

Эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида и лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста

А.В.Ежов¹, М.И.Макарова², Е.В.Обухова¹

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России;

²БУЗ Городская клиническая больница №9, Ижевск

Резюме. Проанализирована эффективность применения иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида – ГМДП (ликопида) и пребиотика лактулозы в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) у 160 больных пожилого возраста со стабильным течением стенокардии II и III функционального класса (НУНА, 2002), рандомизированных на 4 группы в зависимости от схем терапии. Больные 1-й группы получали стандартную терапию ИБС.

Специальные схемы терапии помимо стандартного лечения включали либо лактулозу по 10 мл 1 раз в сутки, либо ГМДП по 1 мг 1 раз в сутки, или комбинацию лактулозы с ГМДП в тех же дозах. В работе использованы клинично-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), лабораторно-биохимические методы исследования, в том числе анализ кала на дисбиоз. Эффективность лечения определялась через 2 нед после лечения в группах в целом и при делении их на больных с относительно низким (<3,5) и высоким (>3,5) коэффициентом атерогенности (КА). Применение лактулозы и ГМДП в комплексной терапии ИБС у пожилых сопровождалось более выраженными клиническими эффектами по сравнению со стандартной терапией, особенно у больных с исходным значением КА<3,5. Полученные показатели связаны с воздействием данных препаратов на такие важные патогенетические звенья атеросклероза, как иммунное воспаление и микробиоценоз толстого кишечника, ассоциированные с нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, лактулоза, ГМДП, микробиоценоз толстого кишечника, коэффициент атерогенности.

Efficiency of application glucosaminilmuramildipeptides and lactuloses in complex therapy of an ischemic heart disease at patients of advanced age

A.V.Ezhov¹, M.I.Makarova², E.V.Obukhova¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

²City Clinical Hospital Nine, Izhevsk

Summary. Efficiency of application immunodulator glucosaminilmuramildipeptides – GMDP (licopid) and prebiotic lactuloses in complex therapy of an ischemic heart disease at 160 sick advanced ages with a stable current of an angina pectoris II and III functional class, randomized on 4 groups depending on therapy schemes is analyzed. Sick 1 groups received standard therapy of an ischemic heart disease. Special schemes of therapy besides standard treatment switched on or a lactulose on 10 ml. 1 time a day; or GMDP on 1 mg. 1 time a day; or a combination of a lactulose with GMDP in the same doses. In job are used clinico-tool (an echocardiography, the test with 6-minute walking), laboratory-biochemical methods of research, including the feces analysis on disbiosis. Efficiency of treatment was defined in 2 weeks after treatment in groups as a whole and at their division into patients with rather low (<3,5) and high (>3,5) coefficient of atherogenesis (KA). Application of a lactulose and GMDP in complex therapy of an ischemic heart disease at the elderly was accompanied by more expressed clinical effects in comparison with standard therapy, especially at patients with reference value KA<3,5. The obtained data is bound to influence of the given preparations on such important pathogenetic links of an atherosclerosis, as an immune inflammation and a microbiocenosis of a thick intestine, association with disturbances of a lipid exchange.

Key words: coronary heart disease, advanced age, lactulose, GMDP, stout intestines microbiocenosis of thick intestine, coefficient of atherogenesis.

Сведения об авторах

Ежов Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА

Макарова Марина Ивановна – зав. терапевтическим отд-нием №2 БУЗ ГКБ №9 г. Ижевска

