

УДК: 577.121.7:577.27:616.127-005.4

НАРУШЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСОВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.Н. КОНОПЛЯ, Л.И. ШЕБАН*

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС), развивающаяся вследствие атеросклероза коронарных артерий, является одной из наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран. Актуальность этой проблемы с каждым годом увеличивается. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от ИБС погибают более 7 млн. человек. В России, в структуре общей смертности в 2000 г. на сердечно-сосудистые заболевания пришлось 55,3% всех случаев смерти, из них половина приходится на ишемическую болезнь сердца. Наиболее частой причиной ИБС является атеросклеротический процесс, который наблюдается в 95-97 % случаев. В последние годы большее подтверждение получает гипотеза о важности воспаления и иммунных реакций (и в первую очередь цитокинового звена иммунного статуса) в развитии атеросклероза. Недостаточное медикаментозное воздействие на эти патогенетические механизмы сохраняет тенденцию неуклонного прогрессирования заболевания. Накоплено много фактов, подтверждающих снижение с возрастом содержания природных антиоксидантов, что увеличивает повреждающее действие свободных радикалов, из-за чего изменяются функциональные характеристики мембран. С возрастом идет снижение уровня антиоксидантной защиты, что ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Растет содержание в крови липопротеидов низкой плотности, что расценивают, как одно из звеньев атерогенеза. Все это может говорить о важной патогенетической роли этих процессов в течении ИБС.

Поэтому изучение характера нарушений цитокинового звена иммунитета и показателей ПОЛ и поиск эффективных средств коррекции является актуальной и своевременной задачей.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением на базе МУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Курска находилось 28 пациентов с верифицированным по данным велоэргометрии (ВЭМ) диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (классификация Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний). Группу контроля составили 30 здоровых доноров, 14 женщин и 16 мужчин, средний возраст которых составил 32,7±3,1 лет. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40-60 лет; наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, подтвержденной клинически (характерный болевой синдром) и данными ВЭМ (депрессия сегмента ST>1мм продолжительностью более 0,08 с). Критерии исключения пациентов из исследования: гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости; инфаркт миокарда и прогрессирующая стенокардия или наличие указаний на них в анамнезе; артериальная гипертензия более II степени; хроническая сердечная недостаточность более II ф.к. в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе.

Критериями рандомизации служили возраст обследуемых больных и функциональный класс стенокардии. Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимых по возрасту, полу, клиническим данным, уровню пороговой нагрузки при ВЭМ пробе. Пациентам 1-й группы назначалось традиционное лечение, включающее нитраты (нитросорбид – 50,0 мг/сут), β-блокаторы (метопролол – 75 мг/сут) и антиагреганты (аспирин – 75 мг/сут) и нитроглицерин по требованию; пациентам 2-й группы назначался еще кудесан (60 мг/сут в течение 2-х месяцев).

Выраженность ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [1, 2]. Кроме этого, в сыворотке крови определяли активность каталазы [7].

Количественная оценка уровней ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и С₃ и С₄ компонентов системы комплемента в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протейновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Функционально-метаболическую активность нейтрофилов периферической крови оценивали по величинам фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и индекса активности фагоцитов [5], показателей спонтанного и индуцированного опсонизированным и неопсонизированным зимозаном НСТ-теста [3].

Результаты. У пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. установлено повышение концентрации в сыворотке крови диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, при этом снижается активность каталазы (табл. 1).

Таблица 1

Влияние кудесана на содержание продуктов ПОЛ и активность каталазы в крови у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Показатели	Единицы измерения	Здоровые	Больные		
			До лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + кудесан
ДК	ммоль/л	0,27±0,03	0,45±0,04*	0,43±0,04*	0,34±0,04* ¹⁻³
МДА	усл. ед.	3,7±0,1	10,6±2,0* ¹	9,1±1,3* ^{1,2}	7,33±1,5* ¹⁻³
Каталаза	КЧ	14,1±1,2	10,4±1,1* ¹	9,7±1,2* ¹	10,6±0,8* ¹

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

У таких больных повышается фагоцитарный индекс и снижается почти в 2 раза фагоцитарное число, что приводит к снижению индекса активности фагоцитов, резко падает кислородзависимая активность нейтрофилов периферической крови, проявляющаяся снижением показателей НСТ-теста спонтанного и индуцированного. При исследовании концентрации в сыворотке крови цитокинов и компонентов системы комплемента выявлено, что по сравнению со здоровыми донорами, при ИБС наблюдается значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-6, при этом концентрация ИЛ-4 достоверно снижена. Концентрация С₃ и С₄ компонентов комплемента у таких пациентов повышается (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов и компонентов системы комплемента у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса до и после лечения

Показатели	Единицы измерения	Здоровые	Больные		
			До лечения	Традиционное лечение	Традиционное лечение + кудесан
ФНОα	пкг/мл	207,8±16,2	744,2±16,5* ¹	737,1±12,1* ¹	439,5±31,9* ¹⁻³
ИЛ-1β	пкг/мл	137,8±29,1	396,5±21,8* ¹	281,9±17,1* ^{1,2}	191,3±16,1* ¹⁻³
ИЛ-6	пкг/мл	317,1±22,4	398,0±17,7* ¹	363,0±13,1* ^{1,2}	463,0±23,0* ¹⁻³
ИЛ-4	пкг/мл	302,4±31,7	209,5±33,5* ¹	225,4±19,5* ¹	271,8±27,2* ^{2,3}
С ₃	мг/мл	81,4±14,2	179,8±41,4* ¹	121,3±17,8* ^{1,2}	130,3±19,1* ^{1,2}
С ₄	мг/мл	478,7±61,3	936,8±77,4	701,5±36,3* ^{1,2}	516,3±31,7* ¹⁻³

У больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. имеет место повышение продуктов ПОЛ, угнетение функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, активация системы комплемента и развитие системного воспаления, проявляющегося повышением концентрации провоспалительных и снижением концентрации противовоспалительных цитокинов. Проведенная традиционная фармакотерапия у таких пациентов существенно не повлияла на измененные показатели ПОЛ и функционально-метаболической активности нейтрофилов, но уменьшила концентрацию компонентов системы комплемента, ИЛ-1β, ИЛ-6, не изменяя концентрации ИЛ-4 и ФНОα (табл. 1, 2). Все вышеперечисленное говорит о том, что при ИБС имеет место развитие оксидантного стресса, нарушение

* Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; тел. (4712) 51-44-97

ние показателей неспецифической системы защиты организма и цитокинового звена иммунного статуса, что диктует необходимость поиска дополнительных средств и методов коррекции у данной категории больных. Метаболической иммуномодуляцией называют коррекцию изменений иммунологической реактивности, вызванную продуктами нарушенного метаболизма интенсивно функционирующих клеток, путем применения препаратов, преимущественно влияющих на метаболические процессы [4]. Эффективными метаболическими иммуномодуляторами могут быть соединения, имеющие антиоксидантные и энергизирующие свойства, что особенно важно и необходимо при ИБС.

Антиоксидантными свойствами обладают препараты ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза), белков, содержащих металлы с переменной валентностью (церулоплазмин, трансферин), а также убихиноны (особенно CoQ_{10}), витамины (А, Е, С), глутатион, некоторые аминокислоты, мочевины, мочевиная кислота, соединения селена. Наиболее перспективными и менее изученными в плане иммуномодулирующего эффекта остаются жирорастворимые витамины, в частности α -токоферол, и препараты содержащие убихинон. В медицинской практике обычно применяют не свободный коэнзим Q, а комплексный препарат кудесан, содержащий, наряду с коэнзимом Q еще и α -токоферол. Последний нейтрализует электроны, «потерянные» коэнзимом Q, предотвращая таким путем возможность реализации прооксидантного действия последнего. Антиоксидантная активность кудесана обуславливает его терапевтическую активность при нервных и сосудистых заболеваниях, формах гепатита, панкреатита и пиелонефрита [6], при этом эффективность его в качестве антиоксиданта и иммунокорректора при ИБС остается неизученной.

После включения в комплексную терапию больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к. кудесана по сравнению с традиционным лечением выявлено снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), без изменения активности каталазы в сыворотке крови, нормализуется фагоцитарный индекс и повышается фагоцитарное число, снижается концентрация провоспалительных цитокинов и нормализуется концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови, снижается содержание C_3 и C_4 компонентов системы комплемента (табл. 1, 2).

Кудесан достаточно эффективно корректирует нарушенные показатели цитокинового звена иммунной системы и неспецифической системы защиты организма у пациентов, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ф.к.

Литература

1. Бенисевич В.И., Идельсон Л.И. // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, Вып. 6. – С. 596–599.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // *Лаб. дело.* – 1983. – №3. – С. 33–36.
3. Зинкин В.Ю., Годков М.А. // *Клин. Лаб. диагностика.* – 2004. – № 8. – С. 26–30.
4. Лазарева Г.А. и др. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза. – Курск: КГМУ, 2006. – 329 с.
5. Медведев А.Н., Чаленко В.В. // *Лаб. дело.* – 1991. – № 2. – С. 19–20.
6. Обыкновенная Е.Г. // *Х Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство».* – М., 2003. – С. 296.
7. Подильчак М.А. Клиническая энзимология. – Киев: Здоровье, 1967. – 292 с.
8. Katz S.D. et al. // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 2626–2632.
9. Lagoo A.S. et al. // *J. Heart Lung Transplantation.* – 1996. – Vol. 15. – P. 106–217.

INFRINGEMENTS OF ANTIOXIDANT AND CYTOKINE STATUSES AND THEIR CORRECTION AT THE PATIENTS, SUFFERING ISCHEMIC DISEASE OF HEART

E.N. KONOPLYA, L.I. SHEBAN

Summary

Traditional treatment sick of ischemic disease of heart is not effective correct the disturbed parameters of lipid peroxidation, cytokine

part of immunity and functional-metabolic activity of neutrophils. The use of kudesan in addition to traditional therapy has allowed to normalize parameters of lipid peroxidation, functional-metabolic activity of neutrophils and concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Key words: cytokine status, lipid peroxidation, ischemic illness

УДК 616.5-001/-002

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПЕРИОРАЛЬНЫМ ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.А. ИВАНОВА, Ю.В. НАЧАРОВ, Т.Б. РЕШЕТНИКОВА*

Периоральный дерматит (ПД) – это хронический рецидивирующий дерматоз неясного генеза с периоральной, периназальной или периорбитальной локализацией полусферических малых папул, папуловезикул и редко – папулопустул на диффузно воспаленной коже. Заболеваемость им составляет 0,5–1,0 % населения. Несмотря на большое количество научных публикаций о ПД, вопрос о нозологической самостоятельности, этиологии и патогенезе этого заболевания до сих пор не решен. Разработка более эффективных способов лечения и профилактики ПД имеет медицинское и социальное значение, так как больные, сохраняя трудоспособность, вынуждены долго находиться на амбулаторном и даже стационарном лечении. Длительное существование высыпаний на коже лица, особенно у молодых, ведет к вторичным, подчас серьезным невротическим расстройствам, следствием которых являются снижение трудоспособности, замкнутость, нежелание находиться в коллективе, семье и т.д. [1].

Реакция кожной непереносимости, связанная с нарушением барьерной функции эпидермиса, была оценена [3], как важнейший патогенетический фактор. Исследование трансэпидермального тока воды подтвердило эту концепцию. Авторы [2] подтвердили, что нарушение барьерной функции кожи является центральным звеном в патогенезе ПД, оценили значение атопического диатеза в развитии этого дерматоза. Особенности клинического течения ПД в зависимости от атопического компонента и особенностей изменения гуморального звена иммунной системы остаются практически не изученными.

Цель работы – изучение клинического течения ПД в зависимости от атопического компонента.

Материал и методы. Основой работы явился клинический и лабораторный материал, полученный от 112 больных периоральным дерматитом и 35 здоровых доноров в возрасте от 22 до 50 лет. Исследования выполнены на базах кафедры дерматовенерологии НГМУ (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор Лыкова С.Г.) и муниципального кожно-венерологического диспансера № 1 г. Новосибирска (главный врач Ельмова Л.Я.) за период 2004–2006 гг. В зависимости от исходного морфо-функционального состояния кожи на момент начала заболевания больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили больные с сухим атопическим типом кожи (69 человек), вторую – пациенты с нормальной или жирной кожей (53 человека). Каждая группа была разделена на две подгруппы: А – лица, получающие традиционную терапию (ТТ – метронидазол); Б – лица, получающие наряду с ТТ иммуномодулятор. Терапия метронидазолом проводилась по курсовой схеме: 4 дня по 0,5 г 4 раза в сутки, 4 дня по 0,5 г 3 раза в сутки, 4 дня по 0,5 г 2 раза в сутки и 4 дня по 0,5 г 1 раз в сутки. Число проводимых курсов было различно. Перерывы между курсами составляли 15 дней. Всем пациентам назначался антигистаминный препарат (зиртек по 10 мг 1 раз в сутки), аскорутин по 1 таблетке 3 раза в сутки и желчегонный препарат аллохол 3 раза в сутки. Всем пациентам, включенным в группы 1Б и 2Б, перед началом лечения была предоставлена информация о принимаемом иммуномодулирующем препарате; было получено устное добровольное согласие на участие в исследовании. Реаферон-ЕС-липинт назначался перорально за 30 минут до еды по 1 млн МЕ один раз в день в течение 10 дней ежедневно. Местное лечение не велось.

* Кафедра дерматовенерологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск, Россия