УДК: 616.12-009.72:612.172.2

ВЛИЯНИЕ БИСОПРОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

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

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск

kafedra_n1@bk.ru

Результаты проведенного обследования 80 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК показали наличие провоспалительной цитокинемии, увеличение содержания молекул межклеточной адгезии SVCAM-1, С-реактивного белка, коррелировавших с нарушениями упруго-эластических свойств сосудистой стенки. Установлено, что терапия бисопрололом 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, бисопролол

В последние годы в России темпы роста заболеваемости и смертности от фатальных осложнений болезней системы кровообращения приобретают характер эпидемий [4]. Почти 10 млн. трудоспособного населения Российской Федерации страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию. ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии и связанного с ней прогрессирования атеросклеротического поражения кардиоваскулярного русла [10]. Согласно современным представлениям об атеросклерозе термин «атеросклеротическое поражение артерий» ассоциируется с воспалением [9]. Получены убедительные данные о том, что цитокины являются маркерами атеросклеротического риска и эндотелиальной дисфункции [2]. Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение цитокинового статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях [1].

Установлено также, что жесткость артерий, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных популяциях. Жесткость аорты сохраняет свое значение предиктора ИБС после коррекции по фрамингемской шкале риска; это позволяет предположить, что она несет дополнительное значение по отношению к комбинации ФР [3].

Все это определяет большой интерес к клиническим исследованиям параметров жесткости сосудистой стенки и их взаимосвязи с иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска у больных с сердечно-сосудистой патологией. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении индивидуального прогноза заболевания, но и дает новые цели для терапевтического вмешательства.

Известно, что в лечении стабильной стенокардии, β-блокаторы прежде всего селективные, являются препаратами первого ряда [7]. Самой высокой селективностью из современных β-блокаторов обладает бисопролол, важным свойством которого является метаболическая нейтральность, что послужило основанием для широкого его применения в клинической практике [8].

Однако влияние бисопролола на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска и показатели жесткости сосудистого русла мало изучены. В связи с чем целью исследования явилась оценка влияния терапии бисопрололом на показатели им-

мунного воспаления и жесткости сосудов у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 80 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IIIФК – 60 мужчин (75%) и 20 женщин (15%). Средний возраст составил 49,5 ± 7,36 лет (табл. 1).

Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин.

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

Критерии исключения пациентов из исследования: артериальная гипертония более I степени, ХСН более IIA (II ФК по NYHA), нарушения сердечного ритма и проводимости, перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, нарушения функции щитовидной железы, непереносимость бисопролола и/или выраженные побочные эффекты (перемежающая хромота, бронхоспазм) при его приеме.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных (*n* = 80, *M* ± *m*)

Показатель	Показатель
Мужчины/женщины	60/20
Возраст, годы	49,5 ± 7,36
Индекс массы тела, кг/м^2	26,7 ± 1,7
Курение, *n* (%)	19(40)
ЧСС, уд/мин	85,50 ± 5,4
САД, мм рт. ст.	137,05 ± 11,82
ДАД мм рт. ст.	84,5 ± 6,06
ПАД мм рт. ст.	52,53 ± 9,31
АГ I степени, *n* (%)	8 (10%)

Все пациенты получали лечение: аспирин, симвастатин, бисопролол в дозе 7,5 ± 2,5 мг 2 раза в день в течение восьми недель, нитроглицерин сублингвально по требованию. Прием других классов антиангинальных препаратов исключался.

Контроль качества проводимой терапии осуществляли на основании анализа клинической симптоматики: регресс болевого синдрома, уменьшение потребности в нитроглицерине, изменение толерантности к физической нагрузке при тредмил-тесте.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г. Новосибирск и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие параметры: *dP*/*dt* – максимальная скорость нарастания давления (мм рт. ст/с); *ASI* – индекс ригидности стенки артерий; *AIx* – индекс аугментации (%); *SAI* – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле

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

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; $l_{\text{ср}}(ASc + AA + 1/3AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3

плечевой артерий, PTT – время распространения пульсовой волны (мс).

Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Pro Con TNF-α, Pro Con IL-1β, Pro Con IL-6, (НОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) согласно инструкциям к тест-системам. Уровень SVCAM-1 в крови определяли методом иммуноферментного анализа («ЗАО Биохим Мак», г. Москва). Концентрацию С-реактивного белка оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F.Hoffman-La-Roche», Австрия.

Исследование проводили при поступлении больных в стационар и после 8 недель лечения.

В исследование были включены 20 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте 42,5 ± 6,4 лет, которые составили контрольную группу.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

У всех обследованных больных на фоне приема бисопролола была достигнута положительная клиническая динамика, что проявлялось достоверным уменьшением частоты ангинозных приступов (на 52,6%), потребности в приеме нитроглицерина (на 76,7%), результатами тредмил-теста (увеличение толерантности к физической нагрузке на 26,6%).

После восьми недель лечения бисопрололом у 15 больных ИБС уровень переносимой нагрузки увеличился до 7,0 МЕТ и более; также на 25% ($p < 0,001$) уменьшилось количество больных, выполняющих физическую нагрузку, соответствующую III ФК стенокардии (с 24 до 18 человек).

