СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хлюстов В.Н.

Клиническая больница УД Президента РФ

Москва, Россия

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте старше 40 лет изменяется тимусзависимое звено иммунной системы. В периферической крови достоверно снижено количество Т-супрессоров, сочетающееся со снижением их активности. В связи с дефицитом популяции Т-супрессоров и снижением их активности возникает тимус – зависимый иммунодефицит и развивается сенсибилизация к апо-В содержащим липопротеидам. Как следствие этого происходит не програмируемый синтез аутоантител к ЛПНП с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), способствующих прогрессированию атеросклероза.

В результате длительного циркулирования ЛПНП в крови происходит их модификация. м-ЛПНП в очагах атерогенеза запускают каскад реакций, характеризующих иммунное воспаление. Весь этот процесс приобретает хроническое течение по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа с само регуляцией. При этом уже не имеет принципиального значения уровни холестерина и триглицеридов в крови, поскольку иммуновоспалительный механизм запущен, и он будет прогрессировать. В настоящей работе мы провели сравнение эффектиности экстракорпоральных методов лечения и комплекса иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы

В качестве иммуномодулирующей терапии мы применяли комплекс немедикаментозных и медикаментозных средств. В группу вмешательства было взято 198 больных ИБС с верифицированным атеросклерозом.

Алгоритмы иммуномодулирующей терапии атеросклероза включали в себя:

1. Нормализация соотношения иммунокомпетентньыъх клеток, а именно восстановление количества и активности Т-супрессоров с помощью тактивина (тимозина).
2. Прекращение воспалительного процесса в сосудистой стенке и атеросклеротической бляшке, в результате ингибирования гиперактивированных макрофагов иммуномодулятором – галавитом.
3. Очищение крови от ЦИК внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК) и альгинатами из морских водорослей.
4. Снижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) полиненасыщенными жирными кислотами класса ОМЕГА-3 (Эйконолом) и наружной лазерной терапией (НЛТ).

Для сравнения нами были взяты 13 больных с выраженными проявлениями атеросклероза – поражением 2-3 коронарных сосудов и гиперлипопротеидемией (ГЛП) из отделения гемодиализа и плазмафереза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова у которых проводили экстракорпоральное лечение с применением плазмафереза, иммуносорбции ЛПНП на имуносорбентах с иммобилизованными моноклональными (МкАт) и поликлональнвми (ПкАт) антителами животных к ЛПНП человека; сорбцию ЛПНП на сорбенте с иммобилизоыванным гепарином и иммуносорбцию аутоантител к ЛПНП на сорбенте с иммобилизованными ЛПНП.

В качестве контроля эффективности лечения атеросклероза испльзовались биохимические и иммунохимические методы исследования. количественное определение ауиоантител к ЛПНП проводилось иммуноферментным методом.

Результаты

<u>Влияние комплекса иммуномодулирующей терапии на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП</u>

У обследованных больных до проведения комплекса иммуномодулирующей терапии коэффициент атерогенности (К.А.) составил 5,9 за счет сниженного количества Хс ЛПВП и повышеного уровня Хс ЛПНП. Количество аутоантител к ЛПНП в плазме крови составило 130 мкг/мл (N = 50), а в ЦИК 1,78 мкг/мл (N = 0.5). При этом коэффициент аутоагрессии составил 3,7 (N = 1.2 – 2.4).

После проведения курса иммуномодулирующей терапии в течении 10 дней К.А. снизился на 68% - до 1,9 за счет резкого повышения Хс ЛПВП с 1,0 до 2 ммоль/л. При этом уменьшилось количество аутоантител к ЛПНП в плазме крови на 46% - до 70

мкг/мл и в ЦИК на 62% - до 0,68 мкг/мл. При этом нормализовался коэффициент соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров (Тх/Тс) = 2,4 (табл. 1)

Таблица 1. Динамика показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета до лечения и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Хс общий	6,9±0,5	5,8±0,3
Хс ЛПНП	4,6±0,5	3,17±0,4
Хс ЛПВП	1,0±0,1	2,0±0,1
Триглицериды	2,9±0,4	1,38±0,3
К.А.	5,9	1,9
Аутоантитела к ЛПНП в плазме	130,0±8,8	70,0±6,4
Аутоантитела к ЛПНП в ЦИК	1,78±0,34	0,68±0,28

При обследовании через три месяца сохранился эффект действия курса иммуномодулирующей терапии в виде сниженного количества аутоантител к ЛПНП в плазме крови на уровне 80 мкг/мл, нормального количества Хс ЛПВП 1,6 – 1,8 ммоль/л и пониженного коэффициента аутоагрессии в пределах 2,4 – 2,6.