Обухова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1–3]. Используемые для лечения атеросклероза и ИБС немедикаментозные мероприятия и традиционные лекарственные препараты недостаточно эффективны, что требует поиска новых методов лечения пациентов [4]. Связь сердечно-сосудистой патологии с хроническим системным воспалительным процессом и развитием аутоиммунных реакций [5, 6], особенно у лиц пожилого возраста, предопределила развитие нового направления в терапии атеросклероза и ИБС с использованием лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Если рассматривать воспаление как этиологический и патогенетический фактор ИБС у больных пожилого возраста, то, казалось бы, нет оснований применять иммуностимулирующие препараты в его терапии. Однако воспаление у лиц старше 60 лет может быть проявлением иммунной недостаточности, которая, в свою очередь, поддерживает хроническое воспаление и способствует нарушению микробиоценоза толстого кишечника (МБТК), влияющего на обмен липопротеинов [7, 8] и потенцирование клинической манифестации иммунозависимых синдромов [9, 10]. Обоснованность применения иммуномодулирующей терапии для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время обсуждается с точки зрения активации регулирующих Т-лимфоцитов, играющих защитную роль в возникновении аутоиммунных реакций при атеросклерозе [11–13]. В связи с этим становится патогенетически обоснованным использование иммуномодуляторов и лекарственных средств, улучшающих МБТК, в комплексной терапии ИБС у пожилых. Целью исследования явилась оценка эффективности применения иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП; ликопида) и пребиотика лактулозы в комплексной терапии ИБС у больных пожилого возраста.

Материал и методы

Исследование выполнено на клинической базе кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО ИГМА в терапевтическом геронтологическом отделении №2 БУЗ ГКБ №9 г. Ижевска.

Исходя из распространенности ИБС у лиц старше 60 лет в популяции г. Ижевска, проведен теоретический расчет объема выборки (метод случайного и типологического отбора) при 90% вероятности по формуле Л.Закса (1976 г.). В исследование не включались пациенты, перенесшие в течение предыдущих 6 мес острую сосудистую катастрофу, лица с нестабильной стенокардией, больные с активными формами гепатита и получавшие терапию статинами и другими гиполлипидемическими лекарственными препаратами в течение 6 мес перед госпитализацией.

160 больных с ИБС старше 60 лет со стабильным течением стенокардии II и III функционального класса (ФК; NYHA, 2002) были разделены на 4 группы в зависимости от схем терапии, сопоставимых по основным клинико-анамнестическим показателям. 1-я группа (ТАТ) – стандартная терапия ИБС; 2-я (Л) – стандартная терапия + лактулоза по 10 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней; 3-я (ГМДП) – стандартная терапия + ГМДП по 1 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней; 4-я (Л+ГМДП) – стандартная терапия + комбинация лактулозы с ГМДП в тех же дозах. Стандартная терапия стабильной стенокардии (СС) включала в себя β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, дезагреганты, нитраты в адекватно подобранных дозах. При необходимости назначалась терапия сопутствующей артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

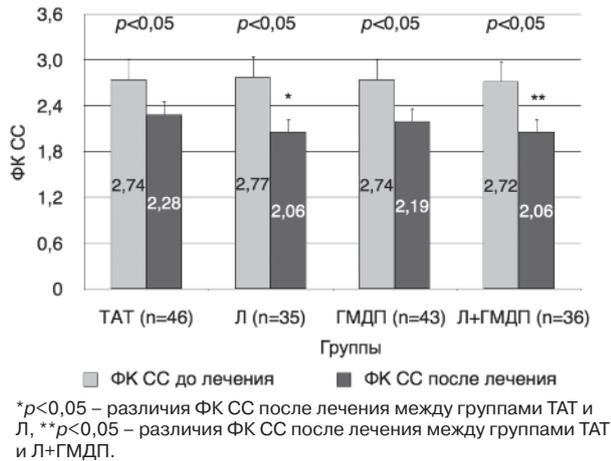
Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводились согласно рекомендациям «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», разработанным комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [14]. В динамике (до назначения специальных схем терапии и через 2 нед после лечения) оценивались показатели иммунновоспалительной реакции, липидный профиль, билирубин крови, анализы кала на дисбиоз. Эффективность лечения определялась в группах в целом и при делении их на больных с относительно низким (менее 3,5) и высоким (более 3,5) коэффициентом атерогенности (КА).

