

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ЦИТОКИНОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

В статье рассматривается влияние экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии (ЭАГМТ) на показатели цитокинового статуса у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым на фоне традиционного лечения было проведено 5 сеансов магнитотерапии по стандартной методике. Дополнительное назначение курса ЭАГМТ вызывает статистически достоверное ускорение нормализации цитокинового статуса по некоторому количеству изученных показателей.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, низкочастотная магнитотерапия, цитокины.

В последнее время интерес исследователей привлекает роль иммунных факторов в развитии атеросклеротического процесса, и, в частности, наиболее грозного проявления атеросклероза - инфаркта миокарда (ИМ) [21, 27]. Цитокиновой активации в патогенезе ИМ придается все большее значение. Вслед за развитием ИМ происходит высвобождение цитокинов из миокарда с целью восстановления пораженного участка ткани, адаптации к повреждению [15, 19]. Воздействие цитокинов может быть благоприятным, приводить к заживлению и восстановлению функции, или неблагоприятным, и вызывать ремоделирование левого желудочка и развитие сердечной недостаточности [13, 14, 25, 26].

Учитывая распространенность ИМ и структуру осложнений, лечение и профилактика заболевания представляет собой актуальную задачу. Существенное развитие получил комплексный подход к терапии и профилактике осложнений данной патологии, в том числе и подключение к лечению физических факторов. Одной из перспективных и активно изучаемых методик является низкочастотная магнитотерапия [3].

К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных о воздействии низкочастотного магнитного поля (МП) на организм. Имеются сведения о гипотензивном, спазмолитическом, дезагрегационном, гипокоагуляционном, гиполлипидемическом, анальгизирующем действии магнитотерапии [22]. МП улучшает регионарное кровообращение и микроциркуляцию, влияет на иммунные и нейро-вегетативные процессы [20].

Одной из методик использования магнитных полей является экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия (ЭАГМТ). Установлено, что ЭАГМТ стимулирует иммунную систему в виде увеличения исходно сниженного числа Т-лимфоцитов и возрастания фагоцитарной активности нейтрофилов. ЭАГМТ легко сочетается с традиционными методами лечения. Кроме того, необходимо отметить экономическую доступность процедур, их безболезненность и комфортабельность для пациентов. Учитывая патогенетические особенности механизма действия ЭАГМТ, как стимулятора клеточного и гуморального иммунитета, является обоснованным ее применение при лечении заболеваний с выраженным воспалительным компонентом [1-2, 7]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии ЭАГМТ на активаторы воспалительного каскада - цитокины [4-5, 9].

Цель исследования - изучение и оценка влияния ЭАГМТ на динамику цитокинов пациентов с ИМ для

повышения эффективности традиционной терапии данной патологии.

Материалы и методы

Обследовано на базе "Гродненского областного кардиологического центра" 72 пациента с ИМ, из них 59 мужчины и 13 женщин, в возрасте от 34 до 78 лет (средний возраст - $56,6 \pm 1,16$ года). Группу сравнения составили 20 пациентов со стабильным течением ИБС: стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс II-III.

Обследованные пациенты были сформированы в 2 подгруппы в зависимости от проводимой терапии. Контрольную группу (КГ) составили 22 пациента с ИМ на фоне проведения стандартной медикаментозной терапии; основная группа (ОГ) - 50 пациентов, в лечение которых была включена ЭАГМТ. Аутогемомангнитотерапия проводилась аппаратом "НемоSPOK" (ООО "Магномед", Беларусь-Германия) в течение 30 минут путем воздействия импульсного магнитного поля (60-200 Гц), модулированного частотой 10 Гц при индукции $140 + 10$ мТл на кровь. Курс ЭАГМТ - 5 процедур ежедневно, через 48 часов после поступления в стационар.

Наличие ИМ устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов на основании клинических, электрокардиологических и энзимологических данных. Всем больным назначались антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, \square -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, гиполлипидемические препараты.

В исследование не включали больных с острыми или обострением хронических воспалительных процессов, онкологическими и системными заболеваниями, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, нарушениями в системе гемостаза.

Данные параметры изучали в динамике на трех этапах исследования, которые включали: исходные данные при поступлении, на 7-е сутки стандартной терапии ИМ (или комбинированного с ЭАГМТ лечения инфаркта миокарда) и контроль изучаемых параметров на 21-е сутки течения заболевания.

