

УДК: 616.12-009.72:612.172.2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ФАКТОРОВ РОСТА И ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФК НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КОРАКСАНОМ

Прасолов А.В., Князева Л.А., Делова М.А.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава»,
Курск, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

Результаты проведенного обследования 60 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК показали наличие провоспалительной цитокинемии, увеличение гиперэкспрессии ростовых факторов (ТФР- β_1 , VEGF-A), коррелировавших с нарушениями упругоэластических свойств сосудистой стенки. Установлено, что терапия кораксаном корригирует активность иммунного воспаления, уменьшает жесткость и повышает эластичность сосудистого русла у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Ключевые слова: цитокиновый статус, эластичность сосудистой стенки, скорость распространения пульсовой волны, стабильная стенокардия, кораксан

Важнейшей проблемой современной медицины остается неуклонный рост заболеваемости и смертности от фатальных осложнений болезней системы кровообращения, приобретающих характер эпидемий. Почти 10 млн трудоспособного населения Российской Федерации страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию [7].

При этом методы лечения, включая эндоваскулярные и хирургические, имеют известные ограничения, а лекарственная терапия во многих случаях оказывается недостаточно эффективной. Данные положения обосновывают необходимость дальнейшего исследования механизмов поражения артериального русла, воздействие на которое позволит оптимизировать терапию ИБС. Надо отметить, что согласно современным представлениям об атеросклерозе термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением, важная роль в котором отводится цитокинам провоспалительного действия и эндотелиальной дисфункции, рассматриваемым в качестве маркеров атеросклеротического

риска [3]. Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение цитокинового статуса, роли его изменений в формировании нарушений упругоэластических свойств артериального русла при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Все это определяет большой интерес к клиническим исследованиям механических свойств сосудистой стенки, роли иммунных факторов в формировании повышенной жесткости артериального русла у больных с сердечно-сосудистой патологией.

В соответствии с современными протоколами лечения β -адреноблокаторы являются препаратами первого ряда в лечении ССН. Однако длительное их применение сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов: артериальной гипотонии, ухудшения течения сахарного диабета, перемежающейся хромоты, хронической обструктивной болезни легких, нарушения половой функции, а при резком прекращении их приема возникает синдром отмены вплоть до развития ИМ [2].

В этой связи представляет интерес изучение антиишемического и антианги-

нального препарата – ингибитора ионных I_f -каналов – кораксана, обладающего свойством уменьшать частоту сердечного ритма, при этом не имеющего побочных эффектов, свойственных β -адреноблокаторам. Данные положения обосновывают актуальность проведения исследований по изучению плейотропных эффектов кораксана, чтобы влиять на иммунные механизмы формирования нарушений упругоэластических свойств артериального русла с целью разработки дифференцированных подходов к терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между уровнем провоспалительных цитокинов, факторов роста и жесткостью сосудистой стенки у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и их динамики на фоне терапии кораксаном.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения (СН) II-III ФК – 45 мужчин (75%) и 15 женщин (15%). Средний возраст составил $49,5 \pm 7,36$ лет.

Критериями включения в исследование являлись: наличие у больных ИБС: СН II-III ФК; (характерный болевой синдром, данные тредмил-теста – депрессия сегмента ST > 1 мм, продолжительностью более 0,08 с.

Все пациенты получали лечение: аспирин, статины (симвастатин), кораксан в дозе 7,5 мг 2 раза в день в течение четырех месяцев, нитроглицерин сублингвально по требованию. Прием других классов антиангинальных препаратов исключался.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, 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). Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин»

г.Новосибирск и программного комплекса BPLab. Уровень васкулярного фактора роста-A (VEGF-A) исследовали методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems).

Определялись следующие параметры: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%);

СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны вычислялась по формуле

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{РТТ},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Для сравнительной оценки параметров цитокинового статуса и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 30 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте $42,5 \pm 6,4$ лет, составившие контрольную группу.

Оценка цитокинового статуса и параметры жесткости сосудистой стенки определялись дважды до и после 4 месяцев лечения. Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания. Данные подвергнуты стандартной статистической обработке.

Результаты исследования

Поскольку одной из основных функций эндотелия является иммунная, включающая представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секрецию цитокинов, молекул адгезии и т.д., представляло интерес изучение взаимосвязи между показателями иммунного статуса и эндотелиальной функции при СН II-III ФК.

Цитокины являются медиаторами иммунной системы, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя степень их выраженности и продолжительность [6]. Поэтому представляло интерес определение содержания ИНФ- γ , ИЛ-1 β ,

ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8 в сыворотке больных ИБС. Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-8 у пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ССН II-III ФК на фоне терапии кораксаном

Показатели (пкг/мл)	Контроль (n = 30)	До лечения (n = 60)	После 4 месяцев лечения кораксаном (n = 60)
ФНО- α	32,4 ± 3,6	166,8 ± 39,3* ¹	82,5 ± 9,8* ^{1,2}
ИЛ-1 β	35,4 ± 4,1	136,5 ± 24,6* ¹	88,4 ± 7,7* ^{1,2}
ИЛ-6	15,8 ± 3,9	94,4 ± 11,3* ¹	32,7 ± 3,2* ^{1,2}
ИЛ-8	8,8 ± 2,4	82,4 ± 24,2* ¹	29,4 ± 2,6* ^{1,2}
ИНФ- γ	9,8 ± 1,2	21,4 ± 1,8* ¹	18,8 ± 2,8* ^{1,2}
VEGF-A	13,4 ± 3,6	89,1 ± 12,7* ¹	84,3 ± 11,9* ^{1,2}
ТФР- β_1	40,9 ± 6,9	56,4 ± 4,9* ¹	53,6 ± 3,1* ^{1,2}

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

В литературе последних лет показана тесная связь процессов образования атеросклеротических бляшек, стенозирования сосудов и как следствие – потенцирования процессов ангиогенеза [6]. В этой связи в наших исследованиях проведено определение уровня эндовазкулярного фактора роста-A, характеризующего активность иммунного воспаления, а также функциональное состояние эндотелиальных клеток, процессы ангиогенеза. Исследование VEGF-A в сыворотке крови больных ИБС выявило достоверное его увеличение более чем в 3,1 аза ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля.

Интерес представляло изучение содержания ТФР- β_1 у больных ИБС, поскольку ТФР- β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие эндотелиальных клеток и лейкоцитов в воспалительных реакциях, вызывает гиперплазию

гладкомышечных клеток, что сопровождается гиперэкспрессией VEGF-A [3]. Данные механизмы во многом обуславливают прогрессирование жесткости артериального русла [3]. Определено достоверное повышение концентрации ТФР- β_1 в сыворотке крови больных ИБС на 37,8% по сравнению с контролем и 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 ($r = 0,69$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r = 0,71$, $p < 0,01$).

Оценка упругоэластических свойств сосудистой стенки показала, что у всех обследованных больных ССН II-III ФК имело место достоверное снижение в сравнении с контрольными значениями величины РТТ – на 26,4%; увеличение СРПВ – на 13,4%

($p < 0,05$), ASI – на 25,3% ($p < 0,05$), AIx – на 65,3% ($p < 0,05$), SAI – на 20,9% ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышенной жесткости артериального русла (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБС: ССН II-III ФК на фоне лечения кораксаном

Параметры	Контроль ($n = 10$)	До лечения ($n = 60$)	Прием кораксана 4 месяца ($n = 60$)
СРПВ (см/с)	$137,8 \pm 10,5$	$156,4 \pm 11,8^{*1}$	$142,3 \pm 12,4^{*1,2}$
РТТ (мс)	$166,5 \pm 2,4$	$122,4 \pm 11,4^{*1}$	$132,1 \pm 13,1^{*1,2}$
ASI	$38,3 \pm 6,1$	$48,0 \pm 3,1^{*1}$	$41,5 \pm 4,8^{*1,2}$
AIx (%)	$-30,9 \pm 4,2$	$-10,7 \pm 1,1^{*1}$	$-16,0 \pm 1,6^{*1,2}$
SAI (%)	$54,8 \pm 2,3$	$66,3 \pm 1,4^{*1}$	$62,4 \pm 1,6^{*2}$

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных связей между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями иммунного статуса. Наличие прямой корреляционной связи определено между концентрацией ИЛ-1 β и AIx ($r = 0,65$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и AIx ($r = 0,64$, $p < 0,05$); ФНО- α и AIx ($r = 0,63$, $p < 0,05$); величиной ТФР- β_1 и СРПВ ($r = 0,69$, $p < 0,05$), VEGF-A и СРПВ ($r = 0,63$, $p < 0,05$), что является свидетельством патогенной роли провоспалительной цитокинемии и гиперэкспрессии ростовых факторов в формировании повышенной жесткости сосудов у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

У всех обследованных больных на фоне приема кораксана была достигнута положительная клиническая динамика, что проявлялось достоверным уменьшением частоты ангинозных приступов (на 60,8%), снижением потребности в приеме нитроглицерина (на 73,6%), подтверждалось результатами тредмил-теста (увеличение толерантности к физической нагрузке на 24,9%).

После лечения кораксаном выявлено достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на 7,9% ($p < 0,05$), снижение СРПВ на 9,0% ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение на 49% ($p < 0,05$) индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность сосудистой стенки.

