

Э.Ш. ГАЙСИНА, М.В. ДУДАРЕВ, Н.Н. ЧУЧКОВА

Ижевская государственная медицинская академия

615.37: 616.12-009.72-053.9

Клиническая эффективность отечественного иммуномодулятора глюкозамилмурамилдипептида (Ликопид) в комплексной терапии пожилых больных стабильной стенокардией

Гайсина Эльза Шамилевнаассистент кафедры поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии ФПК и ПП
426000, г. Ижевск, ул. Пушкинская, д. 282, кв. 58, тел. (3412) 40-02-21, e-mail: alzik@mail.ru

У больных стабильной стенокардией старше 60 лет выявлены маркеры системного воспаления, признаки генерализованной дисфункции эндотелия. У 90% возрастных пациентов определяются признаки диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной систолической функции. Показана возможность повышения эффективности стандартной антиишемической и антигипертензивной терапии с помощью иммунокоррекции глюкозамилмурамилдипептидом (Ликопид). Ликопид, воздействуя на клетки макрофагального ряда, уменьшает выраженность воспаления, тем самым улучшает показатели липидного профиля, а также функцию эндотелия.

Ключевые слова: пожилой возраст, стенокардия, воспаление, эндотелиальная дисфункция, иммуномодуляция.

E.S. GYSINA, M.V. DUDAREV, N.N. CHUCHKOVA

Izhevsk State Medical Academy

Clinical efficacy of domestic immunomodulator glucosamilmuramyldipeptide (Likopid) in the treatment of elderly patients with stable angina

In patients with stable angina over 60 years identified markers of systemic inflammation, symptoms of generalized endothelial dysfunction. In 90% of age-related patients signs of LV diastolic dysfunction with normal systolic function determined. The possibility to increase the effectiveness of standard ischemic and antihypertensive therapy with immunocorrection by glucosamilmuramyldipeptide (Likopid) was showed. Likopid, acting on macrophage cell number, reduces the severity of inflammation and thereby improves the lipid profile and endothelial function.

Keywords: elderly, angina, inflammation, endothelial dysfunction, immune modulation.

Атеросклероз (АС) и его осложнения (ИБС, мозговой инсульт) являются ведущими причинами смертности населения в развитых странах, причем с возрастом частота сердечно-сосудистых (СС) осложнений увеличивается [1]. Знание особенностей клиники и терапии кардиоваскулярных заболеваний у пожилых имеет большое значение как в плане снижения смертности, так и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

Современная медицина рассматривает патогенез АС и его осложнений с позиции иммунного воспаления в стенке артерий и АС-бляшке в ответ на повреждающие агенты (инфекционные агенты, антитела, окисленные липопротеиды) [2]. Воспаление

приводит к снижению выработки вазодилатирующих факторов (оксида азота — NO), увеличивается экспрессия эндотелием адгезивных молекул, что способствует проникновению в субэндотелиальное пространство моноцитов, лимфоцитов [2]. Функциональная активность иммунных клеток оказывает влияние не только на выраженность воспаления, но и на синтез и метаболизм NO эндотелиальными клетками и макрофагами [3].

У лиц пожилого возраста имеются изменения иммунного статуса вследствие инволюции тимуса, снижения Т-клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности, увеличивается активность провоспалительных цитокинов [4]. Воспаление в АС-бляшке при неадекватном иммунном ответе при-



нимает хроническое течение [2]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение возможностей направленной иммунокорректирующей терапии в плане оптимизации традиционных направлений лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пожилых.

Целью настоящего исследования являлась клинико-иммунологическая характеристика стабильной стенокардии напряжения (СН) у лиц пожилого возраста и оценка эффективности включения иммуномодулятора глюказаминилмурамилдипептида (ГМДП, Липопид) в комплексную терапию заболевания.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное сравнительное исследование включены 187 (46 мужчин, 141 женщина) пациентов в возрасте 60-80 лет (средний возраст — $67,56 \pm 0,69$ лет) с диагнозом ИБС: СН II-III функциональных классов (ФК) (Классификация Канадской ассоциации кардиологов, 1976), поступивших на стационарное лечение в терапевтическое отделение г. Ижевска. Из исследования исключались лица с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV ФК (NYHA), онкологическими заболеваниями. Исследование включало в себя 2 этапа. На I этапе выявляли особенности течения СН у лиц пожилого возраста; группу сравнения составили 20 больных СН в возрасте 45-59 лет (средний возраст $53,95 \pm 0,51$ лет), удовлетворяющие вышеперечисленным критериям. На II этапе оценивали эффективность включения в комплексную терапию пожилых с СН иммуномодулятора ГМДП.