У обследованной группы пациентов определяли уровни провоспалительных цитокинов - ИЛ-6, ИЛ-1 \square ; а также уровень хемокина MCP-1, молекулы адгезии ICAM-1 и факторы роста - TGF- \square 2 и VEGF. Исследования проводили в сыворотке крови пациентов ИМ. Содержание цитокинов исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием специальных тест-систем DRG Instruments GmbH, Германия. Результаты выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Чувствительность определения - 0,5 пг/мл.

Обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение данных проводили с использованием критерия Фридмана для определения изменений в пределах каждой группы, относящихся к продолжительности испытаний. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Уровень $p < 0,05$ рассматривался как значимый.

Результаты и обсуждение

Согласно литературным источникам, чем выраженнее клинические проявления ИБС, тем выше концентрация различных компонентов воспалительного каскада [13]. Так, у больных ИМ наблюдаются следующие изменения в содержании цитокинов, хемокинов и факторов роста в зависимости от проводимой терапии.

Таблица 1 - Показатели активности системного воспаления у пациентов с ИМ в зависимости от проводимой терапии

	ССН ФК II-III (n=20)	Контрольная группа (n=22)			Основная группа (n=50)		
		Исходно	7-ые сутки	21-е сутки	исходно	7-ые сутки	21-е сутки
IL-1 β , пг/мл	5,0 [3,5;5,5]	4,05 [3,5;5,0]	10,0 [9,7;11,6]	15,6* [13,0;17,8]	5,9 [4,1;11,0]	5,5 [4,0;10,5]	8,0* [5,0;13,5]
IL-6, пг/мл	4,0 [3,0;9,35]	10,0 [3,0;16,0]	18,0 [6,0;35,0]	13,0* [3,0;17,0]	10,0 [2,0;31,0]	3,4 [0,612;0]	0,95* [0,1;8,0]
MCP-1, пг/мл	3,7 [2,9;4,45]	32,5 [5,0;46,0]	35,0 [3,4;41,0]	33,5 [3,2;46,0]	32,0 [4,5;70,0]	10,9 [3,5;42]	13,4* [3,5;64,0]
TGF β 2, пг/мл	1135 [650;1735]	1300 [750;1700]	1050 [750;1450]	1125 [900;1530]	1752 [1350;3300]	1665 [1150;2750]	2050* [1500;2700]
VEGF, пг/мл	14,65 [11,8;29,0]	18,55 [16,2;40,0]	19,1 [13,8;46,0]	42,0 [16,5;47,0]	15,0 [11,0;31,0]	26,5 [13,8;38]	23,5* [16,0;40,0]
ICAM, пг/мл	93,5 [30,0;225]	197,5 [110;275]	117,5 [48,0;420]	300,0 [155;365]	120 [85;225]	339 [257;440]	590* [300;940]

* Достоверность различий показателей $p < 0,05$

Таким образом, на фоне традиционной терапии (КГ) наблюдалось существенное повышение уровня ИЛ-1 β и ИЛ6 по сравнению с исходными данными: с 4,05 [3,5;5,0] до 15,6 [13,0;17,8] пг/мл, $p < 0,0001$ и с 10,0 [3,0;16,0] до 13,0 [3,0;17,0] пг/мл, $p < 0,00261$, соответственно. Это свидетельствует о медленном прогрессировании воспалительного процесса. На фоне лечения с использованием ЭАГМТ у больных ИМ наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов: ИЛ6 до 0,95 [0,1;8,0] пг/мл (исходно 10,0 [2,0;31,0] пг/мл), $p < 0,0002$; а MCP-1- до 13,4 [3,5;64,0] пг/мл (исходно 32,0 [4,5;70,0] пг/мл), $p < 0,02017$. Это свидетельствует об угасании воспалительного процесса и снижении риска внезапной коронарной смерти [5, 10, 29, 31].

