

В дальнейшем предстоит уточнить и доработать предлагаемый алгоритм и дополнить разработанную ГИС актуальной информацией: данными о расположении сибирезвенных скотомогильников на территории Ростовской

области, представленными специалистами областной ветеринарной службы, и данными о типах почв Ростовской области, представленными специалистами Министерства сельского хозяйства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика сибирской язвы» СП 3.1.7.2629 -10. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 23 с.
2. Водяницкая, С.Ю. Освоение современных компьютерных технологий / С.Ю. Водяницкая, А.С. Водопьянов, Ю.Г. Киреев и др. // Перспективы сотрудничества государств – членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: Матер. международной научно-практ. конф. – М., 2015. - С.137 - 140.
3. Куличенко, А.Н. Сибирская язва в Республике Дагестан / А.Н. Куличенко, Н.П. Буравцева, С.Н. Антюганов и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2013. - № 2. - С. 22-25.
4. Антюганов, С.Н. Совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой с использованием ГИС-технологий на административных территориях Северо-Кавказского федерального округа: автореф. дисс ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Антюганов Степан Николаевич; [Место защиты: Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт - ФКУЗ, www.snipchi.ru]. - Ставрополь, 2014. – 23 с.
5. Жолдошов, С.Т. Характеристика социально-экономической значимости и ранжирование территории южного региона Кыргызской Республики по сибирской язве / С.Т. Жолдошов, Р.М. Тойчуев, М.М. Мамытова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (7). – С. 1349 – 1353.
6. Курепина, Н.Ю. Использование ГИС с целью минимизации риска заражения населения Алтайского края природно-очаговыми болезнями // Ползуновский вестник. – 2011. - № 4. - С. 38 – 42.
7. ГИС «Сибирская язва. Ростовская область». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620562, РФ; 2015 / Водяницкая С.Ю., Водопьянов А.С., Киреев Ю.Г., Водопьянов С.О.
8. Черкасский, Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. - М.: Интерсэн, 2002. - 384 с.
9. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. - М.: Медицина, 1989. – 416 с.

ПОСТУПИЛА: 05.07.2016

УДК 616.12-009.72: 612.017.1

Е.К. Гордеева, А.Х. Каде

## ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

*Кубанский государственный медицинский университет,  
кафедра общей и клинической патофизиологии,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

**Цель:** оценить динамику уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в процессе стандартного лечения и при использовании ТЭС-терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

**Материалы и методы:** в работе исследовали уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у 60 больных со стенокардией напряжения II-III ФК на фоне стандартного лечения и при проведении ТЭС-терапии.

**Результаты:** в группе пациентов со стенокардией напряжения II-III функционального класса на 8-е сутки стандартной терапии не отмечено достоверных изменений содержания основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. При добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровень основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) к 8-м суткам достоверно снизился.

**Заключение:** ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение. Поэтому целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

*Ключевые слова:* стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины.

E. K. Gordeeva, A. N. Kade

## DYNAMICS OF THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE TREATMENT OF STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLASSES

*Kuban State Medical University,  
Department of General and clinical pathophysiology,  
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

**Purpose:** to assess the dynamics of the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the process of the standard treatment and the use of TES-therapy in patients with stable angina II-III functional class.

**Materials and Methods:** the study investigated the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in 60 patients with angina pectoris II-III FC on the background of standard treatment and when carrying out TES-therapy.

**Results:** in the group of patients with angina pectoris II-III functional class on the 8 days of standard therapy were observed significant changes in the content of major anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. When added to standard treatment with TES-therapy level of the main anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) for 8 days significantly decreased.

**Summary:** the results suggest that TES-therapy allows to reduce the degree of activity of systemic inflammatory response in significantly more strokes than the standard treatment. It is therefore advisable for the inclusion of TES-therapy in the standard treatment of patients stable angina II-III functional class.

*Keywords:* angina, TES-therapy, cytokines.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются значимой медико-социальной проблемой и вносят существенный вклад в показатели здоровья общества. В общей структуре смертности населения РФ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [1].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 28% случаев из всех ССЗ является причиной обращаемости в медицинские учреждения. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в России 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них в виде стабильной стенокардии. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность стенокардии среди населения увеличивается с возрастом. Ежегодно общая смертность у больных стенокардией составляет 1,2–2,4% [2].

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ИБС, ключевую позицию занимает воспаление. Воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровнях – происходит системная воспалительная реакция (СВР). Системный воспалительная реакция чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической

бляшки, ее дестабилизации и разрыва [3]. Признаки локального и системного неспецифических воспалительных процессов наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов.

У больных ИБС воспаление не ограничивается зоной сосудистой стенки. Воспалительная реакция имеет системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления. Выраженность воспалительного ответа оценивается по уровню биомаркеров, которыми являются интерлейкины (ИЛ).

В зависимости от влияния на развитие воспалительного процесса цитокины условно подразделяются на: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- $\beta$ ) [4].

Цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, активация ремоделирования сердечной мышцы и запуск апоптоза кардиомиоцитов. Все это приводит к падению сердечного выброса и стимуляции экстрамиокардиальной продукции цитокинов [5].

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

В основе стратегии лечения стенокардии лежит улучшение прогноза и качества жизни больного за счет

уменьшение частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда. Возможно выделение двух основных направлений 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. Даже современная, качественно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет достичь приемлемого качества жизни пациента. Кроме того, длительное применение лекарственных препаратов сопровождается развитием ряда побочных эффектов. Хирургические методы не всегда технически выполнимы, обладают целым рядом осложнений, имеют высокую частоту рецидивов болезни: у 32-40% пациентов после КАГ в течение 6 месяцев и у 20-25% больных после КШ в течение 8-10 лет возобновляются приступы стенокардии, что обусловлено прогрессированием коронаросклероза. В связи с этим, разработка новых подходов к терапии стабильной стенокардии является актуальной задачей.

При ИБС имеет место стрессовое повреждение органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. Избирательная активация защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга имеет место при ТЭС-терапии. Этот метод оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению. В настоящее время известны ее противовоспалительный, антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того, установлено влияние на синтез гипофизарных 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 – оценить динамику уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в процессе стандартного лечения и при использовании ТЭС-терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

### Материалы и методы

Исследован уровень интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-10 у 60 пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «ККБ №2» Минздрава Краснодарского края города Краснодара.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 50-70 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет;
- Наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, верифицированной по характерному болевому синдрому, данным тредмил-теста (согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ 2004г, классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний) – депрессия сегмента ST > 1мм, продолжительностью > 0,08сек, КАГ – коронарный атеросклероз;
- Наличие правильного ритма;
- Наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст старше 70 лет;
- Наличие противопоказаний для ТЭС-терапии (эпилепсия, наличие кардиостимулятора, повреждение кожи в местах наложения электродов);
- Наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, после АКШ;
- Наличие у пациентов активных воспалительных процессов, онкологических и иммунопатологических заболеваний;
- Отсутствие информированного согласия больного на исследования.

Выделены группы пациентов: I группа – (n=30) пациенты со стенокардией, получавшие стандартное лечение согласно протоколу и II группа – (n=30) пациенты, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Биохимические исследования проводились в 1-е сутки и на 8-е 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 содержащей 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, отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора для иммуноферментного определения интерлейкинов в сыворотке крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск).

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<0,05 и \*\*p<0,01.

### Результаты и их обсуждение

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов при поступлении в стационар составляло 5,66±1,25 пг/мл (при норме 2,2±0,28 пг/мл), что достоверно (p<0,05) выше нормы в 2,6 раза. На 8-е сутки стандартной терапии оно достоверно не изменилось и составило 5,13±1,40 пг/мл. Во II группе на 1-е сутки содержание ИЛ-4 составило 5,10±1,04 пг/мл, что было достоверно (p<0,01) выше (в 2,3 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его уровень достоверно (p<0,01) снизился (в 2,5 раза) по отношению к 1-м суткам и составил 2,07±0,50 пг/мл, т. е. снизился до контрольного значения.

У пациентов I группы уровень ИЛ-10 в сыворотке крови составил 5,02±1,25 пг/мл (при норме 1,5±0,28 пг/мл). Это было достоверно (p<0,01) выше нормы в 3,3 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание достоверно не изменилось и составило 4,10±1,10 пг/мл. Во II группе пациентов, где проводилась ТЭС-терапия, уровень ИЛ-10 в день госпитализации составил 4,26±0,91 пг/мл, что было достоверно (p<0,01) выше (в 2,8 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки на-

блюдения 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.

Выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6) и тяжестью ИБС. ФК стенокардии нарастает по мере повышения уровня провоспалительных цитокинов. При этом содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается [6]. Определенное соотношение между уровнем про- и противовоспалительными цитокинов определяет степень активности атеросклеротической бляшки и прогрессирование ИБС. При повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляется активность воспаления в атероматозной бляшке, и стабилизируется течение стенокардии II ФК.

При развитии дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов из-за гиперпродукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 усиливается ишемия миокарда и существенно ускоряется течение стенокардии до формирования IV ФК. ИЛ-10 один из наиболее чувствительных маркеров активности воспаления при ССЗ. Он снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и предупреждает развитие чрезмерного им-

мунного ответа [7]. Уровень ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. При стабильной стенокардии IV ФК низкий уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 и высокий - провоспалительных цитокинов [6, 8]. Это свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [9].

### Заключение

При стандартном лечении пациентов I группы со стенокардией напряжения II-III функционального класса достоверных изменений уровней основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) не получено.

Во II группе пациентов при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровни основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) были достоверно ( $p \leq 0,01$ ) ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, т. е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Таким образом, целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных со стенокардией напряжения II-III функционального класса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Э.В. Персонализированный подход к лечению Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):4-7.
2. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. № 1. С. 11-14.
3. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / Под редакцией академика Е. И. Чазова. - М.: Практика, 2014.
4. Ковальчук Л.В. и соавт., Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии, - ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 640с.
5. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения / Медицинский вестник Юга России. - 2016. - № 1. - С.15-21.
6. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, А.Н. Закирова / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - №2. - С.16-19.
7. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers et al / Circ Res. - 2009. - Vol.104. - P.9-18.
8. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / Clinical Science. — 2005. — Vol. 108. — P. 205—213.
9. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / Медицинский вестник Юга России. - 2015. - № 3. - С.86-91.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016