

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИТРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

Аникин В.В. *, Михайленко А.А., Майоров Р.В.

Тверская государственная медицинская академия, Тверь

Резюме

Поиск путей повышения эффективности нитратов в комплексной терапии стенокардии, устранения их побочных явлений и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции послужил основанием для данной работы. В основе исследования лежит предположение о связи развивающейся при стенокардии эндотелиальной дисфункции с нарушением метаболизма одного из основных медиаторов иммунной системы — оксида азота.

Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение нитратов, действующим веществом которых и является оксид азота. С этой целью было обследовано 580 больных стенокардией. Изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также проявления толерантности и выраженность побочных эффектов нитратов. У 64% больных стенокардией выявлены клинические проявления иммунной недостаточности. При лабораторном обследовании этих пациентов нарушение функции моноцитарно-макрофагального звена было определено как ведущее. При оценке вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования выявлялась более выраженная эндотелиальная дисфункция в группе пациентов с нарушением действия нитратов. Далее 33 больных получили иммунокорригирующую терапию полиоксидонием. После лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. В контрольной группе (33 пациента) такого восстановления эффективности не было.

Ключевые слова: стенокардия, эндотелиальная дисфункция, нитраты, иммунокоррекция, полиоксидоний.

Современная антиангинальная терапия ИБС предполагает применение целого ряда препаратов, при этом ведущее значение имеет нитроглицерин и его производные. Однако недостатки нитратов — развитие толерантности к ним при регулярном приеме и сравнительно частое появление побочных эффектов (в первую очередь головной боли, головокружения гипотонии) — часто затрудняет их использование [1, 2]. Между тем, эти препараты часто являются средствами первой помощи и ограничение их применения чревато развитием опасных и порой фатальных осложнений. Поиск путей повышения эффективности нитратов путем устранения возможных побочных эффектов и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции и послужили основанием для данной работы.

В последние годы широко обсуждается, что развитие стенокардии способствует дисфункция эндотелия пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Последняя является следствием нарушения синтеза и метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO) [3]. Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение в клинической практике препаратов группы нитратов, действующим веществом которых и является NO. Это же соединение играет роль одного из значимых медиаторов в иммунной системе, который выполняет как непосредственную цитотоксическую роль, так и обеспечивает межклеточную кооперацию иммунцитов [7]. Учитывая взаимосвязанные механизмы функционирования иммунной и сердечно-сосудистой системы на примере метаболизма оксида азота, можно предположить, что одним из факторов, провоцирующих

и (или) усугубляющих эндотелиальную дисфункцию, которая может проявляться нарушением вазорегулирующей способности нитратов (развитие толерантности, возникновение побочных реакций), может явиться нарушение кооперации иммунцитов. При этом оптимальная иммунокоррекция будет способствовать устранению нарушенного дисбаланса и, как следствие, восстановлению функции донаторов NO и повышению эффективности антиангинальной терапии.

Материал и методы

Обследовано 580 больных стенокардией различных функциональных классов (код заболевания J20.1 по МКБ-10). Отбор пациентов из групп госпитализированных больных и из обратившихся на прием в поликлинику позволил избежать систематической ошибки Берксона (Berksonian bias) в дизайне исследования. В ходе первого этапа изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность лечения нитратами. За основу принималась формализованная карта обследования, созданная в институте клинической иммунологии СО РАМН. Кроме этого проводилась экспертная оценка первичных медицинских документов: “Медицинская карта амбулаторного больного” (ф.025/у) и “Медицинская карта стационарного больного” (ф.003/у).

На основе клинического состояния иммунной системы все больные были разделены на 3 группы:

1. Группа без клинических проявлений иммунной недостаточности — больные стенокардией без клинических проявлений патологии иммунной системы. За клинические проявления “нарушений” в иммунной

системе принимались следующие состояния, или их сочетания: а) часто рецидивирующие и/или устойчивые к стандартной терапии инфекционные заболевания; б) наличие аллергической патологии; в) наличие аутоиммунной патологии; г) наличие гиперплазии лимфоидной ткани. В данную группу вошли 110 человек (19% обследованных). Средний возраст – 61 ± 7.1 год.

2. Группа риска, состоящая из больных стенокардией без клинических проявлений иммунной недостаточности, но с факторами риска ее развития в анамнезе. Средний возраст группы – 63 ± 8.1 год. Численность группы – 99 человек (17%).