Всем пациентам проводилось клиническое и комплексное лабораторно-инструментальное обследование. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось на приборе МДП-НС-02. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось по стандартной методике на кардиологической ультразвуковой системе экспертного класса General Elektrik Vivid 7. Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) плечевой артерии (ПА), толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли по общей сонной артерии на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации на аппарате ACUSON SV70 линейным датчиком с частотой более 7,5 МГц.

Состояние почек оценивалось по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней моче, альбуминурия определялась с использованием прибора NemoCue Albumin 201. Клиренс креатинина (ККр) рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта [5].

С целью определения напряженности иммунитета исследовали лейкоцитарную формулу крови, рассчитывали интегральные лейкоцитарные индексы [6]: индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс резистентности организма (ИРО). Для оценки наличия и выраженности воспалительной реакции определялись уровни С-реактивного белка (СРБ), неоптерина и фибриногена в сыворотке. Содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на анализаторе FP-901, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и коэффициент атерогенности (КА) определялся на основе расчетных формул.

Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии пациенты пожилого возраста были разделены на 2 группы методом конвертов. 1-я группа — 92 пациента, в комплексную терапию которых включен ГМДП в дозировке 1 мг/сутки в те-

чение 10 дней. 2-я группа — 95 пациентов, получавших только традиционную терапию заболевания.

Эффективность проводимой терапии в сравниваемых группах анализировали по динамике клинической симптоматики, напряженности иммунитета и выраженности воспалительной реакции, функционального состояния сосудистого эндотелия и почек исходно и через 4 недели.

Статистический анализ проводился с использованием программ «STATISTICA 6.0». Тестирование параметров распределения проводили с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Числовые характеристики изучаемых признаков представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ ошибка среднего) или Me (25-75%) (медиана, 25 и 75 процентиля) в зависимости от характера распределения. Сравнение полученных результатов между группами осуществляли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (при нормальном распределении) и U-критерия Манна — Уитни (ненормальное распределение), их изменения в результате лечения — критерием Вилкоксона. Существенность различий совокупностей определяли с помощью критерия согласия (χ^2). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связей провели корреляционный анализ.

Результаты

Сравнительная характеристика больных СН пожилого и среднего возраста представлена в табл. 1. Как следует из представленных данных, у пациентов пожилого возраста достоверно чаще отмечались атипичные приступы стенокардии (26%) [1]. В группе наблюдения чаще регистрировались эпизоды безболевой ишемии миокарда (БИМ). Больные данной группы реже применяли нитраты короткого действия (во многом вследствие их плохой переносимости) и антитромбоцитарные препараты. Достижение целевой ЧСС на фоне терапии β -блокаторами в группе сравнения регистрировалось чаще (табл. 1). Регулярную антигипертензивную и антиишемическую терапию не получали 58% пожилых, предпочитая прием препаратов «по требованию».

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов сравниваемых групп представлены в табл. 2. Оценка интегральных лейкоцитарных индексов выявила более низкие значения ИСЛМ, ИРО в группе пожилых; ИЛГ и ИСНЛ, напротив, были достоверно выше таковых у пациентов среднего возраста. Сывороточное содержание неоптерина у пожилых превышало таковое в группе сравнения более чем в 2 раза. Повышенный уровень СРБ в крови отмечался у 25% пациентов старше 60 лет и лишь у 8% больных среднего возраста ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил у пожилых больных связь значений ИСЛМ с уровнем сывороточного неоптерина ($r = -0,30$; $p < 0,1$). В группе больных среднего возраста выявлена более выраженная связь показателей клеточного иммунитета и маркеров воспаления, что свидетельствует о количественном и функциональном балансе клеток иммунной системы (ИРО и СРБ — $r = 0,47$; $p < 0,05$; ИСНЛ и СРБ — $r = -0,50$; $p < 0,05$; ИЛГ и СРБ — $r = 0,50$; $p < 0,05$; ИРО и фибриноген — $r = 0,63$; $p < 0,05$).

