

па окисления у пациентов с ИБС связано с меньшей эффективностью симва- и аторвастатина, в связи с чем у этой категории пациентов рекомендуется увеличение суточной стартовой дозы статина. У больных ИБС с «медленным» и «очень медленным» фенотипами окислительного метаболизма эффективность симва- и аторвастатина выше, поэтому их индивидуальные стартовые дозы рекомендуется уменьшить. В отношении крестора такой закономерности выявлено не было, поэтому его индивидуальная стартовая доза может совпадать со средней суточной, рекомендуемой для пациентов с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аронов Д.М.* Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х. 2000. – 411 с.
2. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.* Комитет экспертов ВНОК. (Российские рекомендации). – М., 2007.
3. *Комарцова Л.Г., Максимов А.В.* Нейрокомпьютеры: Учеб. пособие для вузов. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2002. – 86 с.
4. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Журавлева М.В. и др.* Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 56–61.
5. *Кукес В., Палеев Н., Сычев Д.* Методология персонализированной медицины: старые идеи и новые возможности // Врач. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
6. *Кукес В.Г.* Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
7. *Недогода С.В.* Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 17–23.
8. *Осовский С.* Нейронные сети для обработки информации / Пер. с пол. – М.: Финансы и статистика, 2002. – 132 с.
9. *Шевченко О.П., Шевченко А.О.* Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. – Москва: Реафарм, 2003. – 153 с.
10. *Хайкин Саймон.* Нейронные сети: полный курс. – М.: Издательский дом «Вильямс». – 2006. – 167 с.
11. *Kannel W.B.* The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women // J. Gend. Specif. Med. – 2002. – Vol. 5, N 2. – P. 27–37.
12. *Kannel W.B., Wilson P.W., Nam B.H., D'Agostino R.B.* Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90, N 7. – P. 697–701.
13. *Miller P.S.J., Smith D.G., Jones P.* Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin (a US analysis of the STELLAR trial) // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 1314–1319.
14. *Schectman J.M., Schorling J.B., Nadkarni M.M., Voss J.D.* Determinants of physician use of an ambulatory prescription expert system // Int. J. Med. Inform. – 2005. – Vol. 74, N 4. – P. 711–717.

КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

© Лазаренко В.А., * Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Конопля А.И.

Кафедра хирургических болезней ФПО, кафедра биологической химии
Курского государственного медицинского университета, Курск;
*отделение РХМДЛ № 2 Курской областной клинической больницы, Курск
E-mail: nsb-kursk@yandex.ru

Критическая ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза характеризуется наличием иммунодефицита по Т-звену иммунитета, дисбалансом показателей гуморальной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента и их ингибиторов, супрессией функционально-метаболической активности нейтрофилов, активацией перекисного окисления липидов, повышением сорбционных свойств эритроцитов. Использование серотонина адипината в сочетании с мексикором в составе комплексной консервативной терапии критической ишемии нижних конечностей в отличие от традиционной терапии, позволяет нормализовать большинство исследованных показателей иммунного и антиоксидантного статуса, при этом корригируя остальные.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, иммунометаболические нарушения, мексикор, серотонин адипинат, коррекция.

CORRECTION OF IMMUNOMETABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES CAUSED BY AN OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS

Lazarenko V.A., Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Konoplya A.I.

Department of Surgical Diseases of FPE, Biochemistry Department of the Kursk State Medical University, Kursk;
Department of Interventional Radiology N 2 of the Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk

Critical ischemia of the lower extremities caused by obliterating atherosclerosis is characterised by suppression of T-cell immunity, disbalance of indicators of humoral protection, pro- and antiinflammatory cytokines, components of complement's system and their inhibitors, suppression of functional activity of neutrophils, activation of peroxide lipid oxidation, rising of adhesive properties of erythrocytes. Use of Serotonin Adipinas in a combination with Mexicor as a part of complex conservative therapy of critical ischemia of the lower extremities unlike traditional therapy, allows to normalise the majority of the investigated indicators of the immune and antioxidant status, thus improving the others.

Keywords: critical ischemia of the lower extremities, immunometabolic disturbances, Serotonin Adipinas, Mexicor, correction.

Эпидемиологические исследования показали, что хроническая артериальная непроходимость сосудов нижних конечностей с возрастом встречается чаще: в целом она диагностируется у 2–3% населения, а в возрасте старше 70 лет – у 5–7%. Неуклонное прогрессирование атеросклеротического поражения артерий приводит к возникновению тяжелой (критической) ишемии у 25–30% больных пожилого и старческого возраста [1, 14].