Для объективизации ФК ХСН проводили тест с 6-минутной ходьбой, соответствующей субмаксимальной нагрузке. Коэффициент атерогенности определяли по формуле А.Н.Климова (1984 г.): $КА = ОХС - ХС ЛПВП / ХС ЛПВП$, где ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. Исследование кала на дисбиоз проводилось на основе Приказа №231 от 09.06.2003 об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета целевых программ Microsoft Excel 2003 с определением M – средней арифметической величины в группе, m – ошибки средней арифметической величины, σ – среднего квадратического отклонения. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). При сравнении показателей в нескольких не равных по объему группах применялся критерий Ньюмена–Кейлса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст пациентов с ИБС составил $68,3 \pm 6,3$ года, анамнез заболевания – от $10,56 \pm 7,64$ до $13,67 \pm 7,55$ года. Во всех группах сравнения преобладали женщины (76%). Большинство больных имели III ФК СС (65,0%). Течение ИБС сопровождалось артериальной гипертензией с повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. у всех пациен-

Рис. 1. Динамика ФК стенокардии под влиянием терапии.



тов. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлена у 67,5% больных. Все обследованные пациенты по данным эхокардиографии имели атеросклероз аорты.

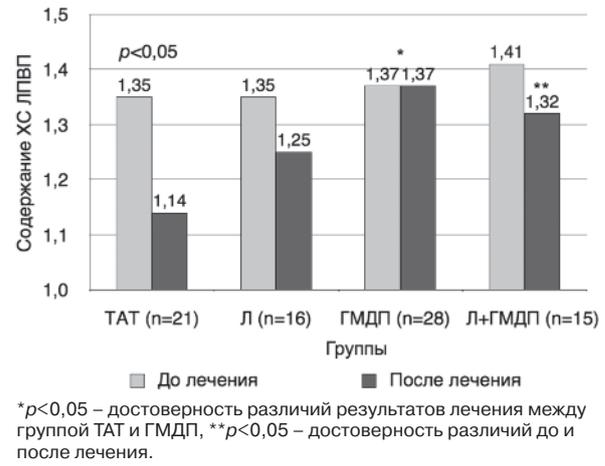
Сравнительный анализ применения разных схем терапии выявил улучшение ФК СС у обследованных больных во всех группах лечения. Наиболее рельефные изменения ФК СС произошли в группах с применением лактулозы и ее комбинации с ГМДП. Число больных со II ФК СС увеличилось в группе лечения с лактулозой (с 10 до 33 человек; $p < 0,05$) и в группе ее комбинации с ГМДП (с 12 до 34 человек; $p < 0,01$). Значения ФК СС у больных после проведенного курса лечения в этих группах достоверно ($p < 0,05$) отличались от ФК СС в группе традиционного лечения (рис. 1).

Положительные сдвиги ФК СС на фоне проводимой терапии сопровождалось значимым увеличением дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой у больных, получавших в комплексной терапии ИБС лактулозу, с 255,7 до 302,2 м ($p < 0,05$) или ГМДП – с 281,4 до 335,1 м ($p < 0,05$) и уменьшением числа пациентов с III ФК ХСН после лечения с 22 до 13 ($p < 0,01$) в группе ГМДП.

Сравнительный анализ эффективности лечения СС по основному клиническому показателю в исследуемых группах в зависимости от величины КА выявил наиболее значимые положительные сдвиги клинических показателей у пациентов с относительно низким КА по сравнению с пациентами с высоким КА при применении традиционной терапии ИБС, комплексной терапии с лактулозой или ГМДП, особенно ярко проявившиеся в группе лечения ГМДП (см. таблицу).

Анализ лабораторных показателей на фоне проводимой терапии в группах сравнения в зависимости

Рис. 2. Динамика уровня ХС ЛПВП в группах сравнения под влиянием терапии, ммоль/л.



от КА также выявил более значимые изменения у больных с относительно низким КА по сравнению с больными с высоким КА.

Достоверные изменения иммуновоспалительных показателей зафиксированы у больных с относительно низким КА при применении стандартной терапии в виде более высокого содержания моноцитов в периферической крови после лечения ($0,75 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с группами больных с относительно низким КА, получавших в комплексной терапии ИБС либо лактулозу ($0,45 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$), либо ГМДП ($0,44 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$), или их комбинацию ($0,46 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$); $p < 0,05$. Также использование традиционной терапии у больных с относительно низким КА сопровождалось тенденцией к увеличению содержания фибриногена, моноцитов и С-реактивного белка. У больных с относительно низким КА при применении ГМДП выявлен более низкий уровень С-реактивного белка после лечения по сравнению с пациентами, лечившимися традиционно ($12,00 \pm 0,00$ мг/л и $30,00 \pm 12,00$ мг/л; $p < 0,05$). Использование в комплексной терапии ИБС комбинации лактулозы с ГМДП в группе в целом сопровождалось снижением содержания моноцитов крови с $8,38 \pm 2,69$ до $6,97 \pm 2,65\%$ ($p < 0,05$) и более низким их абсолютным содержанием после лечения по сравнению с традиционной терапией ($0,46 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ и $0,75 \pm 0,29 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,05$).