3. Группа иммунопатологии (ГИП) – группа больных стенокардией с клиническими признаками нарушений в иммунной системе. Данная группа состояла из 371 пациента (64% обследованных). Средний возраст – 61 ± 6.9 год.

Все три выделенных группы пациентов не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, распространенности инфаркта миокарда, тяжести течения заболевания и были сопоставимы.

Наличие стенокардии у всех лиц основной группы было подтверждено результатами велоэргометрии и суточного холтеровского мониторирования.

У 52 пациентов стенокардией было проведено лабораторное обследование параметров иммунного статуса соответственно первому этапу иммунологического обследования. Исследования параметров иммунного статуса включали: клинический анализ крови с подсчетом относительного количества содержания лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, базофилов, моноцитов в 1мл крови донора; определение в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа иммуноглобулинов А, М, G, а также определение CD3, CD4, CD8, CD16 антигенов. Проводилась оценка состояния бактерицидной функции нейтрофилов периферической крови *in vitro* в тесте с нитросиним тетразолием с постановкой спонтанного НСТ-теста, стимулированного НСТ-теста (стимуляция нейтрофилов проводилась зимозаном). Данный перечень параметров иммунного статуса выбран исходя из их доступности для определения в практическом здравоохранении и возможности использования для определения показаний к иммунокоррекции у больных стенокардией.

У 45 пациентов со стенокардией было проведено исследование вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии (метод Celermajer D.S., 1992). Из них 15 пациентов не отмечали нарушений в действии нитратов (контрольная группа) и не имели клинических проявлений иммунной недостаточности, 30 пациентов отмечали нарушение действия нитратов (основная группа). Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, функциональному классу ишемиче-

ской болезни сердца, длительности заболевания, получаемой антиангинальной терапии.

33 больным из группы иммунопатологии был проведен курс лечебно-профилактической иммунокоррекции отечественным препаратом полиоксидонием, после которого проводился анализ с последующей статистической обработкой следующих признаков: функциональный класс стенокардии, частота побочных реакций, возникающих после приема нитроглицерина, время, необходимое на купирование приступа стенокардии при условии прекращения физической нагрузки. Группа сравнения состояла из 33 пациентов и получила лишь стандартную антиангинальную терапию.

Для статистической обработки результатов использовали пакеты программ Office XP (Excel), STATGRAPHICS Plus Version 5.1. Достоверность полученных данных оценивалась путем подсчета критерия χ^2 с использованием поправки Ейтса. Для оценки связи между полученными качественными признаками рассчитывался коэффициент корреляции А.А. Чупрова. При оценке достоверности признаков, имеющих цифровое выражение, использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Побочные реакции на производные нитратов отмечались в 35% случаев (в 96 % эти реакции приходились на группу иммунопатологии, в 4% – на группу риска; в группе, не отмечавшей клинических проявлений иммунной недостаточности, таких реакций зафиксировано не было (уровень значимости по критерию $\chi^2 = 0,001$, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$).

Скорость купирования нитроглицерином типичного приступа стенокардии у большинства обследованных составила 1-2 минуты, но у 33% ангинозный приступ, в силу развившейся толерантности, купировался через 3 минуты. Следует отметить, что у этих же больных отмечалось снижение эффективности пролонгированных нитратов, например, моночинкве, кардикета (97% этих больных относилось к ГИП, 3% – к группе риска. В группе без клинических проявлений иммунной недостаточности такого снижения эффективности не было (уровень значимости по критерию $\chi^2 = 0,001$, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$).

Лабораторное обследование иммунного статуса было проведено у 52 пациентов стенокардией (табл. 1). При этом больные были разделены на 2 группы в соответствии с наличием проявлений нарушенного гемодинамического действия нитратов.

У 20 пациентов не отмечалось признаков толерантности и возникновения побочных эффектов после приема нитратов – I группа, 32 пациента отмечали данные нарушения – II группа.