При комбинированном лечении пациентов с ИМ были получены результаты, указывающие на улучшение репарации и восстановление функции поврежденного миокарда. Так, мы отметили увеличение продукции VEGF: 23,5 [16,0;40,0] против 15,0 [11,0;31,0] пг/мл в начале лечения, $p < 0,0153$. Эндотелиальный фактор роста играет значимую роль в формировании новых коронарных артериол [6]. Giurgea A.G. считает, что VEGF, продуцируемый мононуклеарами периферической крови, способствует ангиогенезу и реэндотелизации у пациентов с ИМ [30]. Кроме того, согласно результатам исследования REVASC введение генно-инженерного фактора роста продемонстрировало клиническое улучшение у па-

циентов с ИБС [8, 16]. Надо отметить, что максимальные значения VEGF были получены после окончания курса ЭАГМТ, на 7-е сутки течения ОИМ, и составил 26.513,8; 38] пг/мл.

Некоторый дополнительный кардиопротекторный эффект при комбинированном лечении мы получили за счет увеличения продукции трансформирующего фактора роста $\square 2$ (TGF- $\square 2$) : 2050 [1500;2700] пг/мл при ис-

ходном уровне 1752 [1350;3300] пг/мл, $p < 0,04904$. TGF- \square способствует усилению пролиферации миофибробластов и увеличению времени переносимости гипоксии кардиомиоцитами, стимулирует их рост [23]. Регуляторное влияние TGF- \square на функциональную активность клеток кровеносных сосудов свидетельствует о его возможност-

ти влиять на образование новых капилляров. При этом известно, что TGF- \square обладает сильным противовоспалительным действием на клетки сосудов [9, 28].

Обнаружено, что у пациентов с острыми коронарными событиями адгезия нейтрофилов к эндотелию происходит гораздо активнее, чем у больных со стабильной ИБС, а их миграция в очаг повреждения опосредована молекулами, обеспечивающими контакт лейкоцитов с эндотелием сосудов (ICAM-1) [11,17]. Стандартная терапия в сочетании с курсами ЭАГМТ не позволила нам добиться уменьшения продукции данного интегрина. Высокий уровень ICAM-1 сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и имел тенденцию к увеличению на 21-е сутки в КГ 300,0 [155.;365.] пг/мл и достоверно увеличивался в ОГ 590 мл [300; 940] пг/мл, $p < 0,0001$. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Обнаружено, что у пациентов с ОКС уровень ICAM-1 в крови существенно увеличивается в

острый период заболевания, сохраняется повышенным в течение 3-6 месяцев, а снижается лишь к концу 12-го месяца наблюдения [4, 12, 22].

Выводы

Полученные в ходе исследования данные позволяют считать, что комбинирование традиционной терапии ОИМ с экстракорпоральным воздействием низкочастотного магнитного поля на кровь пациентов повышает эффективность лечения. Это обеспечивается за счет уникального сочетания у ЭАГМТ необходимых для успешной терапии целого ряда свойств, таких как противовоспалительный, усиление процессов репаративной регенерации и повышение протекторных сил организма.

При проведении традиционного лечения без использования ЭАГМТ нарушения цитокиновой продукции остаются. При дополнительном назначении больным ОИМ магнитотерапии противовоспалительная активность традиционного лечения существенно возрастает. На фоне ЭАГМТ произошло существенно более быстрое снижение уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1, ИЛ 6), что подтверждает выраженное противовоспалительное действие ЭАГМТ. Наблюдалась стимуляция образования ростовых факторов VEGF и TGF $\square 2$, что подтверждает дополнительный репаративный и кардиопротекторный эффект аутогемомангнитотерапии.

Сеансы ЭАГМТ пациентами с ИМ переносились хорошо, побочных реакций зарегистрировано не было. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод в лечении больных ИМ.

