

Повышение эффективности препаратов группы нитроглицерина с помощью иммунокоррекции

*А.А. Михайленко, *Р.В. Майоров, **Б.В. Пинегин

*Тверская государственная медицинская академия

**ГНЦ РФ Институт иммунологии Росздрава

Immunocorrection as a way of increasing of nitrate's efficiency

*A.A. Michailenko, *P.V. Maiorov, **B.V. Pinegin

*Tver State Medical Academy, Tver, Russia

**Institute of Immunology, Moscow

Аннотация

В основе исследования лежит предположение о связи эндотелиальной дисфункции, как первопричины стенокардии, 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. В ходе работы было обследовано 580 больных стенокардией. Изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность и выраженность побочных эффектов нитратов. У 371 пациента выявлены клинические проявления иммунной недостаточности. При лабораторном обследовании нарушения функции моноцитарно-макрофагального звена было определено как ведущее. Именно у этих больных наблюдались снижение эффективности и возникновение побочных эффектов после приема нитратов. Далее 30 больных получили иммунокоррекцию полиоксидонием. После лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. В контрольной группе такого восстановления эффективности не было. Выводы: 1) Выявлена высокая встречаемость клинических проявлений нарушений действия иммунной системы (64% обследованных), а также факторов риска их развития среди больных ИБС, стенокардией. 2) Выявлена прямая, корреляция между снижением эффективности и распространенностью побочных эффектов производных нитроглицерина и выраженностью нарушений действия иммунной системы. 3) Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова

Стенокардия, нитраты, иммунокоррекция, полиоксидоний

Summary

The aim of investigation is substantiation of immunocorrection as a way of increasing of nitrate's efficiency, as the basic medicines in the treatment of stenocardia, and as a way of elimination nitrate's side-effects. The base of the work is provided by assumption about relations between endothelial dysfunctions, as the main cause of a stenocardia, and imbalance of metabolism of one of the main mediator of immune system – nitrous oxide. The recovery of this dysfunction is the goal of nitrate's application, which "working substance" is nitrous oxide. For this aim, there were investigated 580 patients with various forms of stenocardia. There were studied the condition of immune and cardiovascular systems, the efficiency and expressiveness of side-effects of nitrates. 371 patients had clinical displays of immune insufficiency. The laboratory examination of immune status of this patients revealed disorders of monocyte and macrophage branches of immune system. Then 30 patients received immunocorrection with polyoxidonium. After such treatment most patients had positive changes in the action of nitrates. The patients of the control group had no changes in the action of nitrates. Conclusions: 1) There was revealed a high frequency of occurrence of clinical presentations of immune disorders (64 % surveyed), and risk factors of their development among patients with coronary heart disease. 2) It was revealed the straight line, correlation between reduction of efficiency and prevalence of side-effects of derivatives of nitroglycerine and expressiveness of disorders of immune system. 3) It was showed the possibility to increase of efficiency of derivatives of nitroglycerine and to reduce their side-effects with the help of immunocorrection.

Key words

Stenocardia, nitrates, immunocorrection, polyoxidonium

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из актуальных социально-медицинских проблем современности, сопровождающаяся высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности [1, 2]. Это подчеркивает острую необходимость в совершенствовании подходов к лечению и профилактике данной патологии.

Антиангинальная терапия в настоящее время представлена широким спектром лекарственных средств, но, не смотря на это – препараты группы нитроглицерина используются наиболее часто. Это обусловлено отсутствием угрожающих побочных эффектов (они не вызывают нарушений ритма, не влияют на внутрисердечную проводимость), высокой эффективностью, возможностью использования для купирования острых состояний, низкой стоимостью, накопившимся огромным клиническим опытом по применению нитратов [1, 2, 3].

Однако, недостатки нитратов: сравнительно частое появление побочных эффектов, в первую очередь головной боли, головокружения, резкой общей слабости (гипотонии); развитие привыкания (толерантности) к ним при регулярном приеме часто мешает их полноценному использованию и снижению терапевтической эффективности. Учитывая то, что эти препараты являются средствами первой помощи, – ограничение их применения, из-за выраженности побочных явлений, может быть опасным для жизни.

