

УДК: 616.12-008.331.1-018.74:616.155.191-021.3]: 615.225

**ВЛИЯНИЕ ЛОГИМАКСА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ЦИТОКИНЕМИЮ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ**

М.А. СТЕПЧЕНКО*

В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса и эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией. Выявлено наличие эндотелиальной дисфункции, одним из механизмов развития которой является провоспалительная цитокинемия. Установлено наличие корригирующего влияния логимакса на цитокиновый статус и эндотелиальную дисфункцию у больных артериальной гипертензией на фоне истинной полицитемии.

Актуальность проблемы. Истинная полицитемия (ИП) характеризуется абсолютным увеличением массы эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Симптомы болезни обусловлены в основном избыточной продукцией эритроцитов и тромбоцитов, приводящей к увеличению вязкости крови, сосудистым тромбозам, увеличению объема циркулирующей крови, поражению различных органов и систем организма.

Наиболее частым проявлением патологии сердечно-сосудистой системы у больных ИП является артериальная гипертензия, которая встречается примерно у 60% больных [1, 2]. С одной стороны, гемодинамические нарушения связаны с патоморфозом ИП – увеличением массы эритроцитов, объема циркулирующей крови, с другой стороны, синдром гипервязкости крови у больных АГ способствует увеличению напряжения сдвига на эндотелии, приводя к потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной. Это является дополнительным фактором в инициации апоптоза эндотелиоцитов, усиления адгезии и агрегации клеток крови и как следствие развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3, 4].

Эндотелию отводят роль органа внутренней секреции, регулирующего тонус сосудов, состояние системы гемостаза, процессы воспаления [4]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия. В этой связи актуальными являются исследования по изучению эффективности влияния антигипертензивных препаратов на иммунные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при АГ, обусловленной ИП. В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ, комбинированная терапия становится одним из основных направлений в лечении больных АГ, в связи с чем внимание врачей вновь привлекают фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащих в одной таблетке два и более лекарственных средств. К преимуществам комбинированных средств относят простоту назначения, что позволит уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента, повысить приверженность пациента к лечению. Одним из таких препаратов является логимакс (метопролола сукцинат 47,5 мг + фелодипин 5 мг).

Использование диагностических тестов, позволяющих выявлять ранние изменения сосудов, дает возможность выделить пациентов с высоким риском прогрессирования сосудистых заболеваний и осуществлять мониторинг терапии. Данное положение особенно актуально для больных АГ, ассоциированной с ИП, поскольку проведение таких исследований позволит оптимизировать терапию и улучшить прогноз заболевания.

Цель работы – изучение влияния логимакса на цитокиновый статус и эндотелиальную дисфункцию у больных АГ на фоне ИП.

* ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра внутренних болезней №1

Материалы и методы. Обследовано 98 больных АГ, обусловленной ИП, из них 52 мужчин и 46 женщин в возрасте 44-62 лет (средний возраст $50,2 \pm 3,4$ года). Средняя продолжительность ИП составила $9,26 \pm 3,21$ года. У 24 больных с сочетанной патологией диагностирована I ст. ИП, у 74 пациентов – II ст., из них у 32 человек имела место миелоидная метаплазия селезенки (ИБ ст.) по классификации Wassermann L.R. et al (1966г.). У 86 больных диагностирована АГ II ст. на фоне ИП, у 12 пациентов I ст. АГ на фоне I ст. ИП. Группу сравнения составили 34 больных эссенциальной АГ I-II степени. АГ оценивали по классификации ВОЗ/МОГ (1999г.). Группа контроля представлена 30 здоровыми донорами. Критериями исключения из исследования являлись обострение ИП, др. формы АГ, ИБС, сахарный диабет, ХСН выше II ф.к. по NYHA, воспалительные заболевания любой локализации.