Определение исходного уровня цитокинов провоспалительного действия в сыворотке крови обследованных больных показало достоверное повышение концентрации, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 в сравнении с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Влияние терапии лечения бисопрололом на уровень провоспалительной цитокинемии у больных ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III ФК (*M* ± *m*)

Параметры	Контроль (20)	До лечения бисопрололом (n = 80)	Прием бисопролола 8 недель (n = 80)
ФНО-α (пкг/мл)	32,6 ± 3,2	76,7± 3,1*1	63,2 ± 3,1*1,2
ИЛ-1β (пкг/мл)	35,3 ± 3,9	59,5±2,3*1	51,4 ± 1,3*1,2
ИЛ-6 (пкг/мл)	16,1 ± 4,0	61,3± 1,4*1	42,6 ± 1,4*1,2
SVCAM-1 (нг/мл)	288,4 ± 7,3	408,7± 10,3*1	326,0 ± 7,5*1,2
СРБ (мг/л)	1,6±0,6	2,9±0,7*1	2,0±0,4*1-3

Примечание (*) отмечены достоверность различий при $p < 0,05$; цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны

У больных стенокардией также отмечено статистически значимое увеличение в крови молекул межклеточной адгезии SVCAM-1 (408,7 ± 10,3 нг/мл) в сравнении с контрольной группой (288,4 ± 7,3 нг/мл).

Оценка данных показателей после 8 недель терапии бисопрололом выявила достоверное снижение уровня провоспалительной цитокинемии: ФНО-α на – 17,6%, ИЛ-1β на – 13,6%, ИЛ-6 – на 30,5%; содержание молекул SVCAM-1 снизилось до 326,3 ± 7,5 нг/мл ($p < 0,05$).

Результаты определения ригидности артериальной стенки показали наличие у обследованных больных стабильной стенокардией напряжения изменений показа-

телей, характеризующих упруго–эластические свойства сосудистой стенки, что проявлялось достоверным уменьшением в сравнении с контрольными значениями величины РТТ – на 24,6 % ($p < 0,05$), *dPdt* – на 26,7 % ($p < 0,05$), увеличением *ASI* – на 16,7 % ($p < 0,05$), *AIx* – на 68,6 % ($p < 0,05$), *SAI* – на 17,7 % ($p < 0,05$). СРПВ, характеризующая жесткость сосудистой стенки, была достоверно выше (на 21,0 %) у больных стенокардией в сравнении с контрольной группой.

На фоне лечения бисопрололом выявлено увеличение времени распространения пульсовой волны (РТТ) на 15,1 % ($p < 0,05$), снижение скорости нарастания АД (*dPdt*) – на 26,7% ($p < 0,05$). Отмечена значимая положительная динамика индекса аугментации (*AIx*), определяющего эластичность сосудистой стенки; выявлено его уменьшение на 72,1% ($p < 0,05$). Установлено уменьшение (на 10,5%, $p < 0,05$) скорости распространения пульсовой волны, что указывает на снижение жесткости сосудистой стенки (табл. 3).

Таблица 3

Изменения показателей эластичности сосудистой стенки у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне лечения бисопрололом ($M \pm m$)

Параметры	Контроль (n = 20)	До лечения бисопрололом (n = 80)	Прием бисопролола 8 недель (n = 80)
	1	2	3
РТТ (мс)	166,5 ± 2,4	125,4 ± 2,1*1	144,4 ± 4,9*1,2
dPdt (мм.рт.ст.)	1206,0 ± 14,5	639,8 ± 14,9*1	468,6 ± 93,2*1,2
ASI	38,3 ± 16,0	44,7 ± 1,2*1	40,5 ± 1,6*1,2
AIx (%)	-30,9 ± 4,2	-9,7 ± 1,0*1	-16,7 ± 2,3*1,2
SAI (%)	54,8 ± 2,3	64,5 ± 1,7*1	60,2 ± 5,6
СРПВ (см/с)	137,8 ± 9,8	166,8 ± 13,4	149,2 ± 12,6

Проведенный регрессионный анализ показал наличие достоверных корреляционных связей между исследованными показателями иммунного статуса и параметрами жесткости сосудистой стенки (рисунок).

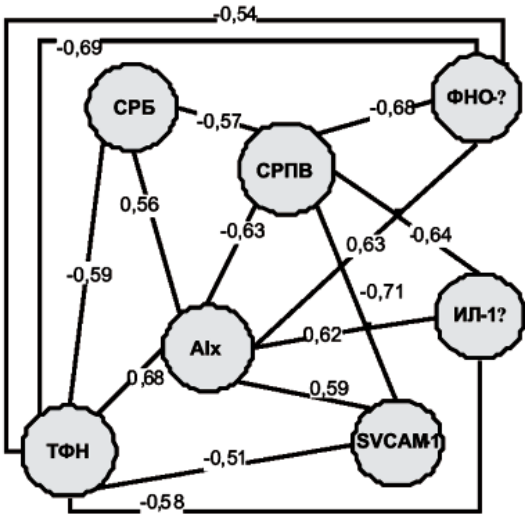
У больных стабильной стенокардией определено наличие достоверной обратной корреляционной связи между СРПВ, иммунологическими маркерами кардиоваскулярного риска (ИЛ-1, ФНО-α, SVCAM-1, СРБ). После терапии бисопрололом выявлена прямая зависимость между уровнем цитокинов провоспалительного действия, молекул межклеточной адгезии, СРБ и индексом аугментации. Также имели место достоверные взаимосвязи между показателями иммунного воспаления, жесткости сосудов и уровнем толерантности к физической нагрузке. Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о патогенетической роли иммунного воспаления в формировании нарушений упруго-эластических свойств сосудистого русла, прогрессировании ИБС.