Поиск путей повышения эффективности нитратов, устранения их побочных явлений и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции и послужил основанием для данной работы.

При этом мы отталкиваемся от положения, что в основе развития стенокардии лежит дисфункция эндотелия, которая является следствием нарушения синтеза и метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота (NO) [4, 5, 6, 7]. Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение в клинической практике так называемых «донаторов оксида азота» – препаратов группы нитроглицерина (НГ), действующим веществом которых и является NO. Это же соединение (NO) играет роль одного из значимых медиаторов в иммунной системе, выполняющего как непосредственную цитотоксическую роль, так и обеспечивающего межклеточную кооперацию иммуноцитов [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Учитывая взаимосвязь иммунной и сердечно-сосудистой системы на примере метаболизма оксида азота, можно предположить, что одним из факторов, провоцирующих и (или) усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и, как следствие, нарушение действия нитратов (снижение эффективности, возникновение побочных реакций), может явиться нарушение кооперации иммуноцитов. При этом, оптимальная иммунокоррекция сможет восстановить нарушенный дисбаланс и, как следствие, восстановить нарушенные функции донаторов NO, повышая эффективность антиангинальной терапии.

Материалы и методы

Обследование проводилось на базе кардиологического отделения 4-ой городской больницы города Твери. Путем анкетирования изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность лечения препаратами нитроглицерина (НГ). Полученные при анкетировании данные проверялись путем изучения медицинской документации.

На основе состояния иммунной системы и выраженности иммунной недостаточности все больные были разделены на 3 группы:

1) Группа больных стенокардией, без клинических проявлений иммунной недостаточности (ГС).

2) Группа риска (ГР) – больные стенокардией, без клинических проявлений иммунной недостаточности, но с факторами риска её развития в анамнезе.

3) Группа иммунопатологии (ГИП) – больные стенокардией с клиническими признаками нарушений в иммунной системе, наличием хронической воспалительной патологии, частых простудных заболеваний, аллергической патологии, лимфопролиферативного синдрома, аутоиммунных заболеваний.

У 41 пациента 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, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в 1мл крови донора; определение в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа иммуноглобулинов А, М, G, а также опреде-

ление CD3, CD4, CD8, CD16 антигенов с помощью моноклональных антител. Проводилась оценка состояния бактерицидной функции нейтрофилов периферической крови *in vitro* в тесте с нитросиним тетразолием синим (НСТ-тесте) с постановкой спонтанного и стимулированного НСТ-теста с определением индекса стимуляции, исследовалась фагоцитарная активность нейтрофилов *in vitro* в соответствии с фазами реакции: через 30 минут и 120 минут по общепринятой методике с *E. Coli* с определением фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза. Данный перечень параметров иммунного статуса выбран нами исходя из их доступности для определения в практическом здравоохранении и исходя из возможности использования их для определения показаний к иммунокоррекции у больных ИБС, стенокардией.

У 30 больных из группы с иммунопатологией был применен курс лечебно-профилактической иммунокоррекции, после которого проводился анализ с последующей статистической обработкой следующих признаков: функциональный класс ИБС, частота побочных реакций возникающих после приема нитроглицерина, время необходимое на купирование приступа стенокардии при условии прекращения физической нагрузки. 30 пациентов составили контрольную группу получавшую лишь стандартную антиангинальную терапию.

Для статистической обработки полученных результатов использовались методы оценки качественных признаков в совокупности. Достоверность полученных данных оценивалась путем критерия Фишера χ^2 . Далее, для оценки связи между полученными качественными признаками рассчитывался коэффициент корреляции А.А. Чупрова.

Результаты исследования и обсуждение

Из 580 обследованных больных стенокардией в ГС было включено 110 человек (19% обследованных), в группу риска 99 больных (17% обследованных) и в группу иммунопатологии 371 больной (64% обследованных).