В последние годы в литературе также большое значение придается изучению синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [5]. ССВР представляет собой универсальный генерализованный ответ организма на различные повреждающие воздействия, в том числе системную и локальную гипоксию, и обусловлен выбросом в циркуляторное русло медиаторов воспаления. Проявления ССВР у больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) связаны с гипоксией большой массы мышечной ткани, которая, по сути, и определяет тяжесть течения заболевания, способствует возникновению грубых

нарушений обменных процессов: повышению свертываемости крови, катаболическим сдвигам и усилению выработки клеток "быстрого реагирования" (нейтрофилов), как основных эффекторов воспаления [18]. Разрушенные ткани вызывают еще большую иммунологическую перестройку, приводящую к развитию ССВР, замыкая, таким образом, порочный круг [10].

Известно о сохраняющемся и даже усугубляющемся иммунодефицитном состоянии Т- и В-клеточного звена у больных с КИНК, несмотря на выполнение реконструктивных операций, что может свидетельствовать о несостоятельности периферического сосудистого русла с сохранением патологических реакций, индуцированных гипоксией [6, 7, 19]. Наличие в послеоперационном периоде вторичного иммунодефицитного состояния диктует потребность использования препаратов с иммуностимулирующими свойствами, способных уменьшить количество гнойно-воспалительных осложнений. Чаще всего для этих целей предлагаются препараты, являющиеся

непосредственными иммуномодуляторами (имунофан, левамизол, тималин, Т-активин) [6, 7], а также физиотерапевтические факторы (лазеротерапия) [9], которые не влияют на сосудистый компонент заболевания. Поэтому представлял интерес найти такую комбинацию препаратов, которая не только бы повышала эффективность комплексной консервативной терапии у больных нереконструируемым сосудистым руслом, но и предотвращала развитие грубых отклонений в иммунном статусе.

В связи с этим наше внимание привлекли два препарата: серотонина адипинат и мексикор. Первый хорошо зарекомендовал себя в терапии КИНК, но его иммуномодулирующие свойства практически не изучены [3, 4]. Второй – является цитопротектором и антиоксидантом, при этом проявляет иммуномодулирующую активность в условиях острого инфаркта миокарда [11], при гипертонической болезни и ИБС [2], экспериментальной патологии, сопровождающейся «окислительным стрессом» [12].

Основываясь на этих данных, а также механизмах реализации фармакологических эффектов серотонина адипината и мексикора на клеточном и внеклеточном уровнях можно ожидать, что они будут эффективно корректировать иммунные нарушения у больных с критической ишемией нижних конечностей за счет улучшения микроциркуляции и нормализации метаболизма тканей в условиях их гипоксии.

Цель работы: исследовать нарушения иммунного, антиоксидантного статуса и физико-химических свойств эритроцитов при критической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза и оценить возможность их коррекции серотонином адипинатом и мексикором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 38 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в стадии критической ишемии без трофических расстройств и гангрены (согласно критериям Европейского консенсуса, 1992 г., соответствия III степени хронической артериальной недостаточности по классификации А.В. Покровского) с наличием нереконструируемого поражения артериального русла, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии ГМУ «Курская областная клиническая больница» с 2008 по 2010 год (главный врач к.м.н. М.А. Кожухов, зав. отделением В.П. Еськов). Перед включением в клиническое обследование у всех пациентов получено информированное со-

гласие. Протокол клинического обследования утвержден этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. Клиническое изучение было открытым, стандартизированным. Все поступающие в отделение пациенты с критической ишемией нижних конечностей были распределены на 2 группы. 1-я группа (группа сравнения) – 20 пациентов получали стандартную фармакотерапию (пентоксифиллин, никотиновая кислота внутривенно и аспирин *per os*). Во 2-й группе (основной) у 18 пациентов стандартную терапию в течение 10 дней дополняли серотонином адипинатом (10 мг на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 1-2 часов) и мексикором (800 мг в сутки, разделенные на три внутривенных введения 200-300-300 мг с интервалом в 8 часов на 100 мл физиологического раствора). Данные клинические группы были стандартизированы по полу (мужчины), степени хронической артериальной недостаточности (III ст.), уровню атеросклеротической окклюзии, сопутствующей соматической патологии. Средний возраст в группе сравнения составил $57,4 \pm 2,3$ года, а в основной группе – $60,2 \pm 2,8$ года.

Учитывая важную роль в развитии атеросклероза хронического иммунного воспаления, для оценки вклада начальных патогенетических изменений, необусловленных непосредственно ишемическим компонентом, в иммунный дисбаланс, при последующем прогрессировании процесса вплоть до стадии критической ишемии, изучен иммунный статус у 17 пациентов с облитерирующим атеросклерозом, хронической артериальной недостаточностью I ст., поступивших на оперативное лечение (3 группа).

Контрольные значения иммунологических и биохимических показателей, были получены на группе из 25 практически здоровых добровольцев (4 группа).

В работе исследован иммунный статус больных и здоровых лиц с помощью наборов тестов I и II уровней по Р.В. Петрову. Фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16 (NK-клетки), CD95 (индукторный фактор апоптоза).

Содержание IgG, IgM, IgA, ЦИК в плазме крови методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, используя диагностический набор ООО НПЦ «Медицинская иммунология» (г. Москва).

Количественная оценка уровней ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α (ИНФ α), интерферона- γ (ИНФ γ), C $_3$, C $_4$

компонентов системы комплемента, C_1 -ингибитора и фактора Н проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Функциональную активность нейтрофилов крови оценивали по величине индекса активности фагоцитов (ИАФ), который определялся как произведение количества фагоцитированных частиц латекса и процента фагоцитирующих клеток деленное на число подсчитанных клеток (минимум 100) [16] и фагоцитарного резерва нейтрофилов (ФРН) – разница между диформаза-позитивными клетками в стимулированной и спонтанной реакциях НСТ-теста [17].

Интенсивность ПОЛ в сыворотке крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) [13], а антиоксидантный статус – по активности каталазы [8]. Также определяли сорбционные свойства эритроцитов (ССЭ) [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической и ошибки средней. Достоверность статистических различий средних арифметических величин оценивалась в программном комплексе «БИОСТАТИСТИКА для Windows» с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA): критериев Ньюмена-Кейлса, Стьюдента с поправкой Бонферрони (при нормальном распределении), Крускала-Уоллиса (при распределении, не являющемся нормальным). Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Изменения в иммунограмме у больных с начальной стадией облитерирующего атеросклероза характеризовались следующими особенностями: достоверно снижался уровень CD3 клеток, повышался ФРН, характеризующий кислород-зависимую бактерицидную активность нейтрофилов в НСТ-тесте. Отмечалась тенденция к увеличению Т-хелперов, В-лимфоцитов и уменьшению количества Т-супрессоров, носившая статистически незначимый характер.

Уже на начальных стадиях облитерирующего атеросклероза выявлено достоверное повышение уровня IgG и ЦИК, при одновременном снижении C_3 -компонента комплемента, увеличение концентрации ФНО α , ИЛ-8 и ИНФ γ , при неизменном уровне противовоспалительных цитокинов (рис. 1).

У больных с КИНК атеросклеротического генеза при поступлении в стационар наблюдалось достоверное снижение общего и относительного количества CD3, CD4, CD8 и CD16 клеток, повышение клеток маркеров апоптоза (CD95), что

свидетельствовало о возникающем дисбалансе Т-клеточного звена иммунитета. Нарушения в звене гуморального иммунитета характеризовались достоверным уменьшением количества В-клеток, при увеличении концентрации в плазме крови IgA, IgG и ЦИК. При критической ишемии нижних конечностей наблюдалась активация системы комплемента по классическому (повышение C_4) и альтернативному пути (повышение C_3), обладающих провоспалительной активностью и стимулирующих хемотаксис клеток макрофагально-моноцитарного ряда. При этом концентрация компонентов системы комплемента, обладающих ингибирующей активностью, – фактора Н и C_1 -ингибитора была также повышена (рис. 1).

У больных с КИНК при поступлении были снижены показатели, характеризующие ФМА нейтрофилов периферической крови: ФРН и ИАФ (рис. 1).

Исследование цитокинового статуса у больных КИНК атеросклеротического генеза выявило значительное повышение в плазме крови провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ α и ИНФ γ). Умеренное повышение концентрации ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, в виде компенсаторного механизма, не играло существенной роли в снижении активности первых, так как уровень другого провоспалительного антагониста – ИЛ-10 был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев (рис. 1).

Следует отметить, что все выявленные изменения в иммунном статусе у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в начальной стадии, имевшие одинаковую направленность с аналогичными показателями при критической ишемии, при этом были достоверно значительно менее выражены (рис. 1).

Исследование состояния ПОЛ и системы антиоксидантной защиты в начальной стадии облитерирующего атеросклероза выявило повышение концентрации МДА, сопровождавшееся компенсаторной активацией каталазы. В условиях КИНК отмечалось значительное увеличение концентрации в плазме крови МДА при одновременном снижении активности ферментов антиоксидантной защиты (рис. 1).

Отражением структурных изменений происходящих в эритроцитарной мембране являются ее сорбционные свойства. Так уже в начальных стадиях атеросклеротического поражения нижних конечностей отмечалась тенденция к повышению сорбционной способности эритроцитов, однако достоверные уровни различий показателей, характеризующих эти свойства, были выявлены только у больных с критической ишемией (рис. 1).

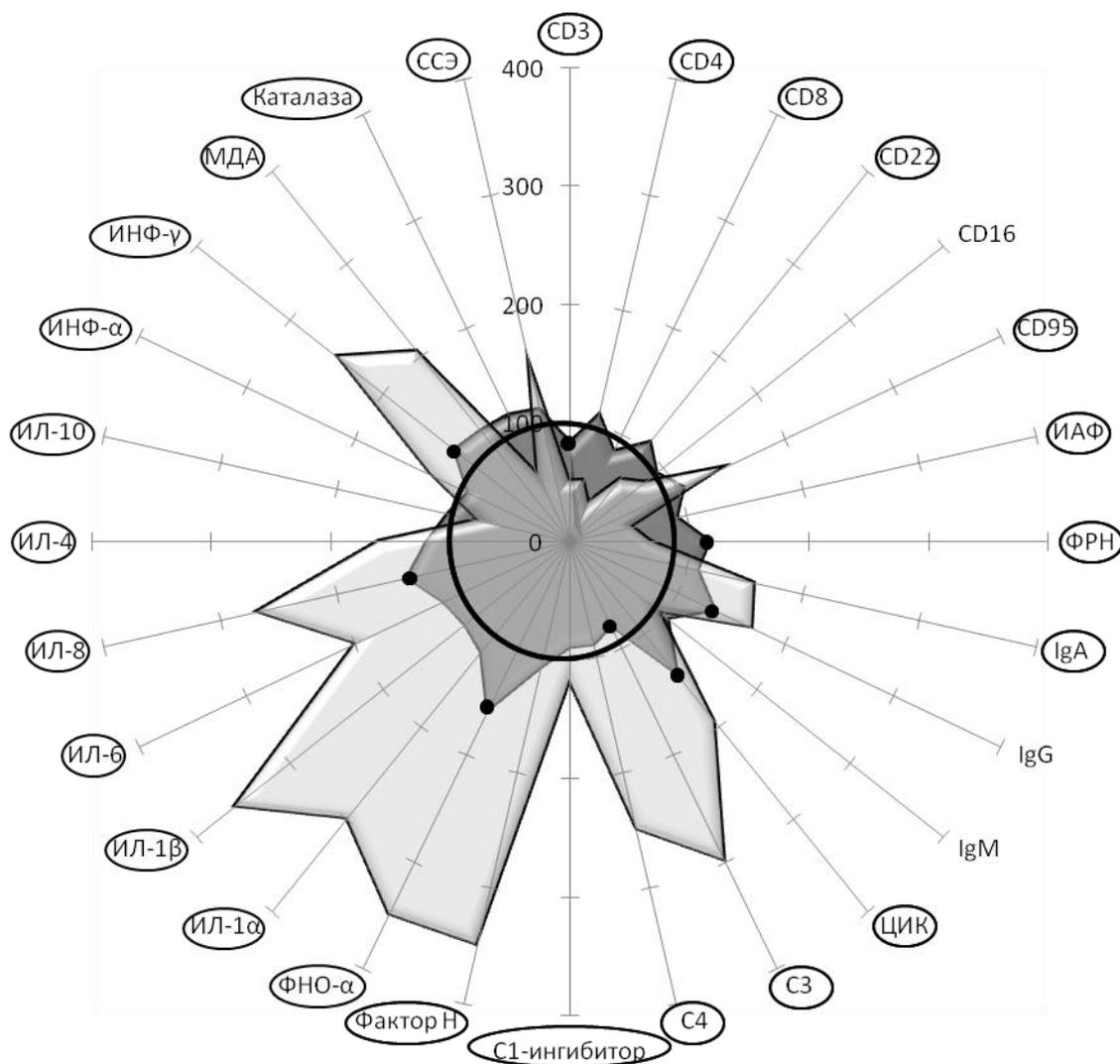


Рис. 1. Иммунометаболические нарушения у больных с начальной стадией облитерирующего атеросклероза и КИНК.

Обозначения:

1. Радиус окружности – показатели здоровых доноров, принятые за 100%.
2. – показатели больных с КИНК при поступлении в стационар ($p < 0,05$ по отношению к здоровым донорам).
3. – показатели больных с ишемией нижних конечностей I ст.
4. – $p < 0,05$ по отношению к показателям контроля.
5. – $p < 0,05$ между показателями 2 и 3 группы.

Таким образом, у больных с КИНК при поступлении в стационар на фоне активации ПОЛ и снижения активности ферментов антиоксидантной защиты наблюдалось развитие иммунодефицита, а повышение сорбционных свойств эритроцитов могло способствовать прогрессированию патологических изменений на местном уровне, индуцированных гипоксией за счет усиления расстройств микроциркуляции.

При изучении влияния базовой традиционной консервативной терапии на иммунометаболический гомеостаз установлено, что через 10 суток у больных КИНК сохраняется дисбаланс основных показателей, характеризующих иммунный и ан-

тиоксидантный статус. Статистически достоверно уменьшались показатели IgA, ЦИК, С4, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 и повышался уровень В-лимфоцитов, однако не достигая уровня здоровых добровольцев. Статистически значимое снижение уровня цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов с КИНК на фоне традиционной терапии при отсутствии изменений уровня остальных провоспалительных цитокинов подтверждает имеющиеся в литературе данные о связи их продукции с ишемическим компонентом заболеваний [10]. Таким образом, на фоне базового консервативного лечения из 25 изученных показателей установлено достоверное изменение только лишь 7 (рис. 2).

Влияние серотонина адипината и мексикора на про- и антиоксидантные показатели сыворотки крови и физико-химические свойства эритроцитов у больных КИНК

Показатели	Здоровые добровольцы	Группа сравнения		Основная группа	
		До лечения	После традиционной терапии	До лечения	После терапии серотонином и мексикором
	1	2	3	4	5
МДА, мкмоль/л	3,5±0,2	6,7±0,4 ^{*1}	5,8±0,3 ^{*1}	7,2±0,5 ^{*1,3}	4,1±0,3 ^{*2-4}
Каталаза, мКат/л	12,4±0,7	8,3±0,5 ^{*1}	9,1±0,4 ^{*1}	7,9±0,4 ^{*1,3}	11,2±0,8 ^{*2-4}
ССЭ, %	29,7±1,6	43,8±2,2 ^{*1}	39,1±1,7 ^{*1}	47,2±2,0 ^{*1,3}	33,4±1,5 ^{*2-4}

Примечание: * – $p < 0,05$; цифры рядом со звездочкой обозначают, по отношению к показателю какой группы эти различия достоверны.

антиоксидантные эффекты исследуемых препаратов [4, 12, 11]. Подтверждением последнего факта являлось восстановление активности каталазы с уменьшением концентрации МДА в плазме крови до контрольных значений у больных на фоне терапии серотонином адипинатом и мексикором. Кроме того, данная комбинация препаратов ограничивала повышение сорбционных свойств эритроцитов, улучшая, таким образом, реологические свойства крови.

Несомненно также, что в основе иммуотропных эффектов исследуемой комбинации лежит клинически отмечаемая высокая антиишемическая активность, требующая, однако, дальнейшего детального изучения в сравнительном аспекте с традиционной терапией и изолированным использованием каждого из препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белов Ю.В., Степаненко А.Б., Генс А.П. и др. Хирургическое лечение больных с множественным поражением артерий нижних конечностей // *Ангиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 11–15.
- Горетая М.О. Клинико-экспериментальная эффективность использования мексикора в качестве иммунокорректора // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 6. – С. 56.
- Горпинич А.Б., Лазаренко В.А., Терещенко Р.Н. и др. Применение серотонина адипината в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. – 2008. – № 2. – С. 91–96.
- Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М. и др. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2007. – Т. XIV, № 3. – С. 28–30.
- Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9–21.
- Дибиров М.Д., Терещенко С.А., Дибиров А.А. и др. Особенности консервативной терапии больных старческого возраста с неоперабельными окклюзиями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2007. – № 2. – С. 53–54.
- Земсков А.М., Самодай В.Г. Иммунные нарушения и их коррекция у оперированных больных облитерирующим атеросклерозом // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2006. – № 6. – С. 38–41.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.О., Токкарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
- Косаев Д.В., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К. Мониторинг иммунологических показателей у больных с критической ишемией нижних конечностей при комплексном лечении с применением лазеротерапии // *Лазерная медицина*. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 4–7.
- Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 14–19.
- Мансимова О.В., Гаврилюк Е.В., Конопля Е.Н. Иммуномодулирующие и кардиопротективные эффекты милдроната и мексикора в условиях острого коронарного синдрома // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 191–194.
- Николаев С.Б., Быстрова Н.А. Иммуномодулирующие эффекты мексикора в условиях гипоксии // *Вестник новых мед. технологий*. – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 207–210.
- Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.