

ИММУННЫЕ И ОКСИДАНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ИХ КОРРЕКЦИЯ МЕКСИКОРОМ

© Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В.П.

Кафедра внутренних болезней № 2
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: wvas@mail.ru

На базе МУЗ "Городская больница скорой медицинской помощи" г. Курска у больных острым инфарктом миокарда установлены нарушения клеточного звена иммунитета, цитокинового статуса, системы комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов и перекисного окисления липидов. Установлены иммунокоррирующие и антиоксидантные эффекты применения мексикора в дозе 400 мг/сут у данной категории больных. Установлено, что мексикор оказывает выраженное корригирующее влияние на клеточный, цитокиновый про- и противовоспалительный статус, активность системы комплемента, нормализующее влияние на функционально-метаболический статус нейтрофилов. Обоснована перспективность использования мексикора не только как антиоксиданта и антигипоксанта, но и как иммунокорректора.

Ключевые слова: мексикор, острый инфаркт миокарда, иммунореабилитация.

IMMUNE DISTURBANCES AND LIPID PEROXIDATION AT PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND THEIR CORRECTION BY MEXICOR

Gavrilyuk E.V., Konoplya A.I., Mikhin V.P.

Department of Internal Diseases N 2 of the Kursk State Medical University, Kursk

On the basis of the Municipal hospital of the first help of Kursk at patients with acute myocardial infarction establishes disturbances of a cellular response of immunity, cytokine status, system of complement, activity of neutrophils and lipid peroxidation. Are established effects of Mexicor at these patients. It is established, that Mexicor effectively corrects disturbances of cellular status, activity of system of a complement, activity of neutrophils. Perspectivity of use Mexicor in quality corrector is proved.

Key words: Mexicor, acute myocardial infarction, immunorehabilitation.

Известно, что основным патофизиологическим механизмом ишемической болезни сердца является нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде вследствие атеросклеротического процесса в коронарных артериях [14]. Дефицит энергии и различные электрофизиологические, сосудистые, гемодинамические эффекты приводят к еще большей нейрогуморальной активации, активации цитокинов, развитию иммунного воспаления, нарушению фибринолиза и еще большему повреждению миоцитов и межклеточного вещества. Итогом этих сложных изменений является ремоделирование левого желудочка с дальнейшим прогрессированием систолической и диастолической дисфункции [4].

Нарушения иммунного статуса в условиях острого коронарного синдрома и роль их в

патогенезе развития сердечной недостаточности диктует необходимость использования в фармакотерапии данной категории пациентов иммуностропных препаратов. К таким препаратам в первую очередь относятся иммуномодуляторы прямого действия, назначение которых у больных инфарктом миокарда еще больше увеличит и так высокую фармакологическую нагрузку. В настоящее время важным и перспективным развитием кардиологии является установление иммуностропных свойств у препаратов, уже используемых в комплексной фармакотерапии пациентов с острым коронарным синдромом [14].

В настоящее время в кардиологии наряду с традиционными антиангинальными, антиагрегантными и антикоагулянтными средствами у пациентов со стенокардией и острым коронарным синдромом с достаточной эф-

фективностью стали использовать миокардиальные цитопротекторы [4].

Препараты этого класса обеспечивают уменьшение потребности ишемизированного миокарда в кислороде за счет оптимизации энергообмена при определенном остаточном уровне кровоснабжения (в том числе в перинфарктной зоне) – путем уменьшения окисления жирных кислот в митохондриях и стимуляции гликолиза, требующего на 13% меньше молекул кислорода. Это позволяет сохранить жизнеспособность и функциональную активность миокарда в зоне ишемии [4].

Особый интерес представляет новый отечественный кардиоцитопротектор – "Мексикор" (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). В основе его фармакодинамики, наряду с его антиоксидантной активностью, лежит способность стимулировать ФАД-зависимый фрагмент цикла Кребса, активировать цитохромную цепь и менее кислородозатратные пути окисления глюкозы, что ведет к уменьшению потребления кардиомиоцитами кислорода для синтеза молекулы АТФ. Мексикор не препятствует окислению жирных кислот на фоне полного использования глюкозы в энергетической цепи. Это выгодно отличает мексикор от других цитопротекторов, в частности, триметазидина и милдроната [12].

