ИЛ-6 на 36,8%, ИЛ-8 на 50,1%, ИНФ γ на 14,1%. Комплексное лечение нифедипин-ретард+эналаприл сопровождалось более эффективным корригирующим влиянием на противовоспалительную цитокинемию, что характеризовалось уменьшением уровня ФНО α на 80,9%, ИЛ-1 β на 65,1%, ИЛ-6 на 40,1%, ИЛ-8 на 77,8%, ИНФ γ на 50,1%.

Отметим достоверное уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ТФР- β_1 после терапии эналаприлом в сочетании с антагонистами кальция. Динамики содержания ИЛ-10 на фоне лечения не получено, поскольку у больных ИБС на фоне СД 2 типа средней тяжести исходная концентрация ИЛ-10 не отличалась от контрольной. Наибольшее снижение уровня противовоспалительных цитокинов определено в группе больных, получавших комплексную терапию эналаприл+верапамил, что составило для ИЛ-4 51%, для ТФР- β_1 31%. Назначение нифедипина приводило к достоверному снижению уровня противовоспалительных цитокинов у больных ИБС на фоне тяжелой формы СД (табл. 1), при этом в группе больных, получавших комплексную терапию (нифедипин+эналаприл) было достигнуто достоверно большее снижение противовоспалительной цитокинемии (снижение концентрации ФНО α на 29,1%, ИЛ-1 β на 45,9%, ИЛ-6 на 36,1%, ИЛ-8 на 25,5%, ИНФ γ на 29,2%). Также было достигнуто снижение концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, и ТФР- β_1 . Более низкий уровень противовоспалительных цитокинов был выявлен на фоне терапии нифедипин+эналаприл в сравнении с монотерапией нифедипином. Уровень ИЛ-4 после терапии составил 43,1 $\pm$ 1,9 пг/мл, ИЛ-10 – 15,1 $\pm$ 1,1 пг/мл, ТФР- β_1 – 58,9 $\pm$ 1,3 пг/мл, что соответственно на 17,9%, 13,2% и 24,8% было ниже значений данных показателей, достигнутых после монотерапии нифедипином. Результаты говорят о корригирующем влиянии терапии нифедипином-ретард на цитокиновый статус больных с сочетанной патологией, использование наряду с нифедипином эналаприла, приводило к повышению эффективно-

сти противовоспалительного действия терапии.

После лечения нифедипином выявлено снижение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД 2 типа до – 6,91 $\pm$ 0,59 нг/л, $p < 0,01$. Изучение влияния медикаментозных препаратов на содержание ЭТ-1, повышение уровня которого, служит маркером развития эндотелиальной дисфункции, выявило следующие изменения. У больных ИБС на фоне СД средней тяжести лечение нифедипином-ретард сопровождалось снижением концентрации ЭТ-1 до 7,52 $\pm$ 0,61 нг/л, $p < 0,05$, что на 27,1% было ниже исходных значений данного показателя до лечения. Назначение комплексной терапии с эналаприлом потенцировало эффективность действия, что характеризовалось достижением более низкого уровня ЭТ-1 в сыворотке крови – 5,98 $\pm$ 0,39 нг/л, $p < 0,01$. У больных ИБС на фоне тяжелой формы СД наблюдалась аналогичная динамика: после монотерапии нифедипином уровень ЭТ-1 составил 7,95 $\pm$ 0,4 нг/л, $p < 0,05$; после комплексной терапии – 6,11 $\pm$ 0,8 нг/л, $p < 0,05$. Для характеристики эффективности влияния изучаемых препаратов на эндотелиальную функцию, оценивалась динамика эндотелиоцитемии, отражающей состояние эндотелия сосудистой стенки. Исследования показали уменьшение количества ЦЭК у больных ИБС на фоне СД после лечения. Достоверно более выраженное уменьшение эндотелиоцитемии отмечено при использовании комплексной терапии нифедипин + эналаприл как больных ИБС в сочетании с СД средней тяжести, так и при тяжелой форме течения последнего. Изучение сосудодвигательной активности плечевой является объективным методом оценки функции эндотелия [3]. Т.к. обнаружена тесная связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелийзависимые вазодилаторы. Тяжесть атеросклеротических изменений плечевых артерий связана с тяжестью этих поражений в коронарных и сонных артериях [4–6]. Мы изучали влияние нифедипина и его сочетания с эналаприлом на показатели функциональных сосудистых проб.