Базисная терапия больных ИП была представлена комбинацией средств циторедуктивной терапии (гидроксимочевина) с кровопусканиями, дезагрегантной терапией (ацетилсалициловая кислота). Антигипертензивное лечение включало прием логимакса. Содержание в сыворотке ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем (НПО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Состояние эндотелиальной функции оценивали по уровню циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК), содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Величину эндотелийзависимой вазодилатации определяли в пробе с реактивной гиперемией по методу Ивановой О.В. с соавт. (1998).

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам. Данные подвергнуты стандартной статистической обработке с использованием прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 5,0 for Windows.

Результаты. Последствия ЭД при АГ существенны не только с точки зрения повышения сосудистого тонуса. Эндотелию принадлежит важная роль как в поддержании и прогрессировании АГ, так и развитии поражения органов-мишеней [5, 6]. Представляло интерес определение содержания циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) у больных АГ на фоне ИП. Исследования показали повышение уровня ЦЭК у больных АГ ($6,6 \pm 0,7$ кл/мкл, $p < 0,05$) в сравнении с контролем ($3,4 \pm 0,5$ кл/мкл). Выявлено достоверное нарастание эндотелиоцитемии у больных АГ параллельно тяжести ИП. Более высокая эндотелиоцитемия определена у больных АГ II ст. на фоне II Б ст. ИП с миелоидной метаплазией селезенки ($14,8 \pm 2,5$ кл/мкл, $p < 0,05$). Концентрация ЦЭК в этой группе больных была на 44,6% ($p < 0,05$) выше, чем при АГ I ст. на фоне начальной стадии ИП, в 1,4 раза выше в сравнении с уровнем ЦЭК в группе больных АГ II ст., развившейся на фоне начальной стадии ИП и на 14,9% ($p < 0,05$) превышало содержание ЦЭК у больных АГ II ст., ассоциированной со II А ст. ИП.

Следует отметить, что наибольший уровень ЦЭК определен у больных АГ с длительностью ИП более 7 лет ($24,8 \pm 1,2$ кл/мкл, $p < 0,01$). Поскольку количественная оценка ЦЭК рассматривается в качестве одного из механизмов ЭД, увеличение концентрации ЦЭК при сочетанной патологии свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ с нарастанием тяжести и длительности ИП. Проведенные исследования содержания ЭТ-1 показали достоверно более высокую его концентрацию во всех группах обследованных больных в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). У больных с сочетанной патологией уровень ЭТ-1 был на 20% выше в сравнении с больными эссенциальной АГ. При анализе содержания ЭТ-1 у больных АГ в зависимости от тяжести ИП отмечен достоверно более высокий уровень ЭТ-1 в группе больных с опухолевой прогрессией ИП (II Б ст.) ($19,9 \pm 0,7$ нг/л, $p < 0,05$).

Определено нарастание концентрации ЭТ-1 у больных с сочетанной патологией параллельно длительности ИП. Максимальный уровень ЭТ-1 ($21,2 \pm 0,7$ нг/л) отмечен у больных АГ при длительности ИП более 7 лет, что связано с тем, что эта группа больных, в основном, состояла из пациентов, у которых АГ сочеталась со IIА-IIБ ст. ИП.

Оценка содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, ассоциированной с ИП. Представляло интерес определение взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и эндотелиоцитемии у больных АГ, ассоциированной с ИП. Выявлены различия содержания ЭТ-1 в зависимости от количества ЦЭК в крови.