В то же время применение мексикора в качестве иммунокорректора в клинике остается практически неизученным, имеются лишь убедительные экспериментальные исследования, посвященные данной проблеме [11]. В связи с этим целью исследования явилось изучение иммуномодулирующей эффективности использования мексикора в коррекции нарушений иммунного статуса у больных, перенесших первичный острый инфаркт миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под постоянным наблюдением на базе МУЗ "Городская больница скорой медицинской помощи" г. Курска находилось 39 больных с диагнозом: первичный острый инфаркт миокарда (ОИМ) левого желудочка I–III класса клинической тяжести. Диагноз ОИМ верифицировался на основании характерной клинической картины, лабораторных и ЭКГ

данных.

Критериями включения больных в исследование: возраст 40–60 лет; лица, перенесшие первичный ОИМ; получающие стандартную однотипную традиционную терапию, включающую нитраты (нитроглицерин, нитросорбид), β -адреноблокаторы (атенолол), ингибиторы АПФ (эналаприл), антиагреганты (аспирин) и антикоагулянты (гепарин); информированное согласие больного на участие в исследовании. Из исследования исключались больные с рецидивирующим пролонгированным течением ОИМ; острой аневризмой левого желудочка; тромбоэмболией различных органов; врожденными и приобретенными пороками сердца; нарушением ритма сердечной деятельности и проводимости высоких градаций (атриовентрикулярной блокадой II–III степени, фибрилляцией предсердий); сопутствующими хроническими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации; сахарным диабетом; ожирением III степени; индивидуальной непереносимостью препаратов; отказавшиеся от участия в данном исследовании. При этом 17 больных дополнительно получали мексикор ("ЭкоФарм-Инвест", Россия) (400 мг/сут). Группа контроля состояла из 18 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении и на 21-е сутки нахождения в стационаре. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [10].

В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО "Сорбент", г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (NK-клетки), CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD95 (индукторный фактор апоптоза), HLA-DR (поздний маркер активации), CD22 (В-лимфоциты) [9].

Содержание C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a} , C_1 -ингибитора компонентов комплемента (C_1 -инг.), фактора Н определяли в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ "Медицинская иммуноло-

гия"

(г. Москва). Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (Ra-1) проводилась с помощью тест-систем (ООО "Цитокин", г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуоферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [2, 9, 13].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [1, 3]. Кроме этого, определяли активность каталазы [6].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы: критерии Вилкоксона-Манна и Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана и непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент поступления у больных ОИМ установлено повышение абсолютного количества Т-клеток, Т-хелперов, НК-клеток и CD95-лимфоцитов, но снижение представительности CD8-лимфоцитов (табл. 1).

В первые сутки поступления в стационар у больных ОИМ регистрировалось повышение концентрации изучаемых провоспалительных цитокинов, особенно ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИНФ γ , ИЛ-6, ИЛ-8, за исключением Г-КСФ, концентрация которого остается на уровне здоровых доноров (рис. 1).

В исследуемых группах больных наблюдается повышение концентрации в плазме крови противовоспалительных цитокинов: Ra-1, ИЛ-4 и ИЛ-10 и активация системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути, что проявляется повышением концентрации всех изучаемых компонентов системы комплемента: C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}, C₁-ингибитора компонентов комплемента, фактора Н (рис. 1). При этом уже с первых суток выявлена активация функцио-

Таблица 1

Имунофенотипированные лимфоциты у больных инфарктом миокарда на фоне проводимого лечения (M \pm m)