Между сравниваемыми группами не было отличий по значениям параметров липидного профиля крови. В сравниваемых группах выявлена корреляция ИСЛМ и ТГ ($r = 0,62$; $p < 0,05$ — у лиц среднего возраста и $r = 0,22$; $p < 0,05$ — у пожилых больных). У пожилых больных обнаружены положительные корреляции уровня ЛПНП с фибриногеном ($r = 0,22$; $p < 0,05$) и неоптеринем ($r = 0,27$; $p < 0,06$).

По данным исследования состояния почек, у пациентов пожилого возраста зарегистрирована более высокая экскреция альбумина с мочой; повышенные значения А/Кр мочи [5] обна-



Таблица 1.

Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией

Показатели	Группа наблюдения — больные ССН старше 60 лет	Группа сравнения — больные ССН моложе 60 лет
Типичные приступы стенокардии, % больных	76,67±4,22*	92,45±6,40
Атипичные приступы стенокардии, % больных	26,08±3,74*	9,04±5,68
Типичные приступы стенокардии, кол-во/сут.	2,74±0,11	2,67±0,53
Кратность использования короткодействующих нитратов, эпизоды/сут.	0,48±0,08*	1,52±0,36
Перенесенный ОИМ/ОНМК, % больных	9,68±2,65	7,58±3,36
СД 2-го типа, компенсация/субкомпенсация, % больных	13,37±3,08*	9,32±2,12
Избыточная масса тела, % больных	81,10±4,02*	65,22±8,46
Тест с 6-минутной ходьбой, м	295,22±9,21*	405,45±16,32
Неконтролируемая АГ, % больных	69,89±3,89*	25,02±3,14
Безболевая ишемия миокарда, % больных	26,73±3,22*	16,67±2,56
Эффективная доза β-блокаторов, % больных	36,04±6,52*	54,17±8,44
Антитромбоцитарные препараты, % больных	45,26±5,11*	75,18±6,32

Примечание: *— $p < 0,05$ — различия между группами

ружены у 88% больных данной группы (в группе сравнения — у 52%, $p < 0,05$). Снижение ККр (< 80 мл/мин) [7] зарегистрировано у 90% пациентов пожилого возраста, а в группе сравнения — у 47% ($p < 0,05$). Повышенные значения ККр (> 120 мл/мин) выявлены у 11% больных среднего возраста; у пожилых гиперфильтрация не регистрировалась. В группе больных старше 60 лет обнаружена корреляция СРБ со значениями ККр ($r = -0,18$; $p < 0,06$).

Проба с реактивной гиперемией выявила недостаточную ЭЗВД (прирост диаметра ПА $< 10\%$) у 87% больных пожилого возраста; в группе сравнения признаки дисфункции эндотелия (ДЭ) зафиксированы у 36% пациентов ($p < 0,05$). У лиц старше 60 лет нормальные значения ТИМ ($< 0,9$ мм) выявлены у 28%, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 64% ($p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ, у 90% пожилых больных зарегистрированы признаки диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ по ригидному типу; у пациентов средней возрастной группы признаки замедленной релаксации ЛЖ отмечены в 54% случаев ($p < 0,05$). Признаков нарушения систолической функции ЛЖ в сравниваемых группах отмечено не было. У 46% больных пожилого возраста и 39% пациентов группы сравнения выявлены ЭхоКГ-признаки гипертрофии ЛЖ ($p > 0,05$). В обеих группах зарегистрирована корреляция значений ИСЛМ и ММЛЖ ($r = 0,40$; $p < 0,1$ — у пациентов старше 60 лет; $r = 0,51$; $p < 0,05$ — у больных группы сравнения). У пожилых уровень сывороточного неоптерина коррелировал со структурно-геометрическими показателями ЭхоКГ: КСР ($r = 0,58$; $p < 0,07$), КСО ($r = 0,58$; $p < 0,07$), КДО ($r = 0,65$; $p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = -0,36$; $p < 0,09$), ТМЖП ($r = -0,47$; $p < 0,09$). В этой группе уровень СРБ коррелировал с ММЛЖ ($r = 0,41$; $p < 0,06$), ТМЖП ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ТЗСЛЖ ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Только в группе пациентов среднего возраста выявлена обратная связь с ФВ ЛЖ с ИСЛМ ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Перед рандомизацией пациентам была скорректирована антигипертензивная и антиишемическая терапия в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008) [1], больные обеих групп были сопоставимы по назначенному стандартному лечению.