У пациентов II группы отмечалось статистически достоверное повышение содержания моноцитов и снижение концентрации CD3, CD4, CD8 лейкоцитов

Таблица 1
Параметры иммунного статуса пациентов с отсутствием (I группа) и наличием (II группа) признаков нарушения гемодинамического эффекта нитратов (развитие толерантности, побочные эффекты)

Параметры иммунного статуса	Группа I n=20	Группа II n=32
Лейкоциты, абс.	5,7±0,7	6,04±0,3
П/я нейтрофилы, %	1,6±0,3	2,1±0,2
С/я нейтрофилы, %	57±2,4	47,4±2,4
Эозинофилы, %	4,7±0,9	4,1±0,7
Моноциты, %	5,7±0,47	10,1±1,02**
Лимфоциты, %	32,5±1,4	35±2
Базофилы	0,8±0,13	1±0,01
НСТ-спонтанный, %	12,7±1,07	41±4,3**
НСТ-стим., %	51,3±2,5	36,12±1,8**
Ig A, г/л	0,84±0,12	1,68±0,2
Ig M, г/л	1,02±0,12	0,95±0,09
Ig G, г/л	9,86±1,16	11,8±0,95
CD3, %	74±1,05	65,8±1,8*
CD4, %	45,8±1,24	39,1±1,08*
CD8, %	39,7±2	31,8±1,19*
CD16, %	25,6±1,8	30,6±1,8

Примечание: *p<0,01; **p<0,001;

по сравнению с пациентами контрольной группы. Также во II группе при сравнении с I отмечалось повышение НСТ-теста спонтанного, снижение НСТ-теста стимулированного. При этом показатели НСТ-теста у пациентов II группы выходили за границы нормы.

В ходе исследования вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии были получены следующие результаты. В контрольной группе пациентов исходный диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гипертермией в среднем составил 5.16 ± 0.096 мм и достоверно отличался от показателя в основной группе пациентов — 4.62 ± 0.069 мм ($p < 0.05$). Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии составила $7 \pm 0.79\%$ и $4.8 \pm 0.65\%$ в контрольной и основной группах соответственно ($p < 0.05$), что меньше физиологической нормы. Более того, 13% пациентов основной группы отмечали парадоксальную вазоконстрикторную реакцию в ходе проведения пробы с реактивной гипертермией. В контрольной группе подобные реакции не отмечались. Показатели систолической скорости не имели статистически значимых различий между выделенными группами ($p > 0.05$). Так, исходная пиковая систолическая скорость в плечевой артерии составила 64.2 ± 1.3 см/сек и 63.3 ± 0.7 см/сек, пиковая систолическая скорость кровотока сразу после декомпрессии манжеты — 125.9 ± 4.55 см/сек и 122.8 ± 3.9 см/сек в контрольной и основной группах соответственно.

Таким образом, определяемые в ходе ультразвукового исследования объемные показатели отличались

от нормальных значений у пациентов обеих групп. Это еще раз подчеркивает ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развитии стенокардии. При этом характер изменений показателей у лиц основной группы свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия у больных с клиническими проявлениями нарушенной функции нитратов. Учитывая тот факт, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия наблюдалось только у пациентов группы иммунопатологии и группы риска, можно сделать вывод о прямой корреляции между иммунокомпроментацией и эндотелиальной дисфункцией.

В ходе третьего этапа работы были отобраны 66 больных стенокардией с выраженными нарушениями вазорегулирующей способности нитратов (побочные реакции и развитие толерантности) и клиническими проявлениями иммунной недостаточности. Из них 33 больных получили иммунокорригирующую терапию иммуномодулятором полиоксидоний (по 0,012 г) 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней на фоне проводимой стандартной антиангинальной терапии.

После проведенного лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. У 20 больных произошло полное восстановление (исчезновение побочных эффектов, устранение явлений толерантности). У 9 больных, хотя и отмечалась положительная динамика, но полной оптимизации функции нитратов не достигнуто. У 4-х больных положительной динамики не отмечалось.

Оставшиеся 33 человека составили группу сравнения, получавших лишь стандартную антиангинальную терапию. В данной группе восстановления нарушенных эффектов нитратов не было у 29 пациентов, и у 4-х пациентов отмечалось снижение интенсивности побочных реакций (снижение силы головных болей) (уровень значимости по критерию Фишера 0,001).

Таким образом, в ходе работы показана высокая распространенность иммунной недостаточности и факторов риска ее возникновения среди больных стенокардией. Доказано наличие прямой статистически достоверной корреляции между выраженностью нарушений функционирования иммунной системы и развитием толерантности к нитратам, возникновением побочных реакций к препаратам данной группы.