Определена прямая корреляционная зависимость между количеством ЦЭК и концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови больных АГ на фоне ИП ($r=0,67$; $p<0,01$). Большое значение придается способности эндотелина контролировать эндотелийнезависимую вазоконстрикцию при нарушении механических свойств эндотелия [7–9]. Проба для оценки ЭЗВД была проведена у больных эссенциальной АГ и больных АГ, ассоциированной с ИП различной тяжести и длительности. Относительное расширение плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных АГ I ст. на фоне начальной стадии ИП было достоверно ниже показателей группы контроля и составило $5,4\pm 1,3\%$ и $6,2\pm 0,8\%$. У пациентов АГ II ст., обусловленной I ст. ИП, относительное расширение плечевой артерии было на $75,2\%$ ($p<0,05$) меньше показателей контрольной группы и на $64,5\%$ ($p<0,05$) меньше, чем в группе сравнения. Величина ЭЗВД у больных АГ II ст. на фоне IIБ ст. ИП была наименьшей ($1,9\pm 1,3\%$, $p<0,05$). При изучении вазорегулирующей функции эндотелия у больных АГ при разной длительности ИП установлено, что наименьший показатель был у больных АГ с анамнезом ИП >7 лет ($1,6\pm 2,3\%$, $p<0,01$). Определена обратная корреляционная зависимость между содержанием ЭТ-1 в плазме крови и величиной ЭЗВД ($r= - 0,78$, $p<0,001$) у больных АГ, ассоциированной с ИП. Формирование АГ у больных ИП сопряжено с прогрессированием дисфункции эндотелия сосудистой стенки. Эндотелиальные клетки благодаря пограничному положению и продукции многочисленных паракринных факторов принимают активное участие в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови, сосудистой проницаемости и процессов воспаления [10–13].

Таблица

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке больных АГ, ассоциированной с ИП

| Группы обследованных | n | ИЛ-1 β (пг/мл) | ИЛ-6 (пг/мл) | ФНО- α (пг/мл) |
|------------------------------|----|-------------------------|------------------------|--------------------------|
| Контроль | 30 | $35,4\pm 4,1$ | $15,8\pm 3,9$ | $32,4\pm 3,6$ |
| АГ I-II ст. | 34 | $98,4\pm 8,2^{*1}$ | $54,4\pm 7,4^{*1}$ | $122,6\pm 8,4^{*1}$ |
| АГ I ст. на фоне I ст. ИП | 12 | $152,2\pm 3,1^{*1,2}$ | $82,4\pm 6,4^{*1,2}$ | $164,4\pm 8,4^{*1,2}$ |
| АГ II ст. на фоне I ст. ИП | 12 | $212,4\pm 17,5^{*1-3}$ | $124,8\pm 10,3^{*1-3}$ | $244,6\pm 32,2^{*1-3}$ |
| АГ II ст. на фоне IIА ст. ИП | 15 | $264,5\pm 32,6^{*1-4}$ | $222,7\pm 12,4^{*1-4}$ | $348,6\pm 35,2^{*1-4}$ |
| АГ II ст. на фоне IIБ ст. ИП | 15 | $374,5\pm 26,6^{*1-5}$ | $329,4\pm 12,4^{*1-5}$ | $466,8\pm 39,2^{*1-5}$ |

* - $p<0,05$

Ряд цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α претендуют на роль маркеров прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [14, 15]. Поэтому представляло интерес изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных АГ в зависимости от тяжести и длительности ИП, выраженности ЭД. Исследования показали более высокий уровень провоспалительной цитокинемии у больных АГ, обусловленной ИП и больными эссенциальной гипертензией в сравнении с группой контроля (табл. 1). Так, в группе больных АГ II ст. на фоне I ст. ИП содержание ИЛ-1 β было выше на $28,3\%$ ($p<0,05$), ИЛ-6 на 44% ($p<0,05$), ФНО- α на $32,8\%$ в сравнении с показателями больных АГ

I ст., ассоциированной с начальной стадией ИП и в 1,4 раза, 2,3 раза и 1,5 раза соответственно выше аналогичных показателей в группе сравнения.

Наибольшее содержание провоспалительных цитокинов определено при АГ на фоне ИП с длительностью более 7 лет (ИЛ-1 β – 376,4 \pm 29,2 пг/мл, ИЛ-6 – 342,3 \pm 13,7 пг/мл, ФНО- α – 576,4 \pm 23,4 пг/мл, $p < 0,01$). Следует отметить, что эту группу больных составили пациенты АГ II ст., ассоциированной со ПА-ПБ ст. ИП с наиболее выраженными признаками эндотелиальной дисфункции. Поскольку одной из основных функций эндотелия является иммунная, включающая секрецию цитокинов, представляло интерес изучение взаимосвязи между показателями цитокинового статуса и эндотелиальной функции у больных АГ на фоне ИП. Прямая корреляционная связь установлена между уровнем ЭТ-1 и концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α ($r=0,81$, $p < 0,01$; $r=0,66$, $p < 0,01$; $r=0,76$, $p < 0,01$ соответственно). Коэффициенты корреляции между концентрацией ЦЭК и содержанием ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α у больных АГ, обусловленной с ИП составили соответственно $r=0,48$, $p < 0,05$; $r=0,46$, $p < 0,05$; $r=0,36$, $p < 0,05$. Обратная корреляционная зависимость установлена между уровнем цитокинов и величиной ЭЗВД ($r= - 0,53$, $p < 0,01$; $r= - 0,62$, $p < 0,01$; $r= - 0,56$, $p < 0,01$ соответственно), что косвенно свидетельствует о патогенетической роли провоспалительной цитокинемии в прогрессировании ЭД у больных АГ, обусловленной ИП. Провоспалительные цитокины участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя степень их выраженности и продолжительности, а также усиливают протромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия [16].

Благодаря достижениям современной терапии, медиана продолжительности жизни больных ИП приближается к популяционной [1, 2]. Сердечно-сосудистые осложнения являются причиной инвалидизации и преждевременной смерти больных ИП. Поэтому безусловный интерес представляет поиск новых, эффективных методов воздействия на воспаление с целью его ограничения и уменьшения тяжести повреждения сосудистого эндотелия у больных АГ, обусловленной ИП. У всех больных при регулярном приеме логимакса (метопролола сукцинат 47,5 мг + фелодипин 5 мг) не было резких колебаний артериального давления, при I ст. АГ достигнута нормализация уровня АД у больных ИП, при II ст. АГ у больных ИП определено снижение АД не менее чем на 10% от исходного уровня. Наряду с гипотензивной активностью логимакс обладает корректирующим действием на функциональное состояние эндотелия при АГ на фоне ИП.

Установлено достоверное увеличение эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных АГ на фоне ПА ст. ИП после терапии логимаксом. Величина ЭЗВД в этой группе больных составила 8,4 \pm 1,2%, что на 79% превосходило исходные значения этого показателя. У больных АГ II ст. на фоне ПБ ст. ИП терапия логимаксом также сопровождалась положительной динамикой, величина ЭЗВД у больных данной группы составила 6,6 \pm 0,8%, что в 3,4 раза превышало показатель до лечения. Контрольное исследование величины ЭЗВД при АГ I-II ст. на фоне начальной стадии ИП показало высокую вазопротективную активность логимакса. Также отмечено корректирующее влияние логимакса на уровень ЦЭК и ЭТ-1 у больных АГ II ст., обусловленной ПБ ст. ИП. Определено достоверное снижение содержания ЦЭК до 6,8 \pm 0,7 кл/мкл, то есть в 2 раза меньше по сравнению к исходному уровню. Концентрация ЭТ-1 в сыворотке крови больных АГ I-II в сочетании с I ст. ИП после лечения логимаксом не отличалась от контрольных значений. При АГ II ст. на фоне ПА и ПБ ст. ИП после терапии логимаксом достигнуто значимое уменьшение содержания ЭТ-1. Полученные данные свидетельствуют о корректирующем влиянии терапии логимаксом на эндотелиальную дисфункцию у больных АГ на фоне ИП.

