

УДК 616.127+612.438+615.357

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ ТИМАЛИНА

Каменев В.Ф., Журавлёв Ю.И.

*Белгородский государственный университет, Белгород*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Проведена сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с кардиальным атеросклерозом (стенокардия, аритмия, сердечная недостаточность) тимическими гормонами (тималином).**

**Тималин в дозе по 10 мг на протяжении 10 дней не обеспечивает существенной динамики у больных как со стороны клинической картины, так и со стороны иммунной и фибринолитической систем. В тоже время применение тималина в дозе по 50 мг на протяжении 5 дней позволяет уменьшить частоту приступов при стенокардии, снизить дозы антиаритмических препаратов при аритмиях, сердечных гликозидов при сердечной недостаточности.**

**Параллельно с этим у больных возрастает уровень СДЗ, E-РОКтакт и E<sub>γ</sub>-РОК, повышается фибринолитическая активность крови, что в совокупности свидетельствует о снижении риска тромботических осложнений.**

В настоящее время для коррекции нарушений в системах иммунитета и гемостаза, в частности со стороны фибринолитической системы, у больных ИБС получили применение препараты тимуса (тактивин, тималин, тимозин, тимопозтин, тимическим фактор. Оказывая влияние на различные этапы иммуногенеза, они способствуют превращению преТ-клеток в Т<sub>1</sub>-клетки с последующей трансформацией их в иммунокомпетентные лимфоциты [3, 4]. В процессе созревания Т-лимфоциты дифференцируются на Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, которые через систему гуморальных факторов регулируют В-систему иммунитета, фагоцитоз и фибринолиз. Ввиду наличия у больных, страдающих атеросклерозом, выраженной дисфункции в системах иммунитета и фибринолиза, приобретающих роль патогенетических факторов и способствующих прогрессированию заболевания и развитию осложнений [1, 2], мы изучили возможность коррекции этих нарушений тималином у больных стенокардиями, аритмиями, сердечной недостаточности, возникающей на фоне атеросклероза.

В наших исследованиях тималин применялся в дозе до 50 мг на протяжении 4-5 дней, так низкие и средние дозы этого препарата (до 10 мг), в течение 10 дней (48 больных) – не обеспечивали положительной динамики в течении этих заболеваний и не вызывали существенных изменений в иммунной и фибринолитической системах.

Для оценки иммунной определяли: уровень субпопуляций Т- и В-лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD19 с помощью наборов моноклональных антител (МАТ) иммунофлуоресцентным методом (Г. Фримель, 1987, Ленинградский НИИ гематологии, 1986, Ю. Кубица, 1967); рецепторный аппарат моноцитов (ЕА-РОМ, ЕАС-РОМ) по Ward K.N. и соавт. (1984); тест чувствительности Т-лимфоцитов к Тактивину (Е-РОКтакт.) по Кирзон С. С. (1981); наличие на лимфоцитах рецепторов к урокиназе (Е<sub>γ</sub>-РОК) по Bratchik A.M., Beloglazov V. A. et al., (1988); реакцию бласттрансформации лимфоцитов с ФГА по Bach F. et Hirschorn (1963) в модификации Чернушенко Е. Ф. и Когосовой Л. С. (1978); поглонительную способность поли- и моно-

нуклеарных фагоцитов периферической крови по Roynor R.H. et al. (1981); уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови по Digeon M. I. et al. (1977).

При оценке фибринолитической системы крови определяли количество фибриногена и фибринолитическую активность крови по Lasar N. (1967), а также иммуноферментным методом; активность кровяного активатора плазминогена по Januszko N. D. et Dubinska L. (1985); антиплазминовую активность крови по Niewiarowski S. (1969); продукты деградации фибриногена по Nanniga L. B., Guest M. (1967) и, параллельно, - иммуноферментным методом.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере IBM PC/AT с

использованием программы «Microsoft Excel» с применением вариационных методов статистики Фишера-Стьюдента.