В ходе проведения инструментального обследования было подтверждено наличие зависимости между нарушенными эффектами нитратов (развитие побочных реакций, появление толерантности) и выраженностью дисфункции эндотелия.

Клинические проявления иммунной недостаточности и иммунной патологии подтверждены лабораторно, при этом поражение моноцитарно-макрофагального звена определено как ведущее.

Здесь следует отметить, что именно моноцитарно-фагоцитарное звено иммунной системы может участвовать в регуляции сосудистого тонуса посредством син-

теза эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Известно, что моноциты находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосудов (пристеночный пул моноцитов, локализующийся на внутренней стенке сосуда, по своему объему в 3,5 раза превышает объем моноцитов, циркулирующих в крови) [4]. При этом моноциты вырабатывают NO, в концентрациях значительно больших, чем продуцируют это же вещество сами эндотелиальные клетки [8]. Выделяемый NO, в силу своих физико-химических свойств, может свободно диффундировать из мест образования к другим клеткам, в том числе и иного типа [5]. Эндотелий сосудов при этом активно взаимодействует с иммунными клетками и выполняет целый ряд иммунных функций – в частности, осуществляет представление антигенов иммунокомпетентным клеткам и секрецию интерлейкина-1.

Полученные данные подтверждают выдвинутую нами гипотезу об участии иммунной системы и, в первую очередь, ее моноцитарно-фагоцитарного звена в патогенезе развития эндотелиальной дисфункции и нарушении действия донаторов оксида азота.

Выявленная при исследовании иммунного статуса зависимость позволяет определить направление лечебно-профилактической иммунокоррекции у данной группы пациентов, которая должна быть направлена, в первую очередь, на восстановление функции моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы.

Полученные в ходе клинико-лабораторного обследования данные и выводы были подтверждены после

Литература

1. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия. Достижения, проблемы, перспективы. Винница, 2002. – 509 с.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. ВНОК. – 2004. – 28 с.
3. Ковалев И.А. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным атеросклерозом // Бюлл. СО РАМН. – 2002. – №1. – с. 45-51.
4. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов

проведения лечебной иммунокоррекции иммуномодулятором полиоксидонием, в большинстве случаев восстановившей или улучшившей нарушенные вазорегулирующие способности нитратов. Полиоксидоний обладает доказанной способностью восстанавливать функцию моноцитарно-фагоцитарного звена иммунной системы [6], которая представляется ведущей в восстановлении нарушенных функций оксида азота.

Таким образом, восстанавливая функцию одного из звеньев, регулирующего метаболизм NO, полиоксидоний клинически нормализует действие донаторов NO (препаратов группы нитроглицерина), что и наблюдалось в ходе нашего исследования.

Выводы

1. Выявлена высокая встречаемость клинических проявлений нарушений функционирования иммунной системы (64% обследованных), а также факторов риска их развития у больных стенокардией.

2. Выявлена прямая, статистически достоверная корреляция между снижением эффективности и распространенностью побочных эффектов нитроглицерина, его производных и выраженностью нарушений функционирования иммунной системы.

3. Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью иммунокорректирующей терапии.

Abstract

The justification of this study is the need for new methods (potentially, immuno-correcting therapy) of increasing nitrate effectiveness in complex angina treatment, reducing nitrate adverse effect incidence, and minimizing nitrate contraindications. It was suggested that angina-related endothelial dysfunction is related to impaired metabolism of NO, as one of the principal immune mediators. Nitrate therapy, acting via NO release, is aimed at endothelial function improvement. The study included 580 patients, in whom immune and cardiovascular status was assessed, together with nitrate tolerability and adverse effects. In 64% of the angina patients, clinical manifestations of immune insufficiency were observed, with monocyte-macrophage dysfunction as the major symptom. According to the results of ultrasound assessment of vaso-regulating endothelial function, more advanced endothelial dysfunction was registered in patients with reduced nitrate effectiveness. Immuno-correcting therapy was administered to 33 patients. After the treatment course, improved nitrate effectiveness was observed in all 33 individuals, in contrast to the control group (n=33).

Key words: Angina, endothelial dysfunction, nitrates, immuno-correction.

Поступила 05/04 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: romanmaitv01@rambler.ru
Тел.: 8(4822) 42-06-38

[Аникин В.В. (*контактное лицо) – профессор, д.м.н. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Михайленко А.А. – профессор, д.м.н. заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией, Майоров Р.В. – к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией].