

11. Федосьева Е. А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е. А. Федосьева, М. В. Мавская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. – 2012. – № 5. – С. 46–55.

12. Шерцингер А. Г. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией / А. Г. Шерцингер, С. Б. Жигалова, В. М. Лебезев // Хирургия. – 2013. – № 2. – С. 30–34.

13. Hanslik A. Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous

system / A. Hanslik, K. Thom, M. Haumer // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 1284–1291.

14. Weiss B. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children / B. Weiss, E. Shteyer, A. Vivante, [et al.] // World j. gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 4968–4972.

15. Williams S. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management / S. Williams, A. K. Chan // Semin fetal neonatal med. – 2011. – Vol. 16. № 6. – P. 329–339.

Поступила

Е. К. ГОРДЕЕВА, А. Х. КАДЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ТЭС-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Кафедра общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 262-40-31. E-mail: ekgordeeva@mail.ru

Статья посвящена применению ТЭС-терапии в комплексном лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса.

Для определения эффективности лечения проводилась оценка цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) и гормонального профиля (кортизол, АКТГ, β -эндорфины) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n=30) – терапия стенокардии по протоколу и 2-я (n=30) – терапия стенокардии по протоколу и ТЭС-терапия. Показано, что у больных 1-й группы не отмечено нормализации уровня изучаемых цитокинов. Во 2-й группе пациентов уровень исследуемых цитокинов достоверно снижался ($p \leq 0,01$), а уровень АКТГ, кортизола и β -эндорфина достоверно ($p \leq 0,01$) повышался. Таким образом, ТЭС-терапия, проводимая во 2-й группе пациентов, способствует коррекции цитокинового дисбаланса и гормонального профиля, что свидетельствует о необходимости включения её в стандартную терапию стенокардии.

Ключевые слова: стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины, АКТГ, кортизол, β -эндорфин.

Е. К. GORDEEVA, A. H. KADE

THE USE OF TES-THERAPY IN COMPLEX THE TREATMENT OF STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLAS

Department of general and clinical pathophysiology GBOU VPO KubGMU Minzdrava Rossii, Russia, 350063, Krasnodar, Sedina street, 4; tel. (861) 262-40-31. E-mail: ekgordeeva@mail.ru

The article is devoted to the application of TES-therapy in the complex treatment of angina pectoris II–III functional class. To assess the efficacy of treatment was assessed cytokine status (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10) and hormonal profile (cortisol, ACTH, β -endorphin) in patients with stable angina II–III functional class. All patients were divided into 2 groups: 1st (n=30) therapy of angina and for protocol 2 (n=30) therapy angina protocol and TES-therapy. It is shown that patients of the 1st group is not marked to normalize the level of the studied cytokines. In the 2nd group of patients the level of the studied cytokines was significantly decreased ($p \leq 0.01$), and levels of ACTH, cortisol and β -endorphin significantly ($p \leq 0.01$) increased. Thus, TES-therapy conducted during the 2nd group of patients, contributes to the correction of cytokine imbalance and the hormonal profile that suggests its inclusion in the standard therapy of angina.

Key words: angina, TES-therapy, cytokines, ACTH, cortisol, β -endorphin.

ИБС занимает одно из ведущих мест среди причин смертности взрослого населения [3, 4]. В России ИБС является самой частой причиной

обращаемости в медицинские учреждения по поводу всех ССЗ – 28% случаев. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в России 10 млн.

трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них – в виде стабильной стенокардии.

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ИБС, ключевую позицию занимает воспаление. При атеросклерозе воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне – системная воспалительная реакция.

Атеросклероз – хронический воспалительный процесс, при котором даже на ранних стадиях атерогенеза – внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен уже выявляются воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Активируясь, эти клетки секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование формирования атеросклеротических очагов [5].

Известно, что цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, активация ремоделирования сердечной мышцы и запуск апоптоза кардиомиоцитов.

Противовоспалительные цитокины, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивают активность воспалительного ответа и уменьшают степень повреждения тканей.

Выделяют два основных направления лечения стенокардии: медикаментозная терапия согласно международным стандартам и коронарная реваскуляризация: транслюминальная коронарная ангиопластика (КАГ) со стентированием коронарных артерий и коронарное шунтирование (КШ). Однако на сегодняшний день все имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Поэтому разработка новых подходов к терапии стабильной стенокардии является актуальной задачей.

ИБС можно рассматривать и с позиции стрессового повреждения органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. ТЭС-терапия направлена на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, расположенных в подкорковых структурах. Этот метод оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению [1, 2]. В настоящее время известны антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того, установлено влияние на синтез гипоталамических гормонов.

Предполагаемой мишенью для лечебного воздействия ТЭС-терапии при лечении стенокардии напряжения является влияние на цитокиновые сети, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

Цель исследования – изучение цитокинового статуса и гормонального профиля у больных ста-

бильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при добавлении к стандартной терапии ТЭС-терапии.

Материалы и методы

В настоящей работе произведена оценка цитокинового статуса (ИЛ-1 β , -4, -6, -10) и гормонального профиля (кортизол, АКТГ, β -эндорфины) у 60 пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ ККБ № 2 минздрава Краснодарского края г. Краснодара. Пациенты были госпитализированы для подбора доз препаратов и коррекции сопутствующих состояний. Исходно группы были однородны и сопоставимы по всем изучавшимся характеристикам. Длительность течения ИБС в сравниваемых группах составила в среднем $4,34 \pm 1,38$ года. Для улучшения прогноза применялись антиромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для устранения симптомов использовались бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин), ивабрадин, триметазидин. Дозы подбирались индивидуально с учетом принятых стандартов лечения данной нозологии.

Критерии включения в исследование: средний возраст пациентов 50–70 лет, отсутствие аритмий сердца, отсутствие в анамнезе судорожных состояний, эпилепсии, тиреотоксикоза, аллергических, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, добровольное согласие на участие в исследовании.

Выделены группы пациентов: 1-я группа – 30 пациентов со стенокардией, получавших стандартное лечение согласно протоколу; 2-я группа – 30 пациентов, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Биохимические исследования проведены в 1-е сутки и в динамике на 8-я сутки пребывания в стационаре. Забор крови у пациентов проводился строго натощак, в утренние часы. Кровь в объеме 4 мл набирали из кубитальной вены в пластиковые вакуумные пробирки «Vacuette» с пробкой, содержащие EDTA. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОП-12 (Россия) в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Надосадочную жидкость собирали пастеровской пипеткой и замораживали в криопробирках. Хранили в холодильнике при -70°C . Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили на базе ЦНИЛ – отдел клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровней интерлейкинов и кортизола в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов

«Вектор-Бест» (Новосибирск). Количественное определение уровня АКТГ в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «DRG International Inc. ACTH ELISA» (США). Количественное определение уровня β -эндорфина в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Uscn Life Science Inc.» (США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica-6». Данные работы представлены в виде M (средних значений) и m (стандартного отклонения средних величин). Сравнение выборок проведено по непараметрическому критерию Вилкоксона с установлением уровня значимости $*p \leq 0,05$ и $**p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы отмечено достоверное ($p \leq 0,01$) повышение содержания ИЛ-1 β до $2,14 \pm 0,87$ пг/мл (при норме $0,3 \pm 0,02$ пг/мл), т.е. в 7,1 раза. На 8-е сутки терапии уровень ИЛ-1 β составил $2,19 \pm 0,68$ пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавших только стандартное лечение стенокардии по протоколу, достоверных изменений уровня ИЛ-1 β не происходило. Во 2-й группе при поступлении пациентов уровень ИЛ-1 β составил $2,36 \pm 1,05$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,9 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) снизился до $1,05 \pm 0,07$ пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-1 β в 2,2 раза по отношению к 1-м суткам у пациентов этой группы.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар составило $10,51 \pm 1,88$ пг/мл (при норме $1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Это достоверно ($p \leq 0,01$) выше нормы в 7,5 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень ИЛ-6 в крови достоверно ($p \leq 0,01$) снизился в 1,6 раза и составил $6,62 \pm 2,64$ пг/мл. Однако достоверно ($p \leq 0,01$) остался в 4,7 раза выше нормы. Во 2-й группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 составил $10,68 \pm 6,83$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,6 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его содержание достоверно ($p \leq 0,01$) снижалось (в 2,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило $4,75 \pm 1,87$ пг/мл. Однако оставалось достоверно выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю ($1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает достоверно более значительное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, что уменьшает его повреждающее действие.

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов при поступлении в стационар составило $5,66 \pm 1,25$ пг/мл (при норме $1,5 \pm 0,90$ пг/мл), что достоверно ($p \leq 0,05$) выше нормы в 3,8 раза. На 8-е сутки стандартной терапии оно достоверно не изменилось и составило $5,13 \pm 1,40$ пг/мл. Во 2-й группе на 1-е сутки содержание ИЛ-4 составило $5,10 \pm 1,04$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его уровень достоверно ($p \leq 0,01$) снизился (в 2,5 раза) по отношению к 1-м суткам и составил $2,07 \pm 0,50$ пг/мл, т.е. был выше в 1,4 раза по отношению к контрольному значению.

У больных 1-й группы уровень ИЛ-10 в сыворотке крови составил $5,02 \pm 1,25$ пг/мл (при норме $1,5 \pm 0,28$ пг/мл). Это было достоверно ($p \leq 0,01$) выше нормы в 3,3 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание достоверно не изменилось и составило $4,10 \pm 1,10$ пг/мл (в 2,7 раза выше контроля). Во 2-й группе, где проводилась ТЭС-терапия, уровень ИЛ-10 в день госпитализации составил $4,26 \pm 0,91$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 2,8 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) снизился (в 1,9 раза): до $2,21 \pm 0,24$ пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-10 почти в 2 раза по отношению к первым суткам этой группы.

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы отмечено достоверное ($p \leq 0,01$) снижение содержания АКТГ до $3,31 \pm 0,81$ пг/мл (при норме $4,9 \pm 1,0$ пг/мл), т.е. в 1,5 раза. На 8-е сутки терапии уровень АКТГ составил $2,26 \pm 0,63$ пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавших только стандартное лечение стенокардии по протоколу, произошло достоверное ($p \leq 0,01$) снижение уровня АКТГ в 1,5 раза по отношению к его уровню при поступлении. Во 2-й группе при поступлении пациентов уровень АКТГ составил $3,41 \pm 2,10$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) ниже (в 1,4 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) повысился до $5,30 \pm 3,46$ пг/мл – в 1,6 раза по отношению к 1 суткам у пациентов этой группы.

Содержание кортизола в сыворотке крови у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар составило $519,41 \pm 68,37$ нмоль/л (при норме $336,8 \pm 34,33$ нмоль/л). Это достоверно ($p \leq 0,01$) выше нормы в 1,5 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень кортизола в крови достоверно ($p \leq 0,01$) снизился в 1,7 раза и составил $311,16 \pm 73,96$ нмоль/л. Во 2-й группе пациентов при поступлении в стационар уровень кортизола составил $524,79 \pm 151,44$ нмоль/л, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 1,6 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за

пациентами его содержание достоверно ($p \leq 0,01$) повысилось (в 1,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило $648,90 \pm 180,58$ нмоль/л. Однако оставалось достоверно выше (в 1,9 раза) по отношению к контролю ($336,8 \pm 34,33$ нмоль/л). Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает достоверно более значительное повышение уровня кортизола.

У больных 1-й группы уровень β -эндорфина в сыворотке крови составил $2,51 \pm 0,67$ пг/мл (при норме $7,22 \pm 1,75$ пг/мл). Это было достоверно ($p \leq 0,01$) ниже нормы в 2,9 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание достоверно ($p \leq 0,01$) снижалось и составило $1,77 \pm 0,46$ пг/мл (в 4,1 раза ниже контроля). Во 2-й группе, где проводилась ТЭС-терапия, уровень β -эндорфина в день госпитализации составил $2,89 \pm 1,23$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) ниже (в 2,5 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) повышался (в 1,6 раза) до $4,54 \pm 1,64$ пг/мл по отношению к первым суткам этой группы. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному ($p \leq 0,01$) повышению β -эндорфина.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение ТЭС-терапии комбинирован со стандартным лечением позволяет снизить

степень активности системного воспалительного ответа и нормализовать показатели гормонального статуса у пациентов со стенокардией. Поэтому целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных со стенокардией напряжения II–III функционального класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апсаямова С. О. Влияние ТЭС-терапии на показатели про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / С. О. Апсаямова, А. Х. Каде, Н. В. Колесникова (и др.) // Фундамент. исслед. – 2013. – № 6. – С. 337–340.
2. Байкова Е.Е. Динамика цитокинового статуса у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / Е. Е. Байкова, А. Х. Каде, Г. Г. Музлаев, В. П. Лебедев, С. А. Занин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145) – С. 15–19.
3. Бойцов С. А., Самородская И. В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 4–9.
4. Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 4–7.
5. Bucova M., Bernadic M., Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases // Bratisl. Lek. Listy. – 2008. – № 109 (8). – P. 333–340.

Поступила 29.04.2016

**Т. А. ДЕНИСЮК, М. В. ПОКРОВСКИЙ, О. В. ФИЛИППОВА,
А. А. ДОЛЖИКОВ, Т. Г. ПОКРОВСКАЯ, М. В. КОРОКИН, Т. В. АВТИНА, О. А. ОСИПОВА**

ЭНДОТЕЛИО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КО-А-РЕДУКТАЗЫ ПРИ ЭНДОТОКСИНИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Кафедра фармакологии ФГАОУ ВПО «БелГУ», Медицинский институт,
факультет лечебного дела и педиатрии,*

Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73;

Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России,

Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 58-77-66. E-mail: denitayana@yandex.ru

Использование ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина на фоне моделирования эндотоксининдуцированной патологии введением штамма 603 *Staphylococcus aureus* приводит к развитию дозозависимого эндотелиопротективного действия, выражающегося в нормализации КЭД, предотвращению повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва, а также нормализации биохимических маркеров воспаления (С-реактивный белок) и уровня провоспалительных цитокинов. При этом обнаружена положительная динамика конечных продуктов NO и экспрессии eNOS.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин, аторвастатин, розувастатин, эндотоксин.

**Т. А. DENISUK, M. V. POKROVSKII, O. V. PHILIPPOVA, A. A. DOLSHIKOV,
T. G. POKROVSKAYA, M. V. KOROKIN, T. V. AVTINA, O. A. OSIPOVA**