Исследования показали увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа после 12-месячной терапии нифедипином-ретард, при этом более выраженная динамика отмечена у больных ИБС на фоне СД средней тяжести в сравнении с показателями при тяжелой форме течения СД 2 типа. Среднее значение ЭЗВД после лечения нифедипином у больных ИБС и СД среднетяжелой формы составило 7,36 $\pm$ 1,2%, $p < 0,05$. Сочетанное использование нифедипина с эналаприлом при среднетяжелом течении СД способствовало некоторому увеличению ЭЗВД, но достоверной разницы показателей после моно- и комплексной терапии сравниваемых групп получено не было. Величина ЭЗВД после терапии эналаприл+нифедипин составила – 7,61 $\pm$ 1,4%. При тяжелой форме течения СД у больных ИБС включение в терапию эналаприла способствовало достижению значимого увеличения ЭЗВД в сравнении с монотерапией. Относительный прирост величины ЭЗВД после комплексной терапии составил 6,9 $\pm$ 1,2% в сравнении с 4,89 $\pm$ 1,2% на фоне монотерапии нифедипином.

Заключение. Нифедипин имеет противовоспалительное и корригирующее влияние на ЭД у больных ИБС на фоне СД. У больных ИБС на фоне СД тяжелой формы эналаприл потенцировал вазопропротективную эффективность терапии нифедипином.

Литература

1. Александров А.А. // Мед. кафедра. – 2004. – № 1. – С. 33–37.
2. Балаболкин М.И. // Терапевт. арх. – 1999. – № 10. – С. 5–12.
3. Балахонова Т.В. и др. // Терапевт. арх. – 1998. – № 4. – С. 15.
4. Балкова Л.Б. // Мед. на сегодня и завтра. – 1999. – № 1. – С. 31.
5. Беленко Ю.Н. и др. // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135–138.
6. Беленков Ю.Н. и др. Квинаприл и эндотелиальная дисфункция. – М., 2001. – 86 с.
7. Дедов И.И. // Сахарный диабет. – 1998. – № 1. – С. 4.
8. Карпов Р.С. и др. // Сах. диабет. – 2001. – № 2. – С. 37–39.
9. Ковалев И.А. и др. // Бюл. сиб. мед. н-ы. – 2002. – № 1. – С. 45.
10. Нагорнев В.А. и др. // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, Вып. 3. – С. 320–329.
11. Сидоренко Б.А. и др. // Кремлевская медицина. Клинич. вестн. – 1999. – № 2. – С. 1824.

THE INFLUENCE OF NIFEDIPINE-RETARD AND ENALAPRYL
THERAPY ON THE CYTOKINE STATUS AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES
MELLITUS 2 TYPE PATIENTS

L.A. KNYAZEVA

Summary

The results of cytokine status investigation in ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type are presented in the article. Proinflammatory cytokineemia and compensatory anti-inflammatory cytokines level elevation are described. The comparison of the affectivity of correlating influence of Nifedipine-retard and Nifedipine-retard + Enalapryl on immune status disorders in ischemic heart disease and diabetes mellitus type 2 patients demonstrated anti-inflammatory activity of Nifedipine-retard. The combinatory therapy Nifedipine-retard + Enalapryl more actively controlled immune disturbance comparing with monotherapy.

The results of cytokine status investigation in ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type are presented in the article.

Key words: cytokine status, diabetes mellitus



Михаил Романович Сапин
(к 80-летию со дня рождения)

Исполнилось 80 лет академику РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Михаилу Романовичу Сапину – заведующему кафедрой анатомии человека Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова и кафедрой нормальной и топографической анатомии Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, руководителю лаборатории функциональной морфологии НИИ морфологии РАМН.