Влияние иммуносорбции ЛПНП на колонках с МкАт на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП

При проведении процедур иммуносорбции с использованием колонок с моноклональными антителами к ЛПНП количество аутоантител к ЛПНП уменьшилось в среднем на 36,2% в плазме крови и в ЦИК на 28%. При этом содержание общего холестерина, Хс ЛПНП и триглицеридов уменьшилось в среднем на 50%, а Хс ЛПВП на 28% и К.А. на 33% (табл. 2).

ица 2. Динамика показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета до лечения и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Хс общий	8,99±2,38	4,49±1,47
Хс ЛПНП	7,2±2,6	3,2±1,7
Хс ЛПВП	0,88±0,15	0,62±0,6
Триглицериды	1,93±0,78	0,95±0,37
К.А.	9,2	6,16
Аутоантитела к ЛПНП в плазме	114,06±8,3	73,9±21,8
Аутоантитела к ЛПНП в ЦИК	1,89±0,44	1,38±0,34

Влияние иммуносорбции ЛПНП на колонках с ПкАт на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП

При проведении процедур афереза ЛПНП на иммуносорбционных колонках с иммобилизованными поликлональными антителами к ЛПНП количество аутоантител к ЛПНП снизилось в плазме крови на 15,2%, а в ЦИК на 29,6%. При этом уменьшились концентрации общего холестерина, Хс ЛПНП, триглицеридов в среднем на 41 – 57%, а К.А. на 37% (табл. 3).

Влияние иммуносорбции ЛПНП на колонках с иммобилизованным гепарином на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП

При проведении процедур плазмосорбции ЛПНП с использованием колонок с иммобилизованным гепарином количество аутоантител к ЛПНП уменьшилось в среднем в плазме крови на 38% и в ЦИК на 32%. При этом уменьшилась концентрация общего холестерина, Хс ЛПНП и триглицеридов в среднем 46 – 54%, а К.А. на 51% (табл. 4).

Таблица 3. Динамика показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета до лечения и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Хс общий	7,16±1,67	3,631,15
Хс ЛПНП	5,421,3	2,490,8
Хс ЛПВП	1,06±0,15	0,78±0,14
Триглицериды	2,2±1,2	0,77±0,3
К.А.	5,7	3,6
Аутоантитела к ЛПНП в плазме	104,8±10,68	90,5±14,2
Аутоантитела к ЛПНП в ЦИК	2,47±0,98	1,86±0,86

Таблица 4. Динамика показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета до лечения и после лечения.

Показатель	До лечения	После лечения
Хс общий	7,06±1,6	3,4±0,5
Хс ЛПНП	5,5±1,5	2,3±0,5
Хс ЛПВП	0,86±0,06	0,78±0,06
Триглицериды	1,4±0,1	0,74±0,1
К.А.	7,2	3,3
Аутоантитела к ЛПНП в плазме	116,3±23,96	62,6±13,02
Аутоантитела к ЛПНП в ЦИК	2,45±0,95	1,8±0,92

Влияние плазмафереза на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП

При проведении процедур плазмафереза количество аутоантител к ЛПНП уменьшилось в плазме крови на 42% и в ЦИК на 29%. При этом уменьшилась концентрация общего холестерина, Хс ЛПНП и триглицеридов в среднем на 30 – 46%, а К.А. на 27% (табл. 5).

Таблица 5. Динамика показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета до лечения и после лечения.

Показатель	До лечения	После лечения
Хс общий	8,4±0,6	4,4±0,97
Хс ЛПНП	6,8±0,6	3,38±0,6
Хс ЛПВП	0,82±0,09	0,57±0,05
Триглицериды	1,65±0,23	0,99±0,01
К.А.	9,2	6,7
Аутоантитела к ЛПНП в плазме	161,87±58,1	82,5±30,5
Аутоантитела к ЛПНП в ЦИК	2,29±1,5	1,33±0,77

Влияние иммуносорбции аутоантител к ЛПНП на колонках с иммобилизованными собственными ЛПНП на показатели липидтранспортной системы и уровень аутоантител к ЛПНП

При проведении процедур иммуносорбции аутоантител к ЛПНП с использованием колонок с иммобилизованными собственными ЛПНП на сефарозе 4В удалялись аутоантитела не связанные в ЦИК «ЛПНП+аутоантитело». В среднем количество аутоантител в плазме крови снизилось на 39,4%, а в ЦИК на 2,5%. При этом количество холестерина и триглицеридов не менялось.