В результате лечения в обеих группах отмечена положительная клиническая динамика. Так, по прошествии 4 недель

у пациентов обеих групп достоверно уменьшилось число приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах.

В табл. 3 представлена динамика значений сравниваемых лабораторных и функциональных параметров в группах лечения и сравнения. В процессе лечения в обеих группах не произошло значимых изменений лейкоцитарных индексов. У пациентов I группы (лечения) по прошествии 4 недель было зарегистрировано снижение уровня ТГ и КА; в группе сравнения произошло увеличение значения КА; статистически значимых изменений сывороточных значений ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ не выявлено. В группе лечения отмечено достоверное снижение СРБ и неоптерина. У больных, получавших только традиционную терапию, напротив, произошло повышение значений маркеров воспаления.

По результатам УЗДГ ПА у пациентов I группы в динамике зарегистрирована тенденция к увеличению значения показателя ЭЗВД ($0,05 < p < 0,1$). В группе сравнения к моменту выписки значимых изменений данного параметра не произошло.

В ходе проведенной терапии в I группе произошло снижение мочевого экскреции альбумина, при этом значения А/Кр нормализовались у 25% обследованных. В группе сравнения подобной динамики зарегистрировано не было. За период стационарного наблюдения в обеих группах достоверно увеличился почечный ККр. Альбуминурия у пожилых имела прямую зависимость от уровня ОХ ($r = 0,37$; $p < 0,1$) и ЛПНП ($r = 0,38$; $p < 0,1$) до начала лечения, по прошествии 4 недель данная связь исчезла.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило в группе больных пожилого возраста большую распространенность факторов, определяющих высокий риск возникновения кардиоваскулярных осложнений (мозговые и коронарные «катастрофы» в анамнезе, сахарный диабет, избыточная масса тела, неконтролируемая АГ, низкая толерантность к физическим нагрузкам) [1]. У лиц старше 60 лет приступы стенокардии чаще протекают атипично, что затрудняет диагностику заболевания и увеличивает продолжительность эпизодов ишемии миокарда [1]. По-видимому, в связи с атипичностью приступов, а также вследствие большей



Таблица 2.

Сравнительная характеристика больных стенокардией напряжения по данным лабораторного и инструментального обследования

Показатели	Больные ССН старше 60 лет	Больные ССН моложе 60 лет
ИСЛМ	4,33±0,19*	5,96±0,67
ИРО	70,12 (50,24; 84,50)*	130,55(88,08; 159,43)
ИСНЛ	2,16 (1,43; 2,31)*	1,62 (1,27; 1,87)
ИСНМ	8,47±0,48	9,19±1,20
ИЛГ	5,54±0,18*	4,01±0,96
СРБ, мг/л	5,79±1,03*	1,0±0,69
Фибриноген, г/л	3,69(3,0; 4,20)	3,73 (3,40; 4,50)
Неоптерин, нмоль/л	16,91(10,28; 25,13)*	6,80(5,50; 8,44)
ОХ, ммоль/л	5,35±0,09	5,17±0,18
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,03	1,24±0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,08	3,19±0,15
ТГ, ммоль/л	1,89±0,08	1,61±0,14
КА	3,41±0,09	3,64± 0,34
А/Кр мочи, мг/ммоль	11,78±1,82*	7,45±1,24
ККр (по Кокрофту-Голту), мл/мин	62,84±1,67*	93,36±4,89
Прирост диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией, %	6,17±0,29	8,69±1,15
ТИМ, мм	1,05±0,02	0,96±0,05
КСР, мм	33,33±0,42	32,29±2,14
КДР, мм	51,60±0,50	50,43±3,04
КДО, мл	130,55±2,93	122,86±6,31
КСО, мл	46,40±1,60	43,14±5,48
ФВ, %	64,58±0,52	64,29±1,90
ТМЖП, мм	11,00±0,12	11,14±1,76
ТЗСПЖ, мм	10,66±0,14	11,00±1,66
ММЛЖ, г	213,23±4,68	199,80±7,41
ИММЛЖ, г/м ²	116,50±3,02	112,50±5,83
VE/VA	0,74±0,05*	0,98±0,16
DTe, мсек	195,38±7,89	178,10±11,00

Примечание: * — $p < 0,05$ — различия между группами.

КСР — конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ); КДР — конечный диастолический размер ЛЖ; КДО — конечный диастолический объем ЛЖ; КСО — конечный систолический объем ЛЖ; ФВ — фракция выброса ЛЖ; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСПЖ — толщина задней стенки ЛЖ; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; VE/VA — отношение максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока в фазу активного наполнения; DTe — время замедления пика раннего диастолического наполнения

частоты возникновения побочных эффектов (гипотония, головная боль) эти пациенты реже используют нитраты короткого действия. Более половины больных ССН пожилого возраста не получают регулярной и адекватной антиишемической и антигипертензивной терапии, вследствие чего, по-видимому, в данной группе значительно хуже контролируется АГ и чаще, чем у пациентов среднего возраста, регистрируются эпизоды БИМ. Низкая приверженность к лечению ССН у пожилых возможна по нескольким причинам: плохая переносимость назначенных лекарственных препаратов, прием «по требованию», нарушение режима приема, вследствие когнитивных нарушений, часто

встречающихся в пожилом возрасте, необходимость приема большого количества лекарственных препаратов в связи с отягощенным коморбидным фоном. Выявленная у 90% пожилых ДД ЛЖ может быть обусловлена как нарушениями перфузии, так и следствием возрастных фиброзных процессов в миокарде [8]. Имеются данные, что ДД ЛЖ у пожилых является предиктором ранней клинической манифестации ХСН [8].

Как известно, одним из ключевых звеньев патогенеза АС и связанных с ним осложнений является ДЭ. Имеются данные, что провоспалительные цитокины подавляют выработку NO [3], лежащей в основе ЭЗВД [8]. Кроме того, с возрастом снижается

Таблица 3.

Динамика лабораторных и функциональных параметров у больных пожилого возраста

Показатели	Группа лечения		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХ, ммоль/л	5,38±0,13	5,32±0,14	5,32±0,11	5,38±0,14
ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,13	1,28±0,04	1,28±0,05	1,19±0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,24±0,12	3,27±0,13	3,20±0,12	3,49±0,13
ТГ, ммоль/л	2,03±0,13	1,84±0,12*	1,74±0,10	1,67±0,11
КА	3,43±0,14	3,33±0,14#	3,34±0,12	3,75±0,17*
СРБ, мг/л	5,08±1,49	3,73±0,83#	6,49±1,52	5,09±1,22*
Фибриноген, г/л	3,78±0,13	3,99±0,15	3,60±0,12	3,89±0,15
Неоптерин, нмоль/л	16,84±1,86	12,35±2,28*	13,50±2,39	19,71±3,50*
А/Кр в моче, мг/ммоль	12,12±2,48	9,31±2,84	11,44±2,78	13,38±2,18#
ККр, мл/ммоль	67,71±2,06	75,28±5,50*	59,85±2,00	74,60±5,60*
% прироста диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией	6,68(5,2; 7,9)	7,33(2,7; 12,1) #	5,47(4,0; 6,9)	5,22(2,2; 7,6)

Примечание: * $p<0,05$ — различия результатов внутри групп до и после лечения;# — $0,05<p<0,1$ — тенденция к изменению показателей внутри групп до и после лечения

продукция NO эндотелием. Признаки ДЭ, являющейся одним из ключевых факторов прогрессирования АС [2], зарегистрированы у 87% пожилых в тесте на ЭЗВД. NO синтезируется не только эндотелиальными клетками, но и макрофагами, выполняет цитотоксическую функцию и обеспечивает межклеточную кооперацию иммунных клеток. Нарушение активности иммунцитов может отразиться изменением секреции NO [3]. У больных пожилого возраста выявлен дисбаланс в популяции иммунцитов в сторону увеличения моноцитов ((ИСЛМ, ИСНМ) в периферической крови в сравнении с лицами среднего возраста, что вносит определенный вклад в нарушение ЭЗВД.

Выявленные нами особенности течения хронической ИБС у лиц пожилого возраста могут иметь связь с иммуновоспалительными сдвигами у этой группы пациентов. Во многих исследованиях продемонстрирована связь тяжести течения ИБС, ХСН с уровнем маркеров воспаления (СРБ) и цитокинов (интерлейкин (IL)-6, 2, фактор некроза опухолей α) в сыворотке. Белки острой фазы воспаления (СРБ, неоптерин) и провоспалительные цитокины вызывают повреждение кардиомиоцитов как вследствие прямого цитотоксического действия, так и путем активации клеточного апоптоза, а также нарушают целостность фиброзной капсулы АС-бляшки, что является причиной тромбэмболических осложнений, ДД и систолической дисфункции миокарда [9].