Побочные реакции на производные НГ отмечались в 35% случаев. Причем в 96 % эти реакции приходились на ГИП, в 4% на ГР. В ГС таких реакций не было. (уровень значимости по критерию Фишера 0,001, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$)

У 33% исследованных, типичный приступ стенокардии купировался через 3 минуты и более (в норме 1-3 мин.). 97% этих больных

относилось к ГИП, 3% к ГР. В ГС такого снижения эффективности не было (уровень значимости по критерию Фишера 0,001, коэффициент Чупрова $\approx 0,7$).

Лабораторное обследование иммунного статуса было проведено у 41 пациенты стенокардией. При этом больные были разделены на 2 группы в соответствии с наличием проявлений нарушенного действия нитратов.

10 пациентов не отмечали снижения эффективности и возникновения побочных эффектов после приема нитратов – 1 группа. Данная группа была выделена как контрольная. 31 пациент отмечали нарушение действия нитратов – 2 группа.

В ходе иммунологического обследования пациентов двух групп были получены следующие результаты (таблица 1).

У пациентов второй группы отмечалось статистически достоверное повышение содержания моноцитов и снижение концентрации CD3, CD4, CD8 лейкоцитов по сравнению с пациентами контрольной группы.

Также во второй группе при сравнении с контролем - отмечалось повышение НСТ - теста спонтанного, снижение НСТ - теста стимулированного. При этом показатели НСТ теста у пациентов 2 группы выходили за границы нормы.

В ходе второго этапа работы были отобраны 60 больных стенокардией, с выраженным нарушением действия препаратов НГ (побочные реакции и снижение эффективности) и клиническими проявлениями иммунной недостаточности. 30 больных получили иммунокорректирующую терапию иммуномодулятором полиоксидоний (по 0,012г - 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 НГ. У 19 больных произошло полное восстановление нарушенных функций НГ (исчезли побочные эффекты НГ и/или время необходимое на купирование приступа стенокардии составило менее 3 минут). У 8 больных, хотя и отмечалась положительная динамика, но полной нормализации функции НГ не достигнуто. У 3-х больных не отмечалось восстановление нарушенных функций НГ.

Оставшиеся 30 человек составили контрольную группу, получавших лишь стандартную антиангинальную терапию. В данной группе восстановления нарушенной функции

Таблица 1

Параметры иммунного статуса у пациентов с отсутствием (1 группа) или наличием (2 группа) признаков нарушения действия нитратов

Параметры иммунного статуса	Группа №1, n=10	Группа №2, n=31
Лейкоциты, абс. $\times 10^6$ /мл	5.7 \pm 0.7	6.04 \pm 0.3
П/я нейтрофилы, %	1.6 \pm 0.3	2.1 \pm 0.2
С/я нейтрофилы, %	57 \pm 2.4	47.4 \pm 2.4
Эозинофилы, %	4.7 \pm 0.9	4.1 \pm 0.7
Моноциты, %	5.7 \pm 0.47	10.1 \pm 1.02*
Лимфоциты, %	32.5 \pm 1.4	35 \pm 2
Базофилы	0.8 \pm 0.13	1 \pm 0.01
НСТ-спонтанный, %	12.7 \pm 1.07	41 \pm 4,3**
НСТ-стим., %	51.3 \pm 2.5	36,12 \pm 1,8**
Индекс стимуляции	4 \pm 0.5	0.87 \pm 2.1**
Ig A г/л	0.84 \pm 0.12	1,68 \pm 0,2
Ig M г/л	1.02 \pm 0.12	0,95 \pm 0,09
Ig G г/л	9.86 \pm 1.16	11,8 \pm 0,95
CD3 %	74 \pm 1.05	65,8 \pm 1,8***
CD4 %	45.8 \pm 1.24	39.1 \pm 1.08***
CD8 %	39.7 \pm 2	31.8 \pm 1.19***
CD16 %	25.6 \pm 1.8	30.6 \pm 1.8

Примечание: * $p < 0.005$; ** $p < 0.001$; *** $p < 0.01$

НГ не было у 28 пациентов, и у 2-х пациентов отмечалось снижение интенсивности побочных эффектов НГ (снижение силы головных болей). Уровень значимости по критерию Фишера – 0,001.

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

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 синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (NO).