Обсуждение

Как видно из наших результатов самым эффективным способом для нормализации показателей липидтранспортной системы и состояния аутоиммунитета является комплекс иммуномодулирующей терапии.

Из экстракорпоральных методов наилучшим для снижения количества аутоантител к ЛПНП как в плазме крови так и в ЦИК является плазмаферез и сорбция на сорбенте с иммобилизованным гепарином. Так как в первом случае удаляются макромолекулярные соединения, в том числе и ЦИК «ЛПНП+аутоантитело». Во втором случае гепарин, иммобилизованный на CnBr-сефарозу, способствует удалению всевозможных иммунных комплексов и в том числе «ЛПНП+аутоантитело». Здесь

прослеживается следующая цепочка. При взаимодействии антител (аутоантител) с антигеном (ЛПНП) на Fc-фрагменте иммуноглобулинов активируется участок связывания для C1q компонента комплемента. После чего последний активируется и сним связывается фибронектин, у которого открываются участки связывания с гепарином. В нашем случае гепарин, связанный ковалентно с твердой фазой (CnBr-сефарозой), способствует удалению всей этой сложной молекулы иммунного комплекса из русла крови.

На третьем месте по эффективности удаления аутоантител к ЛПНП из плазмы крови стоит сорбция на иммуносорбентах с иммобилизованными моноклональными антителами животного к ЛПНП человека. Это происходит в результате того, что моноклональные антитела связываются только с одной антигенной детерминантой ЛПНП, оставляя остальные места связывания свободными для взаимодействия с аутоантителами к ЛПНП. Поэтому при сорбции на данном сорбенте происходит удаление из плазмы как ЛПНП, так и аутоантител.

Применение иммуносорбентов с иммобилизованными поликлональными антителами животного к ЛПНП человека оказалось менее эффективным для удаления аутоантител к ЛПНП из плазмы. Поликлональные антитела связываются со многими антигенными детерминантами ЛПНП и естественно конкурируют за места связывания с аутоантителами к ЛПНП. Кроме этого антитела к ЛПНП, связанные ковалентными связями с твердой фазой (CnBr-сефарозой), являются более конкурентно способными. Так как конкуренция в подобных подвижных системах «твердая фаза + антитело» - «антиген + аутоантитело» всегда идет в пользу веществ свяхзанных с твердой фазой.

На последнем месте по эффективности удаления аутоантител к ЛПНП из ЦИК находится сорбция на иммуносорбенте с иммобилизованными собственными ЛПНП, что на первый взгляд является довольно необъяснимым фактом. Известно, что при ультрацентрифугировании липопротеидов совместно с ЛПНП флотируют и ЦИК «ЛПНП +аутоантитело». В результате для приготовления иммуносорбента «ЛПНП + CnBr-сефароза» были использованы ЛПНП существенно «загряненные» аутоантителами. При ковалентном связывании с твердой фазой комплексов «ЛПНП+аутоантитело» присходит блокирование антигенных детерминант ЛПНП, способных связываться с высокоаффинными аутоантителами, и в связи с этим снижается емкость подобных сорбентов, приготовленных на основе неочищенных ЛПНП.

Выводы

1. Применение афереза ЛПНП у больных ИБС и ГЛП выявило снижение аутоантител к ЛПНП как в плазме крови так и в циркулирующих иммунных комплесах: на сорбентах с МкАт соответственно на 36% и 28%; на сорбентах с ПкАт на 15% и 29%; на гепарин – сефарозе на 38% и 32%. Применение плазмафереза снижает количество аутоантител к ЛПНП в плазме на 42% и в ЦИК на 29%. При этом снижается концентрация не только общего холестерина, Хс ЛПНП, триглицеридов, но и Хс ЛПВП.
2. Применение комплекса иммуномодулирующей терапии у больных ИБС приводит к значительному снижению аутоантител к ЛПНП: в плазме крови на 46%, в ЦИК на 62%. При этом коэффициент атерогенности снижается на 68% за счет резкого прироста Хс ЛПВП.
3. Применение комплекса иммуномодулирующей терапии приводит к нормализации соотношения иммунокомпетентных клеток и снижению аутоагрессии в виде непрограмируемого синтеза аутоантител к ЛПНП и образования ЦИК «ЛПНП+аутоантитело», обладающих повышенными атерогенными свойствами.

Эффект после действия комплекса иммуномодулирующей терапии сохраняется в течение 3–4 месяцев