О высокой активности провоспалительных цитокинов у пожилых свидетельствует повышенный уровень сывороточного неоптерина, синтезируемый макрофагами [10]. Неоптерин способен индуцировать клеточный апоптоз, который рассматривается как один из механизмов необратимого нарушения сократительной способности миокарда [10], с чем согласуется обнаруженная нами прямая корреляция сывороточного неоптерина с параметрами систолической функции сердца. Высокий уровень СРБ выявлялся нами у пожилых пациентов значительно чаще. В проспективных популяционных исследованиях было показано, что повышенная концентрация СРБ ассоциируется с наличием и тяжестью АС-поражения аорты, увеличением риска развития СС-осложнений, снижением продолжительности

жизни пожилых больных, является «предиктором» риска общей смертности и смертности от СС патологии [11, 12].

Как показало наше исследование, у больных ССН старше 60 лет регистрировались более высокие значения альбуминурии. Результаты популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже субклинические признаки повреждения почек являются независимым фактором риска СС событий [5, 13]. Наряду с альбуминурией, предиктором высокого кардиоваскулярного риска является низкий ККр [5]. По нашим данным, гипофилترация в группе пожилых регистрировалась значительно чаще.

Полученные данные определяют необходимость оптимизации подходов к терапии ССН у пожилых, представляется целесообразной направленной коррекция системного воспаления и иммунных сдвигов. Одним из новых перспективных направлений в лечении ИБС является иммуномодуляция. В нашем исследовании оценивалась эффективность отечественного препарата ГМДП, точкой воздействия которого являются клетки макрофагально-моноцитарного ряда — одно из основных звеньев атерогенеза.

В группе больных, получавших ГМДП, наблюдалось закономерное снижение выраженности воспалительной реакции (снижение уровней СРБ, неоптерина), по-видимому, вследствие восстановления нормального функционирования клеток макрофагального ряда и баланса выработки цитокинов (противовоспалительный эффект ГМДП), что, возможно, отразилось на состоянии эндотелия (уменьшение мочевого экскреции альбумина, прирост диаметра ПА в пробе с реактивной гиперемией). Подтверждением этого может являться выявленная по прошествии 4 недель в группе наблюдения связь ИСЛМ и альбуминурии ($r=-0,32$; $p<0,05$). ГМДП в комплексном лечении ИБС, воздействуя на моноциты/макрофаги, опосредовано через увеличение продукции NO, снижения выработки воспалительных молекул улучшает функциональное состояние эндотелия сосудов. В АС-бляшке присутствуют Т-лимфоциты, в том числе Т-хелперы 1-го типа (Th-1) и Th-2, синтезирующие, соответственно, преимущественно про- и противовоспалительные цитокины [2]. Вероятно, у больных пожилого возраста пре-



обладает Th-1 тип иммунного ответа, о чем свидетельствует высокий уровень неоптерина, а также выявленная связь ИСЛМ и неоптерина ($r=-0,52$; $p<0,05$). Нами отмечено влияние иммуномодулятора на активность клеточного иммунитета и воспаление у больных пожилого возраста; так, корреляционный анализ показал снижение силы связи неоптерина с абсолютным содержанием моноцитов в крови ($r=0,34$; $p>0,1$ — после лечения, до лечения — $r=0,51$; $p<0,05$) и ИСЛМ ($r=-0,18$; $p>0,1$). ГМДП, изменяя функциональную активность макрофагов, способствует «переключению» клеточного иммунного ответа с Th-1 на Th-2, с преобладанием синтеза IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. IL-10 является защитным для эндотелия сосудов, т.к. он ослабляет эффекты ангиотензина II, активированного продуктами оксидативного стресса и восстанавливает активность синтазы NO, подавленной индукторами ДЭ [2, 3]. Возможно, вследствие снижения воспаления и активности моноцитов/макрофагов у пациентов I группы были зарегистрированы положительные изменения липидного профиля. У пациентов, принимавших ГМДП, в ходе лечения выявлена корреляция ЛПВП и неоптерина ($r=-0,57$; $p<0,05$) (в группе сравнения $r=-0,17$; $p>0,1$). Возможно, ГМДП, снижая системную воспалительную реакцию, способствует оптимизации эффектов терапии статинами у пожилых.

Стандартная терапия ССН и АГ у пожилых больных улучшает функциональное состояние почек, что продемонстрировано в многочисленных проспективных исследованиях [5, 13]. Согласно полученным данным, иммунокоррекция ГМДП потенцирует нефропротективные эффекты базисной терапии, что отразилось на снижении альбуминурии и увеличении ККр. Стойкость и клиническая значимость выявленных эффектов будут оценены в ходе дальнейшего наблюдения за пациентами.

Выводы

1. Обязательным признаком хронической ИБС у пожилых является высокая частота атипичных приступов стенокардии и эпизодов БИМ, генерализованная ДЭ и почечное повреждение. ССН у этих пациентов протекает на фоне системного воспаления и иммунных сдвигов в виде повышения содержания СРБ, фибриногена, неоптерина.

2. Включение в комплексную терапию у пожилых иммуномодулятора ГМДП способствует уменьшению выраженности воспаления, коррекции ДЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации ВНОК. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008; 7 (6). — Приложение 4.
2. Cullen P., Rauterberg J., Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis // *Handb Exp Pharmacol.* — 2005; (170): 3-70.
3. Аникин В.В., Михайленко А.А., Майоров Р.В. Иммунокорригирующая терапия как способ повышения эффективности нитратов в лечении стенокардии // *Рос. кардиол. журнал.* — 2010. — № 5 (85). — С. 73-76.
4. Хаитов А.В., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология / М., 2000. — 430 с.
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. — Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008; 7 (6). — Приложение 3.
6. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности у больных офтальмопатологией. — *Клин. лаб. диагностика.* — 1999. — № 5. — С. 47-49.
7. Новикова М.С., Шилов Е.М., Борисов В.В. Гиперфилтрация — ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом // *Тер. архив.* — 2010. — № 4. — С. 52-56.
8. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. Показатели функции эндотелия, морфофункциональные параметры сердца и метаболический статус при диастолической хронической сердечной недостаточности у больных разных возрастных групп // *Сердечная недостаточность.* — 2010. — № 3. — С. 72-75.
9. Маншарипова А.Т. и др. Изучение показателей иммунитета и апоптоза при коронарной болезни сердца // *Мед. иммунология.* — 2005. — Т. 7. — № 2-3. — С. 253-254.
10. Дяттерева О.В. Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом // *Украинский тер. журнал.* — 2007. — № 3. — С. 25-27.
11. Gottdiener J.S. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1628-1637.
12. Olivera G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Cur. Atheroscler Report* 2005; 7: 148-154.
13. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / *Клинич. нефрология.* — 2009. — № 1. — С. 5-10.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ИНГИБИТОРЫ АПФ ЛУЧШЕ ПРИНИМАТЬ ПЕРЕД СНОМ

Очень важно, когда вы принимаете лекарства для сердца. Канадские ученые выяснили, что ингибиторы АПФ, используемые для лечения высокого кровяного давления и сердечной недостаточности, лучше принимать перед сном. Так они более эффективны. А вот если их пить днем, эффект будет как от плацебо, отмечает *The Globe and Mail*.

Надо сказать, в медицине есть направление «хронотерапия», основывающееся на том, что время приема препарата должно соотноситься с природным ритмом человека. Исследователи из Университета Торонто и Университета Гельф взяли этот подход на заметку, ведь сердечно-сосудистая система работает согласно циклу. Так, кровяное давление повышается утром, а ночью понижается. Между тем многие гипертоники страдают от высокого давления и днем, и вечером. Но именно ночью высокое давление может нанести самый большой вред, ведь сердце не имеет возможности восстановить силы. Исследователи проверили это, давая мышам с высоким давлением в разное время суток препарат «Каптоприл», известный как *Capoten* (Капотен). Потом ткани сердца животных были досконально изучены.

«Когда мы давали животным препарат перед сном, структура и работа сердца значительно улучшалась. Но если лекарство давалось во время бодрствования, то эффекта вообще никакого не наблюдалось. Полагаю, аналогичные результаты мы увидим и у людей», — рассказывает автор изыскания Тами Мартино.

<http://www.medlinks.ru>