

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ
АВГУСТ
2001

4

ТОМ
LXXXII

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА,
СОВЕТА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБЩЕСТВ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.127—005.4—056.3—08

МЕТОД КОРРЕКЦИИ АУТОИММУНИТЕТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Ю.Шанин, Н.Ю.Шанина, С.И.Богословская, Д.В.Елютин, Т.П.Царенко

*Кафедра общей и клинической фармакологии (зав. — проф. С.И. Богословская)
Саратовского государственного медицинского университета*

Знания об иммунных и аутоиммунных процессах организма постоянно совершенствуются. Установлены обязательные компоненты любого иммунного ответа, проявляющегося аутоиммунными реакциями, сочетающимися физиологическую коррекцию сдвигов гомеостаза путем утилизации генетически истощивших свой потенциал клеток (апоптоз) и патологическую функцию с формированием широкого спектра симптомов и синдромов [7]. Этот базис заложен в аутоиммунную теорию патогенеза атеросклероза, когда образование аутоантител (ААТ) к иммунным комплексам сосудистого эндотелия превалирует над их утилизацией, и когда реакции образования ААТ сами являются катализаторами процессов, направленных на отторжение и повреждение интимы сосудов, не вовлеченных в этот процесс [6]. Наравне с антикардиальными антителами они усугубляют течение заболевания [1, 3, 11]. Если в этом контексте рассматривать образование ААТ к тканям, лишенным адекватного ответа, то станет понятным, что состояние аутоиммунитета при ишемической болезни сердца (ИБС) по-прежнему нуждается в детализации и уточнении.

Мониторинг этих повреждений на практике вплоть до настоящего време-

ни был затруднен из-за отсутствия диагностических тест-систем, способных точно устанавливать границы нормы и патологии аутоиммунных “всплесков”.

Путем криогенного и гамма-квантового воздействий на ткани органов [12, 13], позволивших лишить биологическую ткань индивидуальной специфичности, структурно сохранив лишь уникальную матрицу органного маркера, была создана целая серия специфических органных маркеров человека, выявляющих *in vitro* сывороточные циркулирующие ААТ. Определение типа и количества этих маркеров позволяет создать интегральную лабораторную модель аутоиммунного статуса, динамически отслеживать нарушения в любом звене и оценивать состояние адаптации или дезадаптации конкретного органа, соответственно степень реактивности организма (гомеостаз) и эффективность проводимой терапии. В норме титры сывороточных ААТ в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) невелики (1:4 — 1:8) или они не выявляются. Когда уровень ААТ превышает утилизационные способности организма, комплекс лечебных мероприятий обязательно должен быть дополнен эфферентными методами лечения в целях удаления “избыточных” аутореактивных ААТ, по-

вреждающих здоровую ткань. Это возникает, когда в РНГА титр ААТ превышает их абсолютные значения в сыворотках больных (1:64 — 1:128 и выше).

Целью настоящей работы была оценка влияния нового энтеросорбента энтеросгеля (ЭГ) — полиметилсилоксана с кремнийорганической матрицей — на иммунные и аутоиммунные процессы в динамике ИБС, а также выяснение возможности снижения эндогенной интоксикации (ЭИ) с помощью данного препарата.

Обследованы 58 больных в возрасте $52,0 \pm 6,3$ года с верифицированным диффузным атеросклерозом, осложненным ИБС, стабильной стенокардией II—III функционального класса (ФК). Длительность заболевания до одного года была у 5 больных, от одного года до 5 лет — у 22, от 5 до 10 — у 31. У 20 (34,5%) пациентов в анамнезе были инфаркты миокарда (ИМ); у 38 (65,5%) больных ИБС проявлялась стенокардией напряжения II—III ФК. У 23 пациентов ИБС сочеталась с артериальной гипертензией, у 20 — с атеросклерозом мозговых сосудов и аорты, у 3 — с сахарным диабетом. 1-я группа больных ИБС (20 чел.) получала традиционную базисную терапию (антиангинальные препараты в адекватных дозах — β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические средства — статины, никотиновую кислоту, во время приступов боли — нитраты), 2-я группа — дополнительно ЭГ в лекарственной форме в виде гидрогеля метилкремниевой кислоты с максимумом сорбционного спектра на среднемoleкулярные токсические метаболиты (мочевина, билирубин, холестерин, желчные кислоты и микроорганизмы). Вещества с молекулярной массой менее 70 Да (ионы металлов, минеральные соли) и более 1000 Да (общие белки, витамины, иммуноглобулины) сорбции практически не подвергаются. ЭГ способствует колонизации кишечника молочнокислыми бактериями с большей молекулярной массой и низкими адгезивными свойствами [14]. Расчет суточной дозы (0,5—1,5 г на килограмм массы тела больного) проводился в зависимости от тяжести состояния. Длительность приема натошак или в перерывах между едой составляла 4—6 недель. ЭГ в 400—1000 раз активнее активированного угля и сочетается с любыми лекарственными средствами, не имеет противопоказаний к применению.

Проведена оценка основных показателей гомеостаза больных ИБС по об-

щеклиническим биохимическим показателям, а также по состоянию аутоиммунного статуса с использованием противоорганных эритроцитарных антигенных диагностикумов (к печени, почкам, легким, сердцу и др.), в частности “СТЕР”-системы, позволяющей выявлять гомологичные ААТ в сыворотке крови микро-методом РНГА в микро-титраторе типа “Таккачи” не позднее чем через два дня после ее получения. Оценивали иммунный статус, для этого лимфоциты выделяли из периферической гепаринизированной (100 ЕД/мл) крови методом седиментации клеток на градиенте фиколверографина (плотность — 1,077 г/мл). Уровень иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом селективной преципитации в тест-системе при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) на спектрометре СФ-46 при 450 нм, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) — по Кальф-Калифу (1941), а также молекулы средней молекулярной массы (МСМ) [5].

Диагностику атеросклеротического поражения коронарных артерий у части больных проводили под контролем ангиографии или сцинтиграфии с радиоактивным хлоридом ^{201}Tl . У больных ИБС учитывали содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП или α -хс) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке автоматизированным методом на аутоанализаторе “Техникон” (США) с последующим расчетом по формуле Фридвальда холестерина липопротеидов низкой плотности ХСЛПНП (ммоль/л) и индекса атерогенности (ИА) [4].

Исследование биохимического и иммунного гомеостаза при ИБС подтвердило наличие у обследованных больных исходного состояния интоксикации со снижением показателей гемоглобина, эритроцитов, общего белка и альбумина и повышением продуктов метаболизма в крови. Это сопровождалось сдвигом в липидном спектре крови (табл. 1) в сторону гиперхолестеринемии (ИА — 4,53), нарастанием иммунодепрессии с изменением в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета и увеличением в 1,5—2 раза метаболических показателей эндотоксикоза (ЛИИ, ЦИК и МСМ), что отмечено и другими авторами [6].

Однако в ходе проведенного на первом этапе обследования больных было

Таблица 1

Исходные биохимические и иммунологические показатели у больных ИБС и в контроле

Показатели	Контроль (n=18)	Больные ИБС (n=58)
Общий белок, г/л	72,3±1,5	68,1±1,5
Альбумин, г/л	38,5±1,26	34,4±1,1*
Билирубин, мкмоль/л	7,5±0,84	8,6±0,63*
Мочевина, мкмоль/л	5,7±0,25	6,8±0,2*
Креатинин, ммоль/л	64,7±3,2	76,2±2,9*
ХС, ммоль/л	3,89±0,9	5,92±0,13*
ХСЛПНП, ммоль/л	2,2±0,01	5,48±0,15*
ХСЛПВП, ммоль/л	1,32±0,02	1,07±0,01*
Индекс атерогенности	1,95	4,53*
ТГ, ммоль/л	1,6±0,12	2,2±0,10*
Лейкоциты, абс. г/л	4,9±0,5	5,8±0,58
Лимфоциты, %	25,1±1,5	18,1±1,4*
Лимфоциты, г/л	1,82±0,2	2,3±0,25*
Ig, г/л		
А	1,9±0,27	1,89±0,5
G	14,5±0,5	11,2±0,48*
М	1,18±0,03	1,4±0,02*
ЦИК, усл. ед.	32,4±3,2	44,4±7,6*
ЛИИ, усл. ед.	0,98±0,4	2,8±0,45*
МСМ, усл. ед.	0,294±0,012	0,481±0,08*

* Различия достоверны по сравнению с контролем (P < 0,05).