Обсуждение

Согласно полученным данным, у всех обследованных больных ИБС выявлено повышение ригидности сосудистой стенки, коррелирующее с уровнем провоспалительной цитокинемии, СРБ, гиперэкспрессией молекул межклеточной адгезии SVCAM-1.

Провоспалительным цитокинам (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) отводится инициирующая роль в формировании эндотелиальной дисфункции и развитии сердечно-сосудистой патологии, что напрямую обусловлено их свойствами. Так, ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительной реакции, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов, активирует перекисное

окисление липидов, дислипидемию. ИЛ-1β усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками и атерогенез. ИЛ-6 инициирует гиперпродукцию ФНО-α и ИЛ-1β, повышает гиперкоагуляционный потенциал крови. Повышение гиперэкспрессии молекул адгезии SVCAM-1 активирует миграцию лейкоцитов через эндотелий и инфильтрацию сосудов нейтрофилами [1]. СРБ активно участвует на ранних стадиях атерогенеза, потенцируя развитие эндотелиальной дисфункции путем активации моноцитов, экспрессии моноцитарного тканевого фактора, молекул адгезии и моноцитарного хемотаксического протеина-1 эндотелиальными клетками, а также ИЛ-1β и ФНО-α моноцитами [10].



Корреляционные взаимосвязи между показателями иммунного статуса, упруго-эластических свойств сосудистой стенки и толерантностью к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК

Изменения в иммунном статусе больных сопровождались положительной клинической динамикой, увеличением толерантности к физической нагрузке по результатам тредмил-теста, снижением функционального класса стенокардии.

Проведенная оценка показателей иммунного воспаления и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения после восьминедельной терапии бисопрололом определила достоверное снижение уровня провоспалительной цитокинемии, СРБ, экспрессии молекул межклеточной адгезии SVCAM-1. Установлено также уменьшение скорости максимального нарастания АД (*dPdt*), индекса аугментации (*AIx*) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Следует отметить, что СРПВ является сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с кардиальной патологией и рассматривается в качестве доступного метода оценки статуса центральных артерий [3]. Выявленное в нашем исследовании снижение СРПВ на фоне терапии бисопрололом потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных, что определяет перспективность применения препарата у больных с кардиоваскулярной патологией и целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Выводы

1. Лечение бисопрололом оказывает корригирующее влияние на активность иммунного воспаления, что сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6), молеул межклеточной адгезии (SVCAM-1), С-реактивного белка.

2. Имеет место обратная корреляционная зависимость между СРПВ и уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО-α,

ИЛ-1β, ИЛ-6), молекул межклеточной адгезии (SVCAM-1), С-реактивного белка у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

3. Терапия бисопрололом вызывает снижение жесткости сосудистой стенки, что характеризуется снижением скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, скорости нарастания АД.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н.,Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135–138.

2. Верткин А.Л. Лацидипин и др. Представитель третьего поколения антагонистов кальция // Кардиология. – 2002. – №2. – С. 100–103.

3. 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.

4. Коновалова Т.П. Современные представления о нарушении липидного обмена у больных ИБС // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №5. – С. 13–19.

5. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений // Клин.фарм. и фармакотерапия. – 2003. – №3. – С. 36–39.

6. Лупанов В.П. Кардиоселективный β-адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // РМЖ. – 2007. – Т. 15, №20. – С. 1453–1459.

7. Мычко В.Б. и др. Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом // Consilium-medicum. – 2006. – №1. – С. 15–22.

8. Нагорнев В.А. Новые представления о механизме развития атеросклероза // Рос. мед. вести. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 49–50.

9. Оганов Р.Г., Лепахин 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.

10. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. – Тверь: Триада, 2006. – 184 с.

BISOPROLOL INFLUENCE ON IMMUNOLOGICAL MARKERS OF CARDIVASCULAR RISK AND VASCULAR WALL ELASTICITY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

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

Kursk state medical University, Kursk

kafedra_n1@bk.ru

Results of the carried investigation by 80 patients stable angina II-III FC have shown presence proinflammatory cytokinemia, the increase in the maintenance of molecules of intercellular adhesion SVCAM-1, the C-reaction protein, correlating with infringements is elastic properties of a vascular wall. It is established that therapy by bisoprolol correct activity of an immune inflammation, reduces rigidity and raises elasticity of a vascular wall at sick of patients stable angina II-III FC.

Key words: cytokine's status, vascular wall elasticity, pulse transit speed, a stable angina, bisoprolol