Показатели	Единицы измерений	1	2	3	6
		Здоровые	Больные ОИМ		
			До лечения	ТЛ	ТЛ + мексикор
CD3	%	58,4 \pm 3,7	50,2 \pm 4,1	51,4 \pm 3,3	47,0 \pm 4,1
	10 ⁹ /л	1,13 \pm 0,02	1,54 \pm 0,03 ^{*1}	1,57 \pm 0,14 ^{*1}	1,51 \pm 0,1 ^{*1}
CD4	%	42,1 \pm 4,2	44,2 \pm 2,8	40,2 \pm 3,3	37,1 \pm 3,3
	10 ⁹ /л	0,81 \pm 0,03	1,35 \pm 0,09 ^{*1}	1,23 \pm 0,11 ^{*1}	1,19 \pm 0,08 ^{*1}
CD8	%	23,1 \pm 1,3	10,1 \pm 0,9 ^{*1}	13,2 \pm 0,82 ^{*1,2}	14,9 \pm 0,8 ^{*1,2}
	10 ⁹ /л	0,45 \pm 0,02	0,31 \pm 0,03 ^{*1}	0,4 \pm 0,02 ^{*1,2}	0,48 \pm 0,04 ^{*2,3}
CD22	%	14,8 \pm 2,3	10,2 \pm 2,4	12,6 \pm 2,1	10,8 \pm 3,1
	10 ⁹ /л	0,29 \pm 0,03	0,31 \pm 0,02	0,39 \pm 0,03 ^{*1,2}	0,35 \pm 0,03
CD16	%	11,6 \pm 1,2	16,1 \pm 1,3 ^{*1}	15,1 \pm 0,8 ^{*1}	10,1 \pm 1,3 ^{*2,3}
CD25	%	9,6 \pm 1,1	10,2 \pm 1,2	11,1 \pm 1,3	10,0 \pm 1,2
CD95	%	8,8 \pm 0,09	4,2 \pm 0,09 ^{*1}	4,1 \pm 0,03 ^{*1}	8,3 \pm 0,7 ^{*2,3}
HLA-DR	%	25,6 \pm 2,1	27,4 \pm 2,0	26,3 \pm 1,8	26,6 \pm 2,7

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

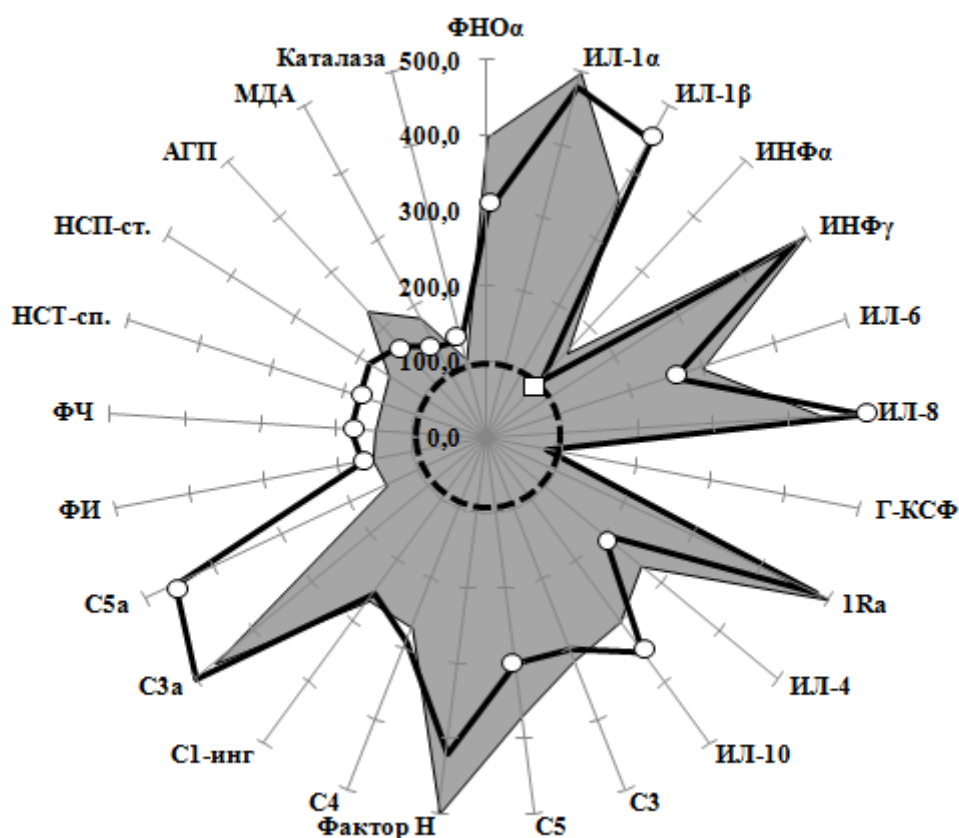


Рис. 1. Состояние нарушенных параметров иммунного и оксидантного статусов у больных ОИМ до и после традиционной фармакотерапии.