невозможно выявить глубину поражения конкретного органа и прогнозировать течение заболевания. Этой задаче в полной мере отвечало исследование аутоиммунитета. Тест аутоантителообразования показал заинтересованность тканей сердца, органов детоксикации (печень, легкие, почки, кишечник) с высокими уровнями сывороточных ААТ (табл. 2), когда абсолютные титры ААТ в РНГА у отдельных больных составляли 1:128—1:256. Можно было обосновать наличие антикардиальных антител у больных ИБС, при атеросклеротических и рубцовых изменениях сосудов и миокарда, вызывающих изменения антигенных констант ткани сердца, что было подтверждено данными ЭКГ, ангио- и скинтиграфии и соответствовало ряду данных [8, 9]. В то же время исходя из ранее полученных результатов биохимического анализа крови (уровень ХС, билирубина) трудно было уточнить состояние печени, тогда как тест аутоантителообразования прямо указывал на значительное ее нарушение у больных ИБС. Такие же результаты наблюдались при исследованиях [8], показавших глубокие изменения в клетках печени при ИБС и атеросклерозе. Коррекция нарушенной функции печени при этих со-

Таблица 2

Исходный аутоиммунный статус (по уровню обратных средних титров аутоантител $x \pm t$) у больных ИБС и в контроле

Спектр исследованных аутоантител	Контроль (n=18)	Больные ИБС (n=58)
Печень	2,7±0,22	68,9±7,7*
Почки	2,8±0,3	69,2±8,7*
Сердце	2,9±0,25	69,9±2,9*
Легкие	3,1±0,3	59,1±8,5*
Селезенка	2,8±0,25	39,9±4,2*
Желудок	3,2±0,45	38,7±5,8*
Кишечник	3,7±0,46	36,2±5,6*
Тимус	2,9±0,38	38,8±5,1*
Щитовидная железа	3,8±0,42	39,5±3,8*
Мозг	2,9±0,33	64,2±5,7*

* Различия достоверны по сравнению с контролем (P < 0,05).

стояниях является эффективным методом лечения [10]. Следовательно, для клинициста важное значение имеет информация о состоянии печени при ИБС, которая достоверно выявляется с помощью теста аутоантителообразования.

У обследованных были обнаружены также высокие титры ААТ к ткани легких (59,1±8,5). При рентгенологическом обследовании у части больных были выявлены застойные явления в легких, однако этим трудно было объяснить высокую гиперсенсibilизацию легких при ИБС. В то же время при стенокардии и ИБС в легких ухудшаются вентиляция и газообмен; нарастание давления в легочных капиллярах и последующее развитие интерстициального отека ведут к гипоксии тканей и их патологическим изменениям [2, 8]. Кроме того, нельзя исключить у больных наличия аутоиммунного синдрома Дресслера, который в стертой форме встречается в 15—25% случаев в позднем постинфарктном периоде и характеризуется сочетанием перикардита и плеврита с образованием аутоантител к легким, миокарду и перикарду [8].

Были установлены значимые титры ААТ к тканям желудка (38,7±5,8) и кишечника (36,2±5,6), что, возможно, сопряжено с нарушением питания их стенок и изменением структуры (образованием эрозий или истончением слизистой оболочки) из-за приема большого количества антикоагулянтов (ацетилсалициловая кислота), входящих в комплекс базисной терапии при ИБС. Высокие титры ААТ к ткани мозга у больных ИБС обусловлены, по-видимому,

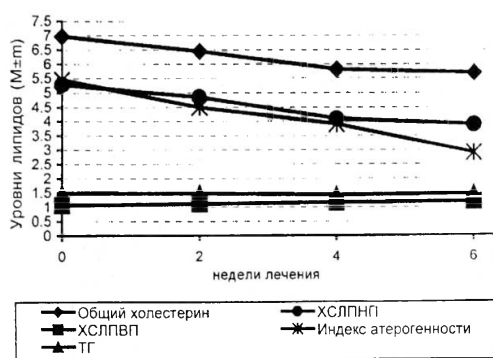


Рис. 1. Динамика уровня липидов при лечении ЭГ для всей группы в целом по сравнению с исходным уровнем.