Литература

1. Исследование влияния экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на реологические свойства крови, структурно-функциональные параметры эритроцитов и некоторые показатели эритрона при распространенном атеросклерозе / Н.Г. Кручинский [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции: "Эффективные и физико-химические методы терапии". - Могилев, 1998. - С. 194-199.
2. Кизилова, Н.Н. Агрегация и оседание тромбоцитов в магнитном поле / Н.Н. Кизилова // Биофизика. - 1993. - Т.5, №2. - С.34-36.
3. Куликов, А.Г. Клиническое применение общей магнитотерапии / Ф.Г.Куликов, Г.М.Сергеева / Физиотер., бальнеол., и реабил. - 2008. - №3. - С. 40-44.
4. Особенности антителного ответа на инфекционные агенты, цитокинов и активность и уровень sICAM-1 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / Т.Н. Гавриленко [и др.] // Иммунология та алергология. - 2002. - № 4. - С. 43-45.
5. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. - 2003. - Т. 43, № 8. - С. 68-71.
6. Статины в современной кардиологической практике / Ю.Н.Беленков [и др.]; под общей редакцией Ю.Н.Беленкова. - М.:МИА, 2007. - 312с.
7. Экстракорпоральная аутогемоманнитотерапия в лечении больных ревматоидным артритом / В. В. Кириковский [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2003. - №5. - С. 5-8.
8. A phase 2, randomized, multicenter, 26-week study to assess the efficacy and safety of BIOBYPASS (AdGVVEGF121.10) delivered through minimally invasive surgery versus maximum medical treatment in patients with severe angina, advanced coronary artery disease, and no options for revascularization / D. J Stewart [et al.] // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2986.
9. Alain Tedgui. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall / Tedgui Alain, Mallat Ziad // Circulation Research. - 2001. - Vol. 88. - P. 877-887.
10. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis / R. Deo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - Vol. 44. - P. 1812-1818.
11. Ballantyne, C.M. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis / C.M. Ballantyne, L. Mark, M.L. Entman // Circulation. - 2002. - Vol. 106, №7. - P. 766-776.
12. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes / A.S.Postadzhiyan [et al.] // Clin. Biochem. - 2008. - Vol. 41, № 3. - P. 126-133.
13. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Shiraki [et al.] // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 778-784.
14. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction-predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 962-968.
15. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / Y.G. Chen [et al.] // Chin. Med. J. - 2006. - Vol. 119 (1). - P. 32-36.
16. Final results of the VIVA trial of rhVEGF for human therapeutic angiogenesis / T.D Henry [et al.] // Circulation. - 1999. - Vol. 1. - P. 476.
17. Galkina, E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E.Galkina, K.Ley // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2007. - Vol. 27. - P. 2292-2301.
18. Gwechenberger, M. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions / M. Gwechenberger // Circulation. - 1999. - Vol. 99. - P. 546-551.
19. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian [et al.] // Circ. Res. - 2004. - Vol. 94. - P. 1543-1553.
20. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes / C.L.Koch [et al.] // Bioelectromagnetics. - 2003. - Vol. 24. - P. 395-402.
21. Ito, T. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease / T. Ito, U. Ikeda // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. - 2003. - Vol. 2(3). - P. 257-265.
22. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis / U. Guray [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 96. - P. 235-240.
23. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor-beta / A.M. Lefer [et al.] // Science. - 1990. - Vol. 249. - P. 61-64.
24. Naomi, N.S. Therapeutic Uses of Pulsed Magnetic Fields: Review / N.S. Naomi // The radio Science Bulletin. - 2003. - №307. - P. 9-32.
25. Pasqui, A.L. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes / A.L. Pasqui, M. Di Renzo, G. Bova // Clin. Exp. Med. - 2006. - Vol. 6. - P.38-44.
26. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction / P. Ohlmann [et al.] // Am. Heart J. - 2006. - Vol.152. - P.116-127.
27. Ren, G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. / G. Ren, O. Dewald, N.G. Frangogiannis // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. - 2003. - Vol. 2(3). - P.242-256.
28. Retroviral overexpression of decorin differentially affects the response of arterial smooth muscle cells to growth factors / J.W. Fischer [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2001. - Vol. 21. - P. 777-784.
29. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial / J.A. de Lemos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 50. - P.2117-2124.
30. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients / A.G. Gurgea [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2006. - Vol. 47. - P. 30-36.
31. Taqueti, V.R. Protecting the pump: controlling myocardial inflammatory response / V.R. Taqueti, R.N. Mitchell, A.H. Lichtman // Annu. Rev. Physiol. - 2005. - Vol. 68. - P.67-95.

THE INFLUENCE OF EXTRACORPOREAL AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY ON THE DYNAMICS OF CYTOKINES IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

V.S. Holyshko, V.A. Snezhitskiy

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

This article discusses the influence of extracorporeal autohemomagnetotherapy (EAGMT) on the parameters of cytokines in patients with acute myocardial infarction. These patients were exposed to 5 sessions of magnetotherapy. The administration of EAGMT led to statistically significant improvement of cytokines parameters.

Key words: acute myocardial infarction, low-frequency magnetic therapy, cytokines.

Поступила 25.09.2012