Оценка показателей цитокинового статуса после 4 месяцев терапии кораксаном выявила достоверное снижение уровня провоспалительной цитокинемии, концентрация ФНО- α снизилась на 50,5%, ИЛ-1 β – на 35,2%, ИЛ-6 – на 65,3%, ИЛ-8 – на 64,3%, ИНФ- γ – на 12,1%. Определение концентрации ростовых факторов после лечения показало достоверное снижение уровня ТФР- β_1 до $53,6 \pm 3,1$ пкг/мл ($p < 0,05$), VEGF-A снизилась на 5,3% у больных ИБС.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия кораксаном, наряду с высокой клинической эффективностью, обладает корригирующим влиянием на цитокиновый статус, факторы роста и параметры жесткости сосудистой стенки больных ИБС: ССН II-III ФК.

Обсуждение

Согласно полученным данным, у всех обследованных больных ИБС выявлено повышение жесткости сосудистой стенки, увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8), гиперэкспрессии ростовых факторов (ТФР- β_1 , VEGF-A). Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных взаимосвязей между исследуемыми показателями иммунного статуса и параметрами, характеризующими упругоэластические свойства сосудистого русла, что

позволяет рассматривать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в качестве одного из механизмов прогрессирования жесткости артериального русла при ИБС, что напрямую обусловлено функциями провоспалительных цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8) повышать прокоагулянтную активность крови, усугублять дислипидемию, вызывать гиперплазию гладкомышечных клеток, потенцировать прогрессирование эндотелиальной дисфункции [4,6]. Указанные механизмы способствуют усугублению жесткости сосудистого русла.

У больных ИБС: ССН после четырехмесячной терапии кораксаном определено достоверное снижение СРПВ; индекса аугментации (А1х); а также увеличение времени распространения пульсовой волны (РТТ). РТТ – величина, обратная скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся маркером жесткости артерий [1]. Следует отметить, что СРПВ является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией [2]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и соответственно меньше РТТ.

В нашем исследовании у больных ИБС: ССН II-III ФК под влиянием терапии кораксаном достигнуто уменьшение уровня цитокинов провоспалительного действия, ростовых факторов, также установлена положительная динамика параметров, характеризующих жесткость артериального русла. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у кораксана плеiotропного корригирующего влияния на механизмы повышения жесткости сосудистого русла, что потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, провоспалительной цитокинемией, уровнем факторов роста, и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью нарастания пульсовой волны, и индексом аугментации.

2. Лечение кораксаном оказывает корригирующее влияние на нарушения цитокинового статуса, уровень факторов роста у больных стабильной стенокардией, что сопровождается достоверным уменьшением содержания в сыворотке крови ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-8, ТФР- β 1, VEGF-A.

3. Терапия кораксаном вызывает снижение жесткости и повышение эластичности сосудистой стенки, что характеризуется снижением скорости пульсовой волны снижением индекса аугментации.

Список литературы

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. и др. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 6, №5. – С. 10–16.
2. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.
3. Лупанов В.П. Кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / РМЖ. – 2007. – Т.15, №20. – С. 1453–1459.
4. Иммуный ответ, воспаление / А.А. Майборода, Е.Г. Кирдей, И.Ж. Семинский, Б.Н. Цибель: учебное пособие по общей патологии. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 112 с.
5. Нагорнев В.А. Новые представления о механизме развития атеросклероза // Рос. мед. вести. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 49–50.
6. Насонов Е.Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 139–143.

7. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К. и др. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5, №1. – С. 49–53.

8. Infanger M, Kossmehl P, Shakibaei M, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation // J Gravit Physiol. – 2004. – №11. – P. 199–200.

Рецензенты:

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Медицинского института Орловского государственного университета, Орел;

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Медицинского Факультета Белгородского государственного университета, Белгород.

DYNAMIC PARAMETES OF CYTOKINAL STATUS, GROWTH FACTORS AND ELASTICITY OF VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS ON THERAPY BY KORAXAN

Prasolov A.V., Knyazeva L.A., Delova M.A.

Kursk State Medical University, Kursk,

e-mail: kafedra_n1@bk.ru

Results of the carried investigation by 60 patients stable angina II-III FC have shown presence proinflammatory cytokinemia, the increase in the maintenance growth factors (TGF- β_1 , VEGF-A), correlating with infringements is elastic properties of a vascular wall. It is established that therapy by koraxan correct activity of an immune inflammation, reduces rigidity and raises elasticity of a vascular wall at sick of patients stable angina II-III FC.

Keywords: cytokine's status, vascular wall elasticity, pulse transit speed, a stable angina, koraxan