Обследовано 32 больных, страдающих коронарным атеросклерозом в возрасте от 38 до 63 лет (средний возраст –  $54 \pm 1,3$  года), из них у 12 больных в клинической картине доминировала клиника стабильной стенокардии II-III функциональных классов, у 10 чел. – симптоматической гипертонии и у 10 чел. – нарушений сердечного ритма. Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. Иммунная и фибринолитическая системы у всех больных оценивались дважды: до начала лечения и при выписке из стационара.

**Таблица 1.** Показатели иммунной реактивности у больных с коронарным атеросклерозом после терапии тималином ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных пациентов			
	Практически здоровые	Пациенты с коронарным атеросклерозом		
		При поступлении	После применения тималина по 10 мг е/д (10 дней)	После применения тималина по 40-50 мг е/д (5 дней)
СДЗ, %	$66,52 \pm 2,12$	$48,48 \pm 2,11^*$	$52,32 \pm 3,13^{***}$	$58,74 \pm 2,24^{***}$
СД19, %	$14,91 \pm 1,22$	$27,22 \pm 1,82^*$	$21,31 \pm 2,24^{***}$	$17,12 \pm 2,1^{***}$
Е-РОКтакт, %	$68,73 \pm 1,51$	$55,05 \pm 1,32^*$	$58,11 \pm 2,42^{***}$	$60,43 \pm 1,44^{***}$
Е <sub>v</sub> -РОК, %	$16,3 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,4^*$	$9,1 \pm 0,6^{***}$	$12,2 \pm 0,7^{***}$
ФЧ нейтрофилов, %	$67,6 \pm 2,3$	$62,2 \pm 3,1^*$	$61,3 \pm 2,8^{***}$	$65,1 \pm 3,3^{***}$
ФИ нейтрофилов (кол-во частиц латекса в 1 клетке), %	$5,63 \pm 0,56$	$3,12 \pm 0,37^*$	$3,64 \pm 0,31^{***}$	$4,21 \pm 0,48^{***}$
ФЧ моноцитов, %	$41,21 \pm 1,56$	$34,21 \pm 1,53^*$	$37,21 \pm 1,33^{***}$	$39,82 \pm 1,61^{***}$
ФИ моноцитов (кол-во частиц латекса в 1 клетке), %	$4,22 \pm 0,21$	$3,11 \pm 0,32^*$	$3,82 \pm 0,38^{***}$	$4,16 \pm 0,29^{***}$
ЕА-РОМ, %	$39,62 \pm 1,21$	$21,76 \pm 1,57^*$	$24,88 \pm 1,62^{***}$	$31,42 \pm 1,42^{***}$
ЕАС-РОМ, %	$32,63 \pm 1,32$	$24,05 \pm 1,62^*$	$26,21 \pm 1,74^{***}$	$29,74 \pm 1,54^{***}$
РБТЛ, %	$58,3 \pm 1,0$	$46,1 \pm 0,5^*$	$47,2 \pm 0,8^{***}$	$52,3 \pm 1,1^{***}$
ЦИК E <sub>280</sub>	$0,194 \pm 0,011$	$0,289 \pm 0,014^*$	$0,296 \pm 0,015^{***}$	$0,236 \pm 0,016^{***}$

Примечание:

\* - различия достоверны в сравнении с нормой ( $p < 0,001-0,05$ );

\*\* - различия достоверны в группах до- и после лечения тималином в дозе по 40-50 мг 4-5 дней ( $p < 0,001-0,1$ );

\*\*\* - различия достоверны в группах до- и после лечения тималином по 10 мг ежедневно 10 дней ( $p < 0,1-0,05$ ).

После проведенного лечения с применением тималина в дозе по 50 мг на протяжении 4-5 дней положительный клинический эффект отмечался у 27 больных.

При стенокардии уменьшалась частота приступов стенокардии, что позволило снизить дозы антиангинальных препаратов. При аритмиях удалось достичь

уменьшения доз  $\beta$ -адреноблокаторов, а при сердечной недостаточности – сердечных гликозидов.