М.Р.Сапин родился 19 октября 1925г. в г. Середина-Буда Сумской области (Украина) в семье учителя. В 1943–1950 гг. служил в рядах Советской Армии, участник Великой Отечественной войны. В 1956 г. после окончания 1 ММИ им. И.М.Сеченова поступил в аспирантуру при кафедре анатомии человека. После защиты кандидатской диссертации с 1959 г. работал ассистентом на кафедре анатомии 1 ММИ, с 1961 г. –

доцентом этой кафедры. В 1967 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В 1969 г. М.Р. Сапину было присвоено ученое звание профессора, а с 1971 г. он был избран на должность заведующего кафедрой анатомии человека 1 ММИ им. И.М.Сеченова, которую возглавляет по настоящее время. М.Р. Сапин с 1972 г. руководит лабораторией функциональной анатомии НИИ морфологии РАМН, с 1992 г. заведует кафедрой нормальной и топографической анатомии МГУ им. М.В.Ломоносова (по совместительству).

М.Р. Сапин с 1978г. – член-корреспондент, а с 1988г. – академик Академии медицинских наук СССР. М.Р. Сапин является также академиком Российской академии естественных наук (РАЕН), Международной академии наук, Международной академии наук Высшей школы, Нью-Йорской академии наук, ряда других академий. М.Р. Сапин избран почетным членом многих международных и отечественных научных обществ.

М.Р. Сапин создал большую и авторитетную научную школу. Под его руководством выполнено и защищено 60 докторских и более 80 кандидатских диссертаций. Научные интересы профессора М.Р. Сапина обширны. Он – крупный специалист в области лимфологии, ангиологии, иммуноморфологии, в области изучения морфологии эндокринных желез. М.Р. Сапин является автором большого числа научных работ, работ в области педагогики, методики преподавания и воспитания молодежи. Он опубликовал более 600 работ, в т.ч. 20 монографий, более 30 учебников и учебных пособий для медицинских, биологических и педагогических вузов, колледжей, медицинских училищ и общеобразовательных школ. Общеизвестны монографии М.Р. Сапина «Сосуды надпочечных желез», 1974; «Anatomie de system lymphatique de l'homme», 1976; «Лимфатический узел», 1978; «Внеорганные пути транспорта лимфы», 1982; «Иммунная система человека», 1982, 1996; «Иммунные структуры пищеварительной системы», 1987; «Общая анатомия лимфатической системы», 1990; «Частная анатомия лимфатической системы», 1995; «Иммунная система, стресс и иммунодефицит», 2000; «Малые железы пищеварительной и дыхательной систем», 2000; «Морфологи России в XX веке», 2001 и др., изданные лично или в соавторстве. М.Р. Сапин имеет авторские свидетельства на изобретения.

М.Р. Сапин выполняет большую научно-организационную работу, является крупным организатором здравоохранения. С 1974 г. он стал заместителем председателя Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, в 1988 г. – возглавил это общество. В 1992 г. М.Р. Сапин был избран президентом Международной ассоциации морфологов (СНГ) и возглавляет эту организацию в настоящее время. Он – председатель Проблемной комиссии «Функциональная анатомия» научного совета по морфологии при президиуме РАМН, член координационного учебно-методического совета по анатомии, гистологии и эмбриологии Министерства здравоохранения и социального развития. Профессор М.Р. Сапин – член редколлегий ряда научных журналов, член ученых советов, был председателем экспертной комиссии по морфологии, а затем членом экспертного совета ВАК.

За успехи в научно-педагогической деятельности М.Р. Сапину присуждены премия Правительства Российской Федерации и премия Президента РФ, премии АМН. М.Р. Сапин награжден многими орденами и медалями.

Свой юбилей профессор М.Р. Сапин встречает полным сил и творческих планов.

Президиум РАМН, отделение медико-биологических наук, редколлегия журнала «Вестник Российской АМН», редколлегия журнала «Вестник новых медицинских технологий, сотрудники Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова поздравляют Михаила Романовича Сапина с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долголетия и дальнейших творческих успехов!