Примечания: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых доноров (1 группа); 2 – заштрихованное поле – значения показателей у больных ОИМ до лечения (различия по всем показателям по отношению к группе здоровых доноров, за исключением активности каталазы, достоверны) (2 группа); 3 – сплошная линия – значения показателей у больных ОИМ после традиционной фармакотерапии (3 группа); 4 – ○ – $p < 0,05$ по отношению ко 2 группе; 5 – □ – $p > 0,05$ по отношению к 1 группе.

нально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови (рис. 1). Кроме этого, уже в первые сутки имеет место повышение в плазме крови концентрации продуктов ПОЛ (АГП и МДА) при неизменной активности каталазы (рис. 1).

Традиционное комплексное лечение к 21-м суткам частично нормализовало количество CD8-лимфоцитов, нормализовало в плазме крови концентрацию ИНФ α , снизило, но не до уровня нормы, концентрации ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-4, С₅, МДА и АГП и повысило концентрации ИЛ-10, ИЛ-8, С_{5а}, значения ФИ, ФЧ и НСТ-сп. и активность каталазы (табл. 1, рис. 1).

Использование мексикора в комплексном лечении больных ОИМ позволило к 21-у дню

нахождения в стационаре нормализовать дополнительно количество НК-клеток, CD95-лимфоцитов, концентрации в плазме крови ФНО α , ИЛ-6, С₅ и С₁-ингибитора компонентов системы комплемента, все изучаемые показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, концентрации продуктов ПОЛ, повысить активность каталазы и концентрации противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10 (табл. 1, рис. 2).

На основе полученных результатов можно заключить, что применение мексикора, в комплексной фармакотерапии больных ОИМ, по сравнению с традиционным лечением, оказывает выраженное корригирующее влияние на клеточное звено иммунитета, цитоки-

новый про- и противовоспалительный статус, активность системы комплемента, нормали-

зующее влияние на функционально-метаболический статус нейтрофилов.