При поступлении в стационар уровень СДЗ, Е-РОКтакт и  $E_y$ -РОК снижены и равняются  $48,48 \pm 2,11\%$ ,  $55,05 \pm 1,32\%$  и  $8,3 \pm 0,4\%$  соответственно, а уровень СД19 повышен до  $27,22 \pm 1,82\%$ . После проведенного лечения по предлагаемой методике число СДЗ, Е-РОКтакт и  $E_y$ -РОК достоверно возрастало до  $58,74 \pm 2,24\%$ ,  $60,43 \pm 1,44\%$ ,  $12,2 \pm 0,7\%$  соответственно ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,001$  соответственно, табл. 1).

Однако нормальных величин эти показатели не достигали (в сравнении с нормой во всех случаях  $p < 0,001$ ). Содержание же СД19 снижалось до нормальных величин -  $17,12 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Под влиянием тималина у больных кардиальным атеросклерозом повышалась функциональная активность Т-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовали показатели РБТЛ, уровень которой после лечения достоверно повышался с исходных  $46,1 \pm 0,5\%$  до  $52,3 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ), хотя, в сравнении с нормой, он оставался все же сниженным ( $p < 0,001$ ). Фагоцитарное число нейтрофилов до и после лечения не отличалось от нормальных цифр –  $62,2 \pm 3,1\%$

и  $65,1 \pm 3,3\%$ . Фагоцитарный же индекс этих клеток при поступлении был достоверно ниже нормы –  $3,12 \pm 0,37$  ( $p < 0,001$ ). После применения тималина отмечалось возрастание этого показателя до нормальных величин –  $4,21 \pm 0,43$  ( $p < 0,1$ ).

У больных кардиальным атеросклерозом до лечения отмечалось снижение относительно нормы фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса моноцитов – соответственно до  $34,21 \pm 1,53\%$  и  $3,11 \pm 0,32$  ( $p < 0,01$ ). После лечения оба эти показатели увеличивались до нормальных величин –  $39,82 \pm 1,61\%$  и  $4,16 \pm 0,29$ . Применение тималина способствовало также увеличению количества ЕА-РОМ и ЕАС-РОМ. Так, если при поступлении число этих клеток составляло  $21,76 \pm 1,37\%$  и  $24,05 \pm 1,62\%$ , то после лечения количество ЕА-РОМ увеличивалось до  $31,42 \pm 1,42\%$  ( $p < 0,001$ ), оставаясь между тем ниже нормы ( $p < 0,001$ ); уровень же ЕАС-РОМ возрастал до нормальных величин –  $29,74 \pm 1,54\%$  ( $p < 0,02$ ). Под влиянием тималина наблюдалось снижение содержание ЦИК с  $0,289 \pm 0,014 E_{280}$  до  $0,236 \pm 0,016 E_{280}$  ( $p < 0,05$ ), однако по сравнению с нормой этот показатель оставался повышенным ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Показатели фибринолитической системы у больных кардиальным атеросклерозом после терапии тималином ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных пациентов			
	Практически здоровые	Пациенты с кардиальным атеросклерозом		
		При поступлении	После применения тималина 10 мг е/д (10 дней)	После применения тималина по 40-50 мг е/д (5 дней)
Активность кровяного активатора плазминогена, %	$100,00 \pm 2,41$	$69,42 \pm 2,39^*$	$72,21 \pm 1,22^{***}$	$87,47 \pm 2,24^{**}$
Урокиназная активность мочи, $mm^2$	$849,4 \pm 21,1$	$649,8 \pm 14,5^*$	$621,3 \pm 13,1^{***}$	$593,7 \pm 12,1^{**}$
Антиплазминовая активность, мин	$23,93 \pm 1,92$	$25,88 \pm 1,33^*$	$24,42 \pm 1,42^{***}$	$27,14 \pm 1,52^{**}$
Фибриноген, г/л	$3,63 \pm 0,18$	$4,51 \pm 0,24^*$	$4,11 \pm 0,18^{***}$	$3,84 \pm 0,21^{**}$

Примечание:

\* – различия достоверны в сравнении с нормой ( $p < 0,001-0,5$ );

\*\* – различия достоверны в группах до- и после лечения тималином в дозе по 40-50 мг 4-5 дней ( $p < 0,001-0,05$ );

\*\*\* – различия достоверны в группах до- и после лечения тималином по 10 мг е/д 10 дней ( $p < 0,5$ ).

