

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ИБС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

А. Донцов, кандидат медицинских наук
Воронежская государственная
медицинская академия им. Н.Н. Бурденко
E-mail: Ledn89@mail.ru

Используемая в настоящее время для лечения больных ИБС стандартная медикаментозная терапия не оказывает достаточного влияния на системное субклиническое воспаление. Приведены результаты исследования, показавшего возможность снижения выработки провоспалительных цитокинов у больных ИБС и метаболическим синдромом с помощью даларгина и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Ключевые слова: ИБС, метаболический синдром, даларгин.

Метаболический синдром (МС) в последние годы становится одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения ввиду его чрезвычайно широкой распространенности и высокой частоты связанных с ним осложнений. Согласно данным эпидемиологических исследований, МС выявляется у 20–40% населения [14].

В последние годы интенсивно изучается участие в генезе МС ряда цитокинов. Получены данные о роли фактора некроза опухоли- α (ФНО α), продукция которого существенно возрастает при абдоминальном ожирении [6]. Этот цитокин способствует секреции лептина и гиперлептинемии, тормозит тирозинпротеинкиназную активность рецептора инсулина и экспрессию глюкозного переносчика GLUT4 в мышцах и самих липоцитах [11]. Адипоциты при ожирении секретируют также ряд других провоспалительных липокинов – интерлейкинов (ИЛ): ИЛ1, ИЛ6 и ИЛ8, что ведет к нарастанию концентрации С-реактивного белка, экспрессии на эндотелиоцитах молекул клеточной адгезии, сдвигу состояния свертывающей системы в сторону гиперкоагуляции и ряду других патологических изменений, потенцирующих развитие атеросклероза и ИБС [8, 13].

Внимание исследователей привлекает применение при лечении больных ИБС аналогов опиоидных пептидов относительно нового класса, в частности даларгина. В ряде исследований выявлены его антиоксидантные и мембранопротективные свойства [1, 9]. В последние десятилетия интенсивно изучается эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в лечении больных ИБС и атеросклерозом [3]. Показано наличие в спектре лечебных эффектов НИЛИ антиоксидантного, гиполлипдемического, противовоспалительного действия [2, 5, 7].

Нами изучена эффективность даларгина и лазеротерапии (ЛТ) в коррекции уровня провоспалительных цитокинов у больных ИБС с МС.

Обследованы 237 больных ИБС (средний возраст – $56,9 \pm 5,3$ года) с диагностическими признаками МС (Всероссийское научное общество кардиологов, 2009), 40 больных ИБС без МС (средний возраст – $57,3 \pm 4,9$ года) и 30 практически здоровых лиц. Все больные были подразделены на 4 группы в зависимости от терапии. Пациенты 1-й группы ($n=63$) получали по поводу ИБС стандартную медикаментозную терапию (СТ), которая проводилась также во всех группах. Во 2-й группе ($n=60$) наряду с СТ больные получали синтетический аналог лейэнкефалина даларгин эндоназально в дозе 2 мг/сут в течение 10 дней. СТ в 3-й группе ($n=60$) была дополнена курсом низкоинтенсивной ЛТ. В 4-й группе ($n=64$) больные получали наряду с СТ даларгин и ЛТ. В исследовании использовался лазерный полупроводниковый терапевтический аппарат Матрикс-ВЛОК (Россия). Применялась модифицированная методика ВЛОК-405 А.В. Гейница и С.В. Москвина (2009) [3] с использованием надвенозного облучения локтевых сосудов. Использовалась излучающая головка КЛ-ВЛОК-405 с мощностью на конце световода 2,5 мВт и длиной волны 0,63 мкм. Курс терапии предусматривал 10 процедур по 30 мин ежедневно.

Концентрацию ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α определяли с помощью иммуноферментного анализа ELISA по типу «сэндвич» с использованием стандартных 96-луночных планшет. Лабораторные тесты проводились перед началом лечения и через 10 дней.

При статистической обработке результатов применяли стандартный пакет программ Statistica 6.0. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (25, 75%). Количественные показатели сравнивали с помощью U-теста Манна–Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

У больных ИБС концентрации в плазме крови ФНО α , ИЛ1, ИЛ6 и ИЛ8 оказались соответственно в 3,4; 2,5; 2,3 и 6,6 раза выше, чем у здоровых лиц аналогичного возраста (см. таблицу).

В группе пациентов с признаками МС отмечено еще более значительное повышение уровня ФНО α и провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активности системного воспаления, ассоциированного с МС.

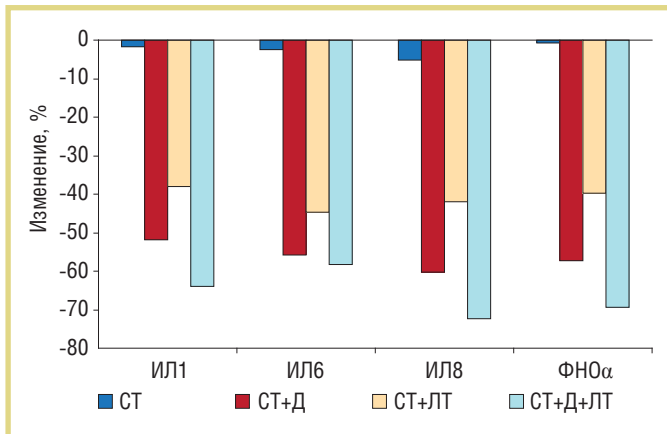
Динамика уровней исследуемых цитокинов представлена на рисунке.

Если учесть, что исходные значения анализируемых показателей были сопоставимы, нетрудно заметить, что дополнительное к СТ применение даларгина, ЛТ и их ком-

**Уровни цитокинов в плазме крови
у больных ИБС и здоровых лиц**

Уровень, пг/мл	Больные		Контроль ($n=30$)
	ИБС и МС ($n=237$)	ИБС без МС ($n=40$)	
ФНО α	25,4 (23,5; 26,8)*#	13,5 (12,4; 14,9)*	3,99 (3,63; 5,39)
ИЛ1	5,03 (4,45; 5,62)*#	2,82 (2,53; 3,23)*	1,15 (1,08; 1,2,5)
ИЛ6	9,96 (8,32; 11,34)*#	6,2 (5,16; 6,93)*	2,69 (2,43; 3,15)
ИЛ8	35,6 (34,5; 38,3)*#	22,6 (20,3; 24,2)*	3,42 (3,27; 3,71)

Примечание. Достоверность различий: * с контрольной группой $p < 0,001$; # с группой больных ИБС без МС ($p < 0,01$).



Изменение уровней цитокинов после лечения (процент от исходных значений) в 4 группах больных; Д – даларгин

бинации способствовало существенному снижению концентраций в плазме крови ФНОα, ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 ($p < 0,05$). При этом на фоне СТ статистически значимых изменений исходных значений не выявлено. Во 2-й группе (СТ + даларгин) на 10-й день лечения отмечено снижение сывороточной концентрации ИЛ1 на 51,7%, ИЛ6 – на 55,6%, ИЛ8 – на 60,1%, ФНОα – на 57,2% ($p < 0,001$). В 3-й группе – СТ + ЛТ (10 процедур) – также достигнуто статистически значимое снижение концентрации в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ1 – на 37,9%, ИЛ6 – на 44,6%, ИЛ8 – на 41,8%, ФНОα – на 39,7%), хотя и несколько менее выраженное, чем в группе больных, получавших даларгин ($p < 0,01$). Наиболее же эффективная коррекция уровней провоспалительных цитокинов была достигнута при сочетании применения даларгина и ЛТ (см. рисунок): уровень ИЛ1 снизился на 63,8%, ИЛ6 – на 58,2%, ИЛ8 – на 72,7%, ФНОα – на 69,3% ($p < 0,001$).

Оценка цитокинового статуса как на местном, так и на системном уровне при разных патологических процессах и заболеваниях является существенным дополнением к пониманию их патогенеза, комплексной оценке состояния больного и выбору рациональной терапии. В целом уровни цитокинов отражают работу иммунной системы и развитие защитных реакций организма. При атерогенезе наибольшее внимание уделяется таким медиаторам межклеточного взаимодействия, как ИЛ1 и ИЛ6. Установлено, что у человека при ожирении повышается продукция адипоцитами ИЛ6 [10]. ИЛ6 – цитокин, характеризующийся многообразными эффектами. Один из основных эффектов ИЛ6 – его способность стимулировать синтез гепатоцитами С-реактивного белка, липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. Как и ФНОα, ИЛ6 способен нарушать чувствительность тканей к инсулину, запуская различные нарушения инсулиновых сигнальных путей, что способствует развитию МС. ФНОα и ИЛ8, продуцируемые клетками эндотелия в ответ на повреждение, способствуют адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов, которые мигрируют в субэндотелиальное пространство, инициируя тем самым образование атеросклеротической бляшки [4]. Таким образом, участие цитокинов в генезе МС и атеросклероза несомненно. В то же время требуется дальнейшее его изучение для поиска новых подходов к снижению выраженности системного воспаления.

Изложенное позволяет заключить, что:

- у больных ИБС значительно выше, чем у здоровых людей, уровни ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα в плазме крови, что свидетельствует об активности системного субклинического воспаления;
- сочетание ИБС с МС ассоциируется с еще большим увеличением выработки провоспалительных цитокинов;
- СТ, проводимая в стационаре, не приводит к значимому снижению активности ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα, в то время как дополнительное использование даларгина и НИЛИ сопровождается выраженным снижением активности маркеров хронического воспаления.

Литература

1. Быданова С.С. Эффективность терапии даларгинем больных ишемической болезнью сердца при медикаментозном лечении и коронарной ангиопластике. – Автореф. дис. ... канд. мед наук. Ижевск, 2005.
2. Васильева Л.В., Никитин А.В., Ремизова М.А. Влияние лазеротерапии на процессы регуляции перекисного окисления липидов у больных затяжной пневмонией. Мат-лы межрегион. науч.- практ. конф. с междунар. участием // Терапия. – Воронеж, 2000; с. 86–8.
3. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови / Тверь: ООО Издательство Триада, 2008; 144 с.
4. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. – 2006; 1 (4): 126–34.
5. Есауленко И.Э., Никитин А.В., Васильева Л.В. Клинико-патолофизиологическое обоснование применения различных видов низкоинтенсивного лазерного излучения в клинике внутренних болезней // Журн. теор. и практ. мед. – 2003; 1 (1): 17–20.
6. Строев Ю.И., Цой М.В., Чурилов Л.П. и др. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2. Патогенез // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2007; 11 (4): 3–13.
7. Корочкин И.М., Облокулов И.У., Ядулаев Ю.Н. Эффективность применения инвазивной гелий-неоновой лазеротерапии в комбинации с тренталом у больных с хронической сердечной недостаточностью // Лазерная медицина. – 2007; 11 (7): 4–7.
8. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β-клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1 // Проблемы эндокринологии. – 2005; 51 (3): 3–7.
9. Щепилова О.В., Томилка Г.С., Лебедько О.А. и др. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в оценке эффективности применения даларгина в комплексной терапии больных гепатитом А // Дальневосточный журн. инфекц. патол. – 2008; 13: 20–3.
10. Fried S., Bunkin D., Greenberg A. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998; 83: 847–50.
11. Paolisso G., Tagliamonte M.-R., Galderisi M. et al. Plasma Leptin Level Is Associated With Myocardial Wall Thickness in Hypertensive Insulin-Resistant Men // Hypertension. – 1999; 34: 1047–53.
12. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // Circulation. – 2003; 107: 363–9.
13. Eckel R., Alberti K., Grundy S. et al. The metabolic syndrome // Lancet. – 2010; 375 (9710): 181–3.
14. Veronica G., Esther R. Aging, metabolic syndrome and the heart // Aging Dis. – 2012; 3 (3): 269–79.

CYTOKINE STATUS IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

A. Dontsov, Candidate of Medical Sciences

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Current conventional drug therapy for coronary heart disease (CHD) has no sufficient impact on systemic subclinical inflammation. The results of a trial showing that dalarгин and low-intensity laser radiation may lower the elaboration of proinflammatory cytokines in patients with CHD and metabolic syndrome are given.

Key words: coronary heart disease, metabolic syndrome, dalarгин.