имеющим место эндотоксикозом, а также сочетанным атеросклеротическим поражением сосудов мозга, гипоксией и нарушением трофики с изменением гомеостатических детерминант и образованием гомологичных ААТ [15]. В картину развивающейся у пациентов иммунодепрессии вписывались и высокие титры ААТ к органам иммуногенеза — селезенке и тимусу, что свидетельствует об их токсическом повреждении, отражающемся в показателях иммунного и метаболического гомеостаза (табл. 2). Результаты исследования аутоиммунитета у больных с ИБС адекватно коррелировали ($r=0,73-0,81$) с клиническими, биохимическими и иммунологическими маркерами эндотоксикоза, нарастая по мере утяжеления процесса, что требовало эффективных методов детоксикации.

Использование ЭГ для коррекции гомеостаза и выравнивания липидного обмена у больных с атеросклерозом и ИБС было более успешным, чем в группе базисного лечения (рис. 1). При этом у больных с выраженной гиперхолестеринемией эффективность лечения ЭГ была наиболее значительной и стабильной (ИА снизился с 5,4 до 2,9) по сравнению с группой больных легкой гиперхолестеринемией и с больными, получавшими базисное лечение. Это сопровождалось и положительной динамикой уровня ХСЛПВП, которая была большей в группах с исходно низким уровнем ($< 1,0$ ммоль/л), чем в группах с нормальным их значением ($> 1,0$ ммоль/л).

Позитивное действие ЭГ было отражено также в тестах аутоантителообразования и метаболического обмена (ЛИИ, ЦИК, МСМ), показатели которых были достоверно ниже аналогичных

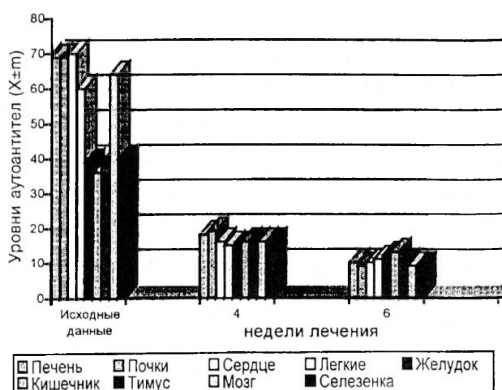


Рис. 2. Динамика ААТ в сыворотке больных ИБС под действием ЭГ.

данных в группе больных, получавших базисное лечение (рис. 2).

Таким образом, применение ЭГ позволило нам впервые получить высокий терапевтический гиполипидемический и аутоиммунокорректирующий эффекты у больных ИБС: снижение частоты приступов стенокардии покоя и напряжения, благодаря чему была уменьшена суточная доза нитроглицерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнфельд И.Е. // Врач. дело. — 1974. — № 7. — С. 400—402.
2. Гасилин В.С., Сидоренко Б.Н. Стенокардия. — М., 1986.
3. Голод И.С. // Лаб. дело. — 1981. — № 12. — С. 738—739.
4. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. — Л., 1989.
5. Малахова М.Я. // Эффер. терапия. — 1995. — № 2. — С. 61—64.
6. Ремизова О.В. // Эффер. терапия. — 1998. — № 3. — С. 3—8.
7. Семенов Б.Ф. // Журн. микробиол. — 1995. — № 3. — С. 42—47.
8. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. — М., 1991.
9. Чазов Е.И. Болезни сердца и сосудов. — М., 1992.
10. Чазов Е.И. // Тер. арх. — 1985. — № 11. — С. 29—39.
11. Шанина Н.Ю. Клиническая эффективность и влияние на аутоиммунные процессы энтеросгеля при эндотоксикозах различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2000.
12. Шанин Ю.Н. // Электр. техника. — 1970. — № 2. — С. 138—140.
13. Шанина Л.Н. Аутоиммунные реакции при чумном и холерном вакцинальном и аутоиммунном процессах и методы их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Саратов, 1985.
14. Шевченко Ю.М., Гриценко Е.Н., Знаменский В.А. // Фарм. журн. — 1994. — № 5-6. — С. 16—20.
15. Яковлев В.М., Потапов А.И., Козина О.И. Ишемическая болезнь сердца с сочетанной коронарно-церебральной недостаточностью. — Томск, 1984.

Поступила 20.06.00.

METHOD OF AUTOIMMUNITY CORRECTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE

V. Yu. Shanin, N. Yu. Shanina, S. I. Bogoslovskaya,
D. V. Elyutin, T. P. Tsarenko

S u m m a r y

The influence of a new enterosorbent-enterosgel on the immune and autoimmune process in the

dynamics of ischemic heart disease and the possibilities of endogenic intoxication decrease using the given drug are estimated. The use of enterosgel made it possible to get the high therapeutic hypolipidemic and autoimmunocorrecting effect in patients with ischemic heart disease, expressed in the improvement of the state — the decrease of the frequency of stenocardia making it case of peace and effort making it possible to decrease daily nitroglycerine dose.

УДК 616.127—005.8—85.838

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САНАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Р. Ф. Кемалов

Кафедра гигиены, медицины труда и медицинской экологии (зав. — чл.-корр. РАМН, проф. Н.Х. Амиров) Казанского государственного медицинского университета

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности в трудоспособном возрасте [1, 2]. Среди них особое медико-социальное значение в современных условиях придается лечению и реабилитации различных социальных групп населения с инфарктом миокарда [3, 4].

Заболеваемость населения г. Казани инфарктом миокарда с 1990 к 1999 г. повысилась от 82,0 до 104,7 на 100 тыс. населения и не имеет тенденции к снижению. Заболеваемость мужчин в среднем превышает аналогичный показатель женщин в 4 раза, а в возрастной группе до 39 лет — в 20 раз, в более старших — в 7 раз. Заболеваемость и смертность городского населения по сравнению с сельским выше в 1, 7 раза.

Нами при реабилитации больных, перенесших ИМ, были использованы 3 комплекса реабилитационных мероприятий. Первый комплекс — личностно-ориентированный — включал оценку функционального состояния организма при поступлении в санаторий, базовую медикаментозную терапию, климатотерапию, сбалансированное лечебное питание, современные методы психотерапии (недирективный гипноз, элементы психоанализа, нейролингвистическое программирование, гештальт-терапия), лечебную физкультуру, лечебный массаж, нормобарическую гипокситерапию, лазерную терапию, углекислые ванны.

Второй комплекс состоял из оценки

функционального состояния организма, базовой медикаментозной терапии, сбалансированного лечебного питания, психотерапии, лечебной физкультуры, лечебного массажа и лазерной терапии.

Третий комплекс является стандартным, используется во всех санаториях России и СНГ и состоит из первых семи компонентов первого комплекса в сочетании с четырехкамерными минеральными ваннами.

Наиболее эффективен в реабилитации лиц, перенесших инфаркт миокарда, на санаторном этапе разработанный и использованный нами первый комплекс. При его применении достоверно раньше улучшаются атерогенные показатели крови, физическая активность, психологическое и общее клиническое состояние, а также отдаленные результаты. Нами изучены временная нетрудоспособность и отдаленные результаты реабилитации лиц, перенесших инфаркт миокарда, при использовании различных комплексов санаторной реабилитации (табл. 1, 2).

Было проведено изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) 636 лиц, перенесших инфаркт миокарда, в том числе 406 получивших санаторно-курортное лечение в "Ливадии" и 203 человек, не сумевших этим воспользоваться. В качестве основного критерия мы применяли наиболее информативный показатель — число дней временной нетрудоспособности на 100 работающих. Анализ пока-