Изучение динамики содержания провоспалительных цитокинов выявило следующие результаты: прием логимакса приводил к нормализации исследуемых показателей в группе больных АГ I-II ст. на фоне I ст. ИП и вызывал достоверное снижение концентрации исследуемых цитокинов в группе больных АГ II ст. на фоне ПА-ПБ ст. ИП. Наименьшая динамика изучаемых показателей отмечена у больных АГ с длительностью

ИП более 7 лет. Уровень ИЛ-1 β в этой группе больных снизился до 132,2 \pm 2,4 пг/мл, ИЛ-6 – до 62,2 \pm 3,4 пг/мл и ФНО- α – до 138,2 \pm 1,8 пг/мл, что было в 2,7 раза, 2,9 раза и 3,3 раза ниже исходных величин.

Таким образом, проведенные исследования показали, что терапия логимаксом у больных АГ, ассоциированной с ИП, наряду с гипотензивным действием обладает противовоспалительной и вазопротективной активностью, оказывает корригирующее влияние на основные механизмы прогрессирования АГ, обусловленной ИП. Включение логимакса в терапию АГ, ассоциированной с ИП позволит оптимизировать терапию заболевания, улучшить прогноз и качество жизни больных ИП.

Литература

1. *Клиническая онкогематология* / Под ред. М.А.Волковой.– М.: Медицина.– 2004.– С. 272–289.
2. *Руководство по гематологии* / Под ред. А.И.Воробьева.– М.: Ньюдиамед.– 2003.– С. 21–27.
3. *Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Виллевальде С.В., Емельянов И.В.* Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Кардиология*.– 2004.– № 4.– С. 20–23.
4. *Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э.* Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии // *Кардиология*.– 2005.– № 2.– С. 59–62.
5. *Shimokawa H.* Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 1999.– Vol. 31.– P. 23–37.
6. *Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*.– 2000.– № 6.– С. 56–59.
7. *Балковая Л.Б.* Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности // *Медицина сегодня и завтра*.– 1999.– № 1.– С. 31–39.
8. *Anderson J.J., Overhiser R.W., Haber H.* Comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31 (2, suppl. A) – 327A.
9. *Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е.* Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // *Журнал Акад. мед. наук Украины*.– 2000.– Т. 2(6).– С. 264–278.
10. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М.* Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор) // *Тер. архив*.– 2004.– № 6.– С. 51–58.
11. *Celemajer D.S., Sorensen K.E., Bull C.* Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1994.– Vol. 24.– P. 1468–1474.
12. *Cines D.D., Poilak E.S., Buck C.A. et al.* Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // *Blood*.– 1998.– Vol. 91(10).– P. 3527–3561.
13. *Jaddei S., Salvetti A.* Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications // *J. Hypertens.*– 2002.–; Vol. 20.– P. 1671–1674.
14. *Becker B.F., Heindl B., Kapatt C., Zahier S.* Endothelial function and hemostasis // *J. Kardiol.*– 2000.– Vol. 89(3).– P. 160–167.
15. *Shimokawa H.* Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 1999.– Vol. 31.– P. 23–37.
16. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // *Цитокины и воспаление*.– 2003.– Т.3(2).– С. 20–33.

THE INFLUENCE OF LOGIMAX ON THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND TO THE PROINFLAMMATORY CYTOKINEMIA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED BY POLYCYTEMIA VERA

M.A. STEPCHENKO

Summary

In the article the results of cytokine status and endothelial function investigations in patients with arterial hypertension associated with Polycythemia Vera are presented. The proinflammatory cytokinemia was demonstrated as one of the main mechanisms of endothelial function development. The logimax correcting influence on cytokine status and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension due to Polycythemia Vera was proved.

Key words: arterial hypertension, Polycythemia Vera, proinflammatory cytokines, endothelial dysfunction, logimax.



Степченко Марина Александровна – доцент кафедры внутренних болезней №1. В 1982 году окончила Курский медицинский институт, по распределению работала в сельской амбулатории Ракитянского района Белгородской области. В 1990 году закончила клиническую ординатуру, в 1993 году аспирантуру в КГМУ, в этом же году защитила кандидатскую диссертацию «R-белки и гомореактанты у больных хроническими диффузными заболеваниями печени». Имеет 112 научных работ.