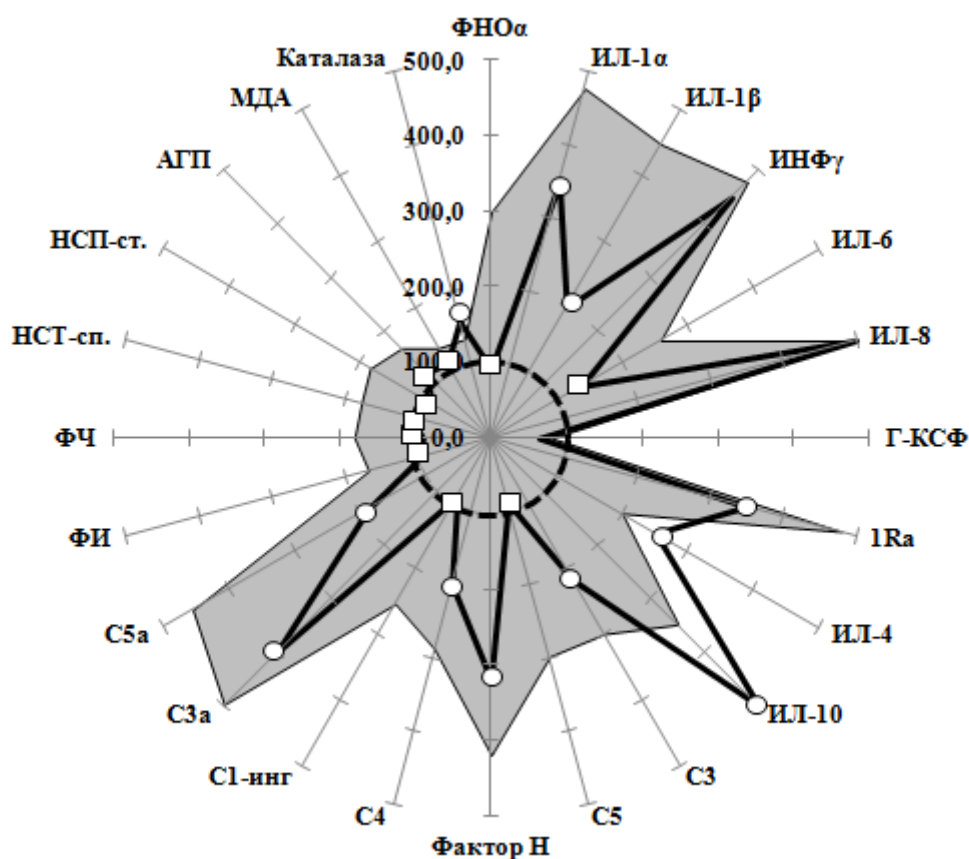


Рис. 2. Динамика нарушенных параметров иммунного и оксидантного статусов у больных ОИМ после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием мексикора.

Примечания: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых доноров (1 группа); 2 – заштрихованное поле – значения показателей у больных ОИМ после традиционной фармакотерапии (2 группа); 3 – сплошная линия – значения показателей у больных ОИМ после традиционной фармакотерапии, дополненной использованием мексикора (3 группа); 4 – \circ – $p < 0,05$ по отношению ко 2 группе; 5 – \square – $p > 0,05$ по отношению к 1 группе.

При расчете для каждого из лабораторных показателей во всех группах больных степени иммунных расстройств (СИР) и построении рейтингового алгоритма иммунных расстройств [5] нами были получены следующие результаты.

Если до лечения у больных ОИМ показателей со 2–3 СИР было 22 (16 показателей с 3 СИР и 6 показателей с 2 СИР), то после комплексного традиционного лечения количество показателей со 2–3 СИР уменьшилось до 16 (12 показателей с 3 СИР и 4 показателя со 2 СИР). Применение мексикора снижает количество показателей с 2–3 СИР до 9 (1 показатель со 2 СИР и 8 показателей с 3 СИР).

Определенный интерес представляло определение распределения изменений у пациентов с ОИМ по сгруппированным показателям.

Соответствующие данные обобщены в табл. 2. Как следует из таблицы, в период поступления у испытуемых лиц отмечалось достоверное изменение 84,8% из всех изученных нами показателей иммунного статуса и состояния ПОЛ (табл. 2). Распределение по конкретным звеньям иммунной защиты оказалось следующим: клеточное звено – 15,2%, ФМА нейтрофилов – 12,1%, цитокиновое звено – 30,3%, система комплемента – 21,2% и состояние ПОЛ – 6,1% (табл. 2).

После проводимой традиционной фармакотерапии процент таких показателей снизился лишь до 78,8%, а использование дополнительно мексикора снижает процент отличных от нормы показателей до 60,6% (табл. 2).

При этом важным является то, что традиционная схема изменяет лишь 27,3% показате-

телей от исходного уровня, тогда как применение мексикора изменяет 69,7% показате-

лей, что свидетельствует о выраженном иммунокорректирующем влиянии мексикора
Таблица 2

Сгруппированные показатели иммунного статуса и состояния ПОЛ у больных ОИМ на фоне проводимого лечения (%)

Показатели	% показателей, отличных от нормы			% измененных показателей	
	До лечения	После ТЛ	После ТЛ + мексикор	После ТЛ	После ТЛ + мексикор
Клеточное звено	15,2	15,2	9,1	9,1	15,2
ФМА нейтрофилов	12,1	9,1	–	3,0	12,1
Цитокиновое звено	30,3	30,3	30,3	9,1	18,2
Система комплемента	21,2	18,2	15,2	0,0	15,2
ПОЛ	6,1	6,1	6,1	6,1	9,1
ВСЕГО:	84,8	78,8	60,6	27,3	69,7

Примечание: ТЛ – традиционное лечение.

Таблица 3

Интегративные связи между составляющими иммунного статуса у больных ОИМ до и после лечения

Группа крови	Корреляционные связи		
	внутрисистемные	межсистемные	Σ
Здоровые доноры	13	9	22
ОИМ до лечения	3	5	8
ОИМ + традиционная фармакотерапия	5	7	12
ОИМ + традиционная фармакотерапия + мексикор	15	14	29

на нарушенные параметры иммунного статуса, особенно это касается влияния его на ФМА нейтрофилов, цитокиновое звено и систему комплемента (табл. 2).