Известно, что моноциты находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосу-

дов (пристеночный пул моноцитов, локализуемый на внутренней стенке сосуда, по своему объему в 3,5 раза превышает объем моноцитов, циркулирующих в крови) [14]. При этом моноциты вырабатывают NO (он же эндотелиальный релаксирующий фактор), в концентрациях значительно больших, чем продуцируют это же вещество сами эндотелиальные клетки [15, 16]. Выделяемый NO, в силу своих физико-химических свойств, может свободно диффундировать из мест образования к другим клеткам, в том числе и иного типа [5, 13, 15, 17]. Эндотелий сосудов при этом активно взаимодействует с иммунными клетками, выполняя целый ряд иммунных функций, например, осуществляя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, осуществляя секрецию интерлейкина-1 и т.д.

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

Выявленная при исследовании иммунного статуса зависимость позволяет применить лечебно-профилактическую иммунокоррек-

цию 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 проведения лечебной иммунокоррекции иммуномодулятором полиоксидонием, в большинстве случаев восстановившей или улучшившей нарушенные эффекты действия нитратов.

Полиоксидоний обладает доказанной способностью восстанавливать функцию моноцитарно-фагоцитарного звена иммунной системы [15, 18, 19], которая представляется ведущей в восстановлении нарушенных функций оксида азота.

Кроме того, препарат обладает антиоксидантной, дезинтоксикационной и мембраностабилизирующей функцией, что без сомнения усиливало эффект иммунокоррекции.

Таким образом, восстанавливая функцию одного из звеньев, регулирующего метаболизм NO (эндотелиального релаксирующего

фактора), полиоксидоний клинически нормализует действие донаторов NO (препаратов группы нитроглицерина), что и наблюдалось в ходе нашего исследования.

Выводы

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

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

3. Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью иммунокорректирующей терапии (иммуномодулятор - полиоксидоний 0.012 г. сублингвально 3 раза в день - 10 дней).

Литература

1. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия. Достижения, проблемы, перспективы. Винница: Б.и., 2002, 509 с.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. ВНОК, 2004, 28 с.
3. Лечение хронической ишемической болезни сердца. Пособие для врачей. /Под ред. В.Г. Наумова. М.: РКНПК МЗ РФ, 2004, 28 с.
4. Ковалев И.А. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным атеросклерозом. Бюллетень сибирской медицины, 2002; №1: 45-51.
5. Манухина Е.Б. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология, 2002; №11: 73-81.
6. Berges A, Van Nassauw L, Bosmans J, Timmermans JP, Vrints C. Role of nitric oxide and oxidative stress in ischaemic myocardial injury and preconditioning. Acta Cardiol., 2003; Vol.58, №4: 119-132.
7. Panza JA, Cannon RO. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. Armonk, NY: Futura Pub. Co; 1999, 320 p.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М., МИА, 2003, 604 с.
9. Иммунология. Учебное пособие. Под ред. Р.М. Хаитова, Г.А. Игнатъевой, И.Г. Сидорович. М.: Медицина, 2000, 430 с.
10. Проскуряков С.Я. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций. Иммунология, 2000; №4: 9-18.
11. Conn PM, Means AR. Principles of molecular regulation. Humana Press, 2000, 474 p.
12. Fang FC, Lebrary I. Nitric oxide and infection. New York: Kluwer Academic. Plenum Publishers, 1999, 517 p.
13. Liaudet LM, Soriano FGM, Szabo CMP. Biology of nitric oxide signaling. Critical Care Medicine, 2000; №4: 37-52.
14. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов. Клиническая лабораторная диагностика, 1997; №9: 10-16.
15. Некрасов А.В. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства. Иммунология, 2002; №6: 329-333.
16. Shorten GD. Immunomodulation and the inflammatory response. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 107 p.
17. Bell S.G. The story of nitric oxide: from rascally radical to miracle molecule. Neonatal Netw, 2004; Jul-Aug, 47-51; №4: 47-51
18. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. Иммунология, 2002; Т. 23; №6: 343-346.
19. Пинегин Б.В., Сараф А.С. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония (в помощь практическому врачу). М., 2001, 35 с.