Под влиянием тималина возрастала активность кровяного активатора плазминогена с  $62,4 \pm 2,39\%$  до  $87,47 \pm 2,24\%$  ( $p < 0,001$ ), хотя относительно нормы она оставалась сниженной ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Наблюдалось уменьшение урокиназной активности мочи – с  $649,8 \pm 14,5 \text{ мм}^2$  до  $593,7 \pm 12,1 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ). Антиплазминовая активность крови как до, так и после лечения при этом достоверно не отличалась от нормальных цифр, хотя после применения тималина установлена тенденция к ее умеренному увеличению – с  $25,88 \pm 1,33$  мин. до  $27,14 \pm 1,52$  мин. Под влиянием лечения тималином снижалось также содержание фибриногена с  $4,51 \pm 0,24 \text{ г/л}$  до  $3,84 \pm 0,21 \text{ г/л}$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при кардиальных проявлениях атеросклероза применение высоких доз тималина позволяет нивелировать нарушения в отдельных звеньях иммунитета: повысить функциональную активность Т-клеточного звена, фагоцитарную способность нейтрофилов, уровень ЕА-РОМ и ЕАС-РОМ, то есть тех звеньев иммунитета, которые ответственны за утилизацию из организма атерогенных липопротеидов (Климов А.Н., 1984). Вместе с этим обращает на себя внимание тот факт, что под влиянием предлагаемых доз тималина существенно возрастает фибринолитическая активность в крови.

Выявленное снижение урокиназной активности мочи, с параллельным возрастанием уровня урокиназоположительных лимфоцитов под влиянием предлагаемых доз тималина у больных атеросклерозом, можно рассматривать как саногенетический механизм, выражающийся в захвате урокиназы рецепторами лимфоцитов и транспортировке ее в места повышенной потребности. Повышение фибринолитической активности крови можно рассматривать как фактор предупреждения тромботических осложнений у этой категории больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Каменев В.Ф., Функциональная взаимосвязь иммунной и фибринолитической систем у больных с сочетанным течением хронических обструктивных заболеваний легких и атеросклероза.- Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – НИИ фтизиатрии и пульмонологии АН Украины. - Киев, 1994.
2. Климов А.Н., Атеросклероз и иммунная реактивность.- Л: Медицина, 1990.
3. Goldstein J. L., Brown M.S. // *Ann. Rev. Biochem.*- 1977.- V. 46.- P. 897.
4. Goldstein J.L., Anderson R. C. W., Buja L.N. et al. // *J. Clin. Invest.*- 1977.- V. 59, P. 1196-1202.

### THE ESTIMATION OF EFFECTIVE TREATMENT BY THYMUS HORMONES TIMALIN OF ISCHEMIC DISEASES

Kamenev V. F., Zhuravlev Yu. I.

*Belgorod State University, Belgorod*

The comparative estimation of efficiency treatment of cardiac atherosclerosis (stenocardias, arrhythmia, cardiac insufficiency) by thymus hormones (Timalin).

Timalin, 10 mg/day for 10 days, does not provide essential dynamics of the clinical picture, immune and fibrinolytic systems. At the same time Timalin, 50 mg/day for 5 days, reduces the frequency of heart attacks, the dose of antiarrhythmic medicines at arrhythmia and the dose of cardiac glycosides at cardiac insufficiency.

There increasing of CD3 is shown, as well as blood fibrinolytic activity, that gives decreasing of thrombotic complications.