Липидный спектр крови достоверно изменился при применении в комплексной терапии ИБС ГМДП в виде снижения содержания триглицеридов крови с $2,22 \pm 1,47$ до $1,89 \pm 1,21$ ммоль/л ($p < 0,05$). Стандартная терапия ИБС привела к повышению уровня КА с

Клиническая эффективность примененных схем терапии у больных с ИБС, СС в группах сравнения в зависимости от КА					
Клинические проявления стенокардии		Группы			
		TAT	Л	ГМДП	Л+ГМДП
КА < 3,5	Синдром стенокардии (качественная характеристика)	+	-	+	-
	СТФН	+	+	+	+
	ФК СС	+	+	+	+
	Тест с 6-минутной ходьбой	-	+	+	-
КА ≥ 3,5	Синдром стенокардии (качественная характеристика)	-	-	-	-
	СТФН	-	+	-	+
	ФК СС	-	+	-	+
	Тест с 6-минутной ходьбой	-	-	-	-

Примечание. «+» – достоверные положительные изменения на фоне лечения, «-» – отсутствие положительных изменений на фоне лечения, STFН – субъективная толерантность к физической нагрузке.

3,24±1,16 до 4,06±1,23 ($p<0,05$) преимущественно за счет уменьшения содержания уровня ЛПВП (в пределах референтных значений) с 1,25±0,29 до 1,13±0,27 ммоль/л ($p<0,05$); рис. 2.

Специальные схемы терапии не сопровождалась уменьшением данного показателя. Причем уровень ХС ЛПВП в группе лечения ГМДП (1,37±0,40 ммоль/л) оказался выше по сравнению с группой традиционного лечения (1,14±0,2 ммоль/л; $p<0,05$). Содержание ОХС и ХС липопротеидов низкой плотности во всех исследуемых группах не изменилось.

Благоприятное влияние применения ГМДП на состояние МБТК заключалось в уменьшении степени дисбиоза толстого кишечника с 1,59±0,50 до 1,12±0,86 ($p<0,01$) за счет пациентов с относительно низким КА и увеличении числа больных с нормальным содержанием лактобактерий с 27,3 до 72,8% ($p<0,05$). Использование лактулозы в комплексной терапии ИБС привело к уменьшению степени дисбиоза толстого кишечника с 1,73±0,52 до 1,19±0,79 ($p<0,01$), наиболее выраженному у больных с КА<3,5, снижению уровня общего билирубина с 11,15±4,97 до 8,15±1,47 ммоль/л ($p<0,01$).

Клиническая эффективность применения комбинации лактулозы с ГМДП в комплексной терапии ИБС была более значимой в сравнении с традиционным лечением ИБС, несмотря на минимальное количество выявленных нами лабораторных эффектов, заключающихся в уменьшении уровня моноцитов, что указывает на необходимость продления сроков наблюдения в данной группе пациентов.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о потенциальных возможностях применения лактулозы и ГМДП в комплексной терапии ИБС со стабильным течением стенокардии в пожилом возрасте. Более выраженные клинические эффекты применения данных препаратов мы связываем с их влиянием на такие важные взаимосвязанные звенья патогенеза атеросклероза, как иммунное воспаление, нарушение МБТК и развитие дислипидемии.

Если стандартная терапия ИБС у больных с относительно низким КА способствует усилению компенсаторных иммуновоспалительных реакций, не выходящих за пределы референтных значений, то применение ГМДП, стимулируя неспецифический иммунный ответ, уменьшает активность хронического воспаления (снижение С-реактивного белка), характерного для атеросклероза. Последнее приводит к улучшению состояния МБТК и липидного состава крови (снижение ХС ЛПВП, уменьшение степени дисбиоза). Отмечено положительное влияние ГМДП на содержание лактобактерий (повышение их количества до нормальных значений), что, возможно, ассоциировано со стимуляцией лактобациллами Т-клеточного звена иммунитета вследствие усиления продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и индукции синтеза интерферона γ и ИЛ-4 лимфоцитами [15].

Положительные клинические эффекты лактулозы в комплексной терапии ИБС у пожилых мы связываем с ее непосредственным действием на состояние микрофлоры толстого кишечника и влиянием на клеточный и гуморальный иммунитет [16]. Использование лактулозы привело к более значимому уменьшению степени дисбиоза толстого кишечника по сравнению с другими группами лечения, особенно у пациентов с относительно низким КА, что способ-

ствовало улучшению энтерогепатической циркуляции желчных кислот, играющих важную роль в нормализации липидного обмена [17, 18]. Снижение уровня общего билирубина при лечении лактулозой свидетельствует о связи состояния МБТК с функциональным состоянием печени [18].

Все виды терапии, апробированные нами в комплексной терапии ИБС у больных старше 60 лет, сопровождалась наиболее выраженными сдвигами клинических, лабораторно-биохимических показателей и состояния МБТК у лиц с относительно низким КА. Полученные результаты подтверждают наличие функциональной обратной связи уровня КА с фазой обострения аутоиммунных реакций к нативным липопротеидам низкой плотности. То есть больные с относительно низким КА характеризуются более активными аутоиммунными реакциями, возможно, играющими важную роль в инициации обострения атеросклероза и ИБС у пациентов пожилого возраста [19].

Таким образом, с целью оптимизации лечения пожилых больных с ИБС патогенетически обосновано применение наряду со стандартной терапией иммуномодулятора ГМДП и пребиотика лактулозы в течение 10–14 дней. При этом необходимо учитывать уровень КА. Относительно низкие значения КА могут быть основанием для использования этих двух препаратов, но с предпочтением назначения ГМДП. При нормальном и умеренно повышенном уровне КА лучше использовать лактулозу в пребиотической дозе.

Литература

1. Харченко В.И. и др. Смертность от болезней системы кровообращения в России и экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). *Рос. кардиол. журн.* 2005; 1 (51): 5–15.
2. Чичерина Е.Н., Милотина О.В. Системное воспаление и атеросклероз обших сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. медицина.* 2009; 2: 18–20.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2005; 4 (1): 4–8.
4. Татенкулова С.Н. и др. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность.* 2007; 10 (2): 107–110.
5. Gounopoulos P et al. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiolog* 2007; 55: 821–37.
6. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 1: 61–9.
7. Munz C et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 246–58.
8. Cooke A et al. Induction and protection of autoimmune rheumatic diseases. The role of infections. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1–7.
9. Долль М. Пробиотики и их значение для организма. *Биол. медицина.* 2007; 13 (1): 11–5.
10. Sinoc AC et al. Probiotics: facts and myths. *Clin Microb Infect* 2005; 12: 958–66.
11. Меньшиков И.В., Макарова М.И., Булатова Н.И. и др. Аутоиммунные реакции в патогенезе атеросклероза. *Клин. иммунология.* 2011; 5: 242–6.
12. Lopes LR, Kobayashi K, Matsuura Y, Matsuura E. Immunogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2 – glycoprotein I complexes in the diagnostic management of atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 37 (1): 12–9.

13. Nilsson J, Wigren M, Shah PK. Regulatory T cells and the control of modified lipoprotein autoimmunity-driven atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19: 272–6.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации ВНОК. М., 2008; с. 57–112.
15. Бондаренко ВМ, Мацулевич ТВ. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
16. Доронин АФ, Шендеров БА. Функциональное питание. М.: Гарт, 2002.
17. Самсонова НГ. и др. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2010; 3: 88–94.
18. Радченко ВГ. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2009.
19. Хлюстов В.Н. Аутоиммунные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Успехи современного естествознания*. 2007; 12: 66.