Определенным доказательством интегративных процессов между слагаемыми лабораторного статуса является наличие достоверных корреляционных связей между ними [5].

С помощью корреляционного анализа осуществляли определение наличия достоверных связей у больных ОИМ между иммунологическими параметрами внутриклеточного звена иммунного статуса, ФМА нейтрофилов, концентрацией про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы

комплемента в крови (внутрисистемная интеграция) и между собой (межсистемная интеграция) (табл. 3).

У здоровых лиц установлено 22 достоверных коррелятивных связи, 13 из которых внутрисистемные, а 9 – межсистемные (табл. 3). У больных ОИМ до лечения таких связей 8 (5 – межсистемные и 3 – внутрисистемные) (табл. 3).

Проводимая традиционная фармакотерапия практически не влияет на "напряженность" иммунного статуса, так как количество интегративных связей остается сниженным: 5 внутри- и 7 межсистемных корреляций (табл. 3).

Фармакотерапия с использованием мексикора приводит к увеличению числа как внутри-, так и межсистемных интеграций, при этом их количество несколько больше, чем в группе здоровых доноров: их количество возрастает до 15 и 14 соответственно, что свидетельствует о невыраженной "напряженности" иммунологического статуса (табл. 3).

Усиление процессов свободнорадикального окисления липидов в клеточных мембранах приводит к уплотнению либо деформации липидного бислоя, увеличению его вязкости, уменьшению площади белок-липидных контактов, нарушению функциональной активности белков, в том числе ферментов, изменению мембранной проницаемости и поверхностного заряда, нарушению функционального состояния мембрано-рецепторного комплекса. Свободнорадикальное окисление липидных и белковых молекул играет роль триггерного механизма, обеспечивающего доступность липидно-белковых компонентов мембраны эритроцита соответственно для фосфолипаз и протеаз. Нарушение энергетического обмена стимулирует свободнорадикальные процессы в клетке, а активация свободнорадикального окисления приводит к повреждению мембраны и усугубляет дефицит энергии. Уменьшение содержания макроэргов в клетках органов и тканей, в том числе и иммунокомпетентных, сопровождается накоплением в клетках ионов Ca^{2+} , активацией фосфолипаз, гидролизом части фосфолипидов, увеличением проницаемости мембраны, все это приводит к усугублению "окислительного стресса", являющегося первопричиной развития иммунных сдвигов, выявленных в ходе исследований [11].

Вероятно, нормализующее влияние мексикора на уровне клеточного метаболизма обусловлено снижением выраженности "окислительного стресса", что нивелирует дефицит кислорода и снижает потребность клеток в макроэргах, тем самым снижая выраженность сдвигов в иммунном статусе.

Таким образом, использование мексикора оказывает положительное влияние на нарушенные параметры иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных ОИМ, что необходимо учитывать при ком-

плексной реабилитации больных данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

17. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596–599.
18. *Виксман М.Е., Маянский А.Н.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинового тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
19. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–36.
20. *Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. и др.* Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса // *Врачебное дело.* – 2004. – № 2. – С. 12–16.
21. *Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д.* Методы оценки эффективности иммунокоррекции // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1997. – № 1. – С. 52.
22. *Кушманова О.Д., Ивченко Е.М.* Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. – М.: Медицина. – 1983. – С. 98–99.
23. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
24. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г.* Клиническая иммунология для врачей. – М., 1997. – 120 с.
25. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // *Лаб. дело.* – 1991. – № 2. – С. 19–20.
26. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
27. *Прокопенко Л.Г., Лазарев А.И., Бровкина И.Л. и др.* Эритроцитзависимые эффекты лекарственных и физиотерапевтических средств. – Курск: КГМУ, 2008. – 336 с.
28. *Савельева В.В., Михин В.П., Григорьева Т.В.* Эффективность кардиопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Мед. академ. журн. (прилож.).* – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 95–97.
29. *Щербаков В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // *Лаб. дело.* – 1989. – № 1. – С. 30–33.
30. *Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др.* Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда //