

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛАВИТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ НЕРЕВМАТИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ

Г. Нагаева, кандидат медицинских наук
Республиканский специализированный центр кардиологии,
Ташкент, Узбекистан
E-mail: nagaeva.gulnora@mail.ru

С целью оценки эффективности курса комплексной терапии Галавитом были обследованы 67 больных неревматическим миокардитом (НМ). 32 больных, помимо базисной терапии, получали Галавит (5 внутримышечных инъекций и 10 суппозиториях по схеме в течение 1 мес). Установлено, что применение Галавита в комплексной терапии больных НМ способствует ликвидации процессов воспаления миокарда, улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, а также стабилизации общеклинического статуса и иммунологических показателей.

Ключевые слова: неревматический миокардит, параметры внутрисердечной гемодинамики, иммунологический статус.

В последние годы особый интерес кардиологов вызывают так называемые некоронарогенные заболевания миокарда (НЗМ), на долю которых приходится около 9–10% всех заболеваний системы кровообращения [1]. Одной из форм НЗМ является неревматический миокардит (НМ) – воспалительное заболевание сердечной мышцы, при котором либо прогрессируют явления хронической сердечной недостаточности (ХСН), либо наступает полное выздоровление. НМ диффузного характера в 22% случаев сопровождается развитием дилатации полостей сердца и снижением насосной функции миокарда [2]. В 1995 г. специальная рабочая группа ВОЗ и Международного общества и федерации кардиологии по определению и классификации кардиомиопатий ввела термин «воспалительная кардиомиопатия», которая характеризовалась как «идиопатическая сердечная недостаточность с признаками воспаления в эндомиокардиальных биоптатах» [3]. В русскоязычной литературе вместо понятия «воспалительная кардиомиопатия» чаще используется термин «миокардит».

Редкость своевременной диагностики НМ, отсутствие стандартов терапии и недостаточная осведомленность специалистов о данном заболевании способствуют наличию множества нерешенных вопросов, касающихся не только особенностей клинического течения НМ, но и его лечения, прогноза и улучшения качества жизни больных. В медицинской практике сейчас большое значение придается противовирусным и иммуномодулирующим препаратам, обладающим также и противовоспалительной активностью [4]. Один из них – аминоксидогидрофталазиндион натрия Галавит, являющийся одновременно иммуномодулирующим и противовоспалительным препаратом.

Данные доказательной медицины позволяют считать, что Галавит улучшает состояние иммунной системы, в связи с чем он широко применяется в качестве средства вспомо-

гательной терапии при острых и хронических инфекционных заболеваниях разной этиологии, а также в комплексе с химио- и лучевой терапией в онкологической практике [5]. Однако сведений о влиянии Галавита при воспалительных поражениях сердечной мышцы неревматической этиологии мы в литературе не нашли, в связи с чем поставили перед собой задачу оценить влияние комбинации Галавита с базисной терапией (БТ) в условиях амбулаторной практики на клинико-функциональные показатели больных НМ.

В исследование были включены 67 больных НМ, средний возраст которых составил $37,12 \pm 9,08$ года (от 28 до 45 лет). В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев в возрасте в среднем $35,46 \pm 7,88$ года (от 28 до 43 лет). Исследование было проведено на базе научной консультативной поликлиники Республиканского специализированного центра кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Диагноз НМ ставили на основании клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных в соответствии с диагностическими критериями НУНА (1964; 1973) и с учетом рекомендаций Н.Р. Палеева и соавт. (2008). Все включенные в исследование лица проходили обследование: физикальный осмотр по шкале оценки клинического состояния (ШОКС); общеклинический и биохимический анализы крови; снятие и расшифровка ЭКГ в 12 стандартных отведениях; эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением объемных показателей (конечный систолический объем – КСО – и конечный диастолический объем – КДО) и вычислением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). В качестве нагрузочного теста использовали тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) с измерением пройденной дистанции (ПД) и определением функционального класса (ФК) ХСН. Для оценки состояния иммунитета определяли активность его клеточного и гуморального звеньев. Активность клеточного звена иммунитета оценивали по общему пулу Т-лимфоцитов (CD3⁺), содержанию Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), естественных киллеров (CD16⁺), В-лимфоцитов (CD20⁺), а также вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Активность гуморального звена определяли по уровням IgG, IgA и IgM.

Пациенты были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (n=35) получали БТ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, при необходимости – диуретики и антиаритмики. Больным 2-й группы (n=32), помимо БТ, назначали препарат Галавит (аминоксидогидрофталазиндион натрия производства ООО Сэлвим, Россия): 100 мг раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней с последующим переходом на суппозитории по 100 мг – 1 суппозиторий через день в течение 5 дней и 1 суппозиторий с интервалом в 72 ч в течение 5 дней, т.е. в общий курс терапии Галавитом входили 5 внутримышечных инъекций и 10 суппозиториях. Длительность лечения составила 1 мес; по окончании курса лечения проводили повторное обследование.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверными изменения считались при $p < 0,05$.

При сборе анамнеза установлено, что в большинстве случаев (у 50 – 74,63% – больных) НМ развился после гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ); у 7 (10,45%) больных возможной причиной заболевания послужил вирусный гепатит В; у 3 (4,48%) НМ развился как аллергическая реакция на лекарственные препараты; у 5 (7,46%) заболевание связывали со стрессовыми ситуациями.

ми и у 2 (2,98%) причину заболевания выяснить не удалось. Длительность анамнеза НМ в среднем составила 8,83 мес (от 1 до 14). При первичном осмотре обращала на себя внимание такая особенность больных, как тенденция к тахикардии и гипотонии (табл. 1). У 37 (55,22%) больных среднее систолическое АД (САД) составляло 93,15±4,78 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – 61,63±2,54 мм рт. ст. Температура тела у 17 (25,37%) пациентов была субфебрильной.

На фоне терапии у пациентов 2-й группы наблюдались снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 12,68%, прирост САД на 2,79% и ДАД – на 2,69%.

Подсчет баллов по ШОКС показал, что у 14 (20,89%) больных была ХСН III ФК по NYHA, у 34 (50,75%) – II ФК и у 19 (28,36%) – I ФК. Это подтверждалось и при проведении ТШХ с измерением ПД.

Лечебный комплекс БТ с Галавитом способствовал увеличению толерантности к физической нагрузке, а именно при ТШХ больные преодолевали дистанцию на 56 м большую, чем на исходном этапе (p=0,000). Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке по ШОКС: число набранных баллов уменьшилось на 15,27% (p=0,060). Описанная позитивная динамика по ШОКС и ТШХ способствовала, в свою очередь, снижению среднего ФК ХСН по NYHA (см. табл. 1). Более детальный анализ установил, что число больных со II ФК уменьшилось до 15 (22,39%), а с I ФК возросло до 37 (55,22%), в то время как количество лиц с III ФК после лечения не было вообще.

Оценка параметров ЭхоКГ выявила ряд различий статистически достоверного характера между показателями группы контроля и больными с НМ как на исходном этапе, так и после курса терапии (табл. 2). Однако сопоставление исходных данных ЭхоКГ у больных 1-й группы с данными после лечения выявило уменьшение толщины стенок сердечной мышцы: межжелудочковой перегородки (МЖП) – на 0,81 мм, задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) – на 0,80 мм (в обоих случаях p<0,05); при этом снижение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) составило 3,86 г (p>0,05). По остальным ЭхоКГ-

параметрам существенных различий на выявлено. Во 2-й группе уменьшение толщины стенок сердечной мышцы составило: МЖП – на 0,88 мм, ЗСЛЖ – на 1,28 мм, что, в свою очередь, сопровождалось снижением ММЛЖ на 18,32 г (во всех случаях p<0,05) и увеличением сократительной функции миокарда на 2,38% (p>0,05). У больных 2-й группы отмечено также уменьшение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) на 5,36 мм рт. ст. (p=0,008).

Что касается клеточного звена иммунитета, то у всех пациентов с НМ исходно наблюдалось уменьшение количества CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, что свидетельствовало о T-клеточном иммунодефиците. Имело место двукратное увеличение количества NK-клеток (CD16⁺), при этом уровень CD8⁺-лимфоцитов сохранялся в пределах нормы. Описанные изменения были расценены как наличие вирусного генеза заболевания. Оценка гуморального звена выявила повышение уровня IgA и снижение – IgM; при этом количество низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), т.е. связанных с IgM и IgG, в 1-й и 2-й группах было выше, чем в контрольной, соответственно в 1,0; 6,0 и 1,7 раза, что также свидетельствовало о присутствии инфекционно-вирусного поражения. В целом оценка иммунного статуса пациентов с НМ выявила сниженный иммунитет, что подтвердилось и вычислением ИРИ, который был более чем в 1,5 раза ниже, чем у лиц группы контроля (табл. 3).

Таким образом, месячный курс комплексной терапии с Галавитом способствовал не только оптимизации общеклинических и функциональных параметров у больных с НМ, но и стабилизации показателей иммунологической системы; при этом по многим параметрам улучшение достигло уровня достоверности (см. табл. 3).

Из инфекционных агентов развитие миокардита наиболее часто вызывают вирусы (до 50% случаев), особенно вирус Коксаки В. Тем не менее клинические признаки вовлечения сердечной мышцы в патологический воспалительный процесс обнаруживаются не сразу и в небольшом проценте случаев [6]. В нашем исследовании основными этиологическими

Общеклиническая и демографическая характеристики пациентов до и после терапии Галавитом в сравнении с данными контрольной группы (M±m)

Таблица 1

Признак	Контрольная группа (n=25)	Больные НМ				p ₁	p ₂	p ₃
		1-я группа (n=35)		2-я группа (n=32)				
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
Средний возраст, годы	35,46±7,88	35,78±11,04		37,12±9,08		0,902	0,471	0,591
Число женщин; n (%)	14 (56,00)	20 (57,14)		20 (62,50)		0,860	0,823	0,844
Давность заболевания, мес	–	8,81±2,53		8,83±2,41		–	–	0,974
Средний ФК ХСН	–	1,85±0,97	1,16±0,75*	1,88±0,93	0,95±0,18*	–	–	0,128
Средняя ЧСС, в минуту	75,12±6,48	90,08±7,67	85,53±5,04*	88,38±8,96	77,17±6,24*	<0,001	0,231	<0,001
Среднее САД, мм рт. ст.	114,18±5,89	109,11±12,46	110,27±7,37	108,35±12,79	111,38±8,96	0,032	0,183	0,580
Среднее ДАД, мм рт. ст.	73,65±5,47	68,48±7,63	68,75±6,99	68,73±7,78	70,63±6,67	0,005	0,072	0,265
Средняя температура тела, °C	36,57±0,07	36,96±0,62	36,60±0,08*	36,92±0,93	36,62±0,11	0,137	0,053	0,395
ПД, м	567,11±16,77	388,27±63,64	403,22±37,67	391,56±60,48	448,12±48,32*	<0,001	<0,001	<0,001
Число баллов по ШОКС	0,98±0,07	3,45±1,31	3,08±0,81	3,34±1,28	2,83±0,79	<0,001	<0,001	0,206

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: достоверность различий между – p₁ – контрольной и 1-й группами после лечения, p₂ – контрольной и 2-й группами после лечения, p₃ – 1-й и 2-й группами после лечения, * – достоверность различий до и после терапии внутри групп.

факторами послужили грипп и ОРВИ (75% случаев), однако клиническая картина носила невыраженный характер, что характеризовалось длительностью заболевания от 1 до 14 мес.

Как известно, наличие инфекции в организме независимо от ее этиологии (бактериальная или вирусная) сопровождается явлениями интоксикации, что наблюдалось и у обследованных нами лиц (умеренная тахикардия, невыраженная гипотония). После курса терапии с включением Галавита указанные явления полностью нивелировались.

Что касается иммунологического статуса, то исходно выявленное снижение ИРИ, а также повышение уровня НК-клеток у всех обследованных независимо от давности клинических проявлений указывало на ослабление противовирусного иммунитета и персистирующую вирусную инфекцию, а высокие показатели ЦИК, в свою очередь, явились

основанием для проведения иммунокоррекции. Оценка месячного курса терапии Галавитом у лиц 2-й группы показала, что у 26 (81,25%) больных уровень ИРИ стабилизировался и в 100% случаев наблюдалась нормализация содержания Т-лимфоцитов (CD4⁺). Нормализация абсолютных и относительных показателей В-лимфоцитов (CD20⁺) наблюдалась у 9 (28,13%) пациентов, что коррелировало со снижением титров IgG и исчезновением клинических проявлений воспалительного процесса.

Выявленное нами улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики на фоне терапии, в частности уменьшение толщины стенок миокарда и снижение ММЛЖ с соответствующим приростом систолической функции сердечной мышцы, возможно, было обусловлено как прямым противовоспалительным действием Галавита на миокард, так и опо-

Показатели ЭхоКГ у пациентов до и после терапии Галавитом в сравнении с данными контрольной группы (M±m)

Таблица 2

Признак	Контрольная группа (n=25)	1-я группа (n=35)		2-я группа (n=32)		p ₁	p ₂	p ₃
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
ЛП, мм	25,38±6,12	30,48±5,88	29,60±6,95	31,08±5,65	29,77±7,16	0,018	0,018	0,922
ПП, мм	24,11±3,57	30,07±5,56	29,01±5,74	30,13±5,87	28,44±5,92	<0,001	0,002	0,690
КДО, мл	82,35±33,16	117,06±38,38	110,52±34,77	116,41±40,27	107,56±37,48	0,003	0,011	0,738
КСО, мл	33,66±13,48	45,93±16,18	43,48±17,73	46,12±15,73	42,83±19,16	0,023	0,047	0,886
УО _{лж} , мл	58,06±7,83	83,16±11,67	77,79±15,23	81,33±10,58	72,38±13,26*	<0,001	<0,001	0,127
ПЖ, мм	32,32±5,44	35,34±6,69	34,74±7,56	36,18±7,85	32,79±8,66	0,177	0,814	0,329
ФВЛЖ, %	67,33±8,13	55,75±4,97	56,16±4,09	55,90±5,38	58,28±7,18	<0,001	<0,001	0,138
МЖП, мм	9,54±0,77	11,02±1,08	10,21±1,08*	10,85±1,06	9,97±0,98*	0,010	0,077	0,346
ЗСЛЖ, мм	8,96±0,64	10,86±1,10	10,06±1,07*	10,91±1,05	9,63±0,85*	<0,001	0,002	0,075
ММЛЖ, г	176,73±18,25	208,33±19,66	204,47±21,18	206,67±20,19	188,35±21,64*	<0,001	0,036	0,003
ОТС, у.е.	0,35±0,07	0,41±0,09	0,38±0,11	0,39±0,06	0,36±0,08	0,235	0,623	0,402
СДЛА, мм рт. ст.	17,09±4,85	25,03±8,37	23,63±6,12	24,48±8,91	19,12±6,44*	<0,001	0,195	0,005

Примечание. ЛП и ПП – левое и правое предсердия; УО – ударный объем; ПЖ – правый желудочек; ОТС – относительная толщина стенок.

Показатели иммунологического статуса пациентов до и после терапии Галавитом в сравнении с данными контрольной группы (M±m)

Таблица 3

Признак	Контрольная группа (n=25)	1-я группа (n=35)		2-я группа (n=32)		p ₁	p ₂	p ₃
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
CD3 ⁺ , %	62,28±2,48	53,14±7,22	54,78±6,36	52,00±6,93	58,33±5,96*	0,000	0,003	0,022
CD4 ⁺ , %	35,45±3,22	25,98±2,09	28,08±2,66*	27,13±1,31	36,48±3,72*	0,000	0,276	0,000
CD8 ⁺ , %	24,11±1,96	23,93±6,78	24,15±5,48	24,89±5,78	25,63±4,11	0,972	0,094	0,219
ИРИ, у.е.	1,74±0,89	1,20±0,75	1,25±0,97	1,13±0,24	1,48±0,25*	0,051	0,120	0,198
CD16 ⁺ , %	12,58±4,65	25,44±5,73	22,21±4,61*	24,25±4,40	19,34±3,68*	0,000	0,000	0,007
CD20 ⁺ , %	23,43±5,71	23,02±1,85	24,44±5,03	22,50±1,69	24,73±4,29*	0,472	0,330	0,801
IgG, мг%	1117,35±75,18	1203,16±73,13	1177,42±155,54	1175,48±68,18	1109,50±162,26*	0,080	0,824	0,085
IgA, мг%	127,71±12,63	152,24±10,18	150,05±14,49	150,25±9,81	139,82±16,63*	0,000	0,004	0,009
IgM, мг%	144,47±13,44	116,33±13,96	120,17±16,37	114,13±14,78	135,61±16,74*	0,000	0,035	0,000
ЦИК, связанные с IgM, у.е.	15,88±3,93	25,85±18,63	22,77±9,48	26,68±16,35	18,37±5,94*	0,001	0,076	0,028
ЦИК, связанные с IgG, у.е.	24,36±8,72	32,08±10,64	30,25±5,96	31,75±12,29	27,69±7,88	0,003	0,137	0,136

средованным иммуномодулирующим влиянием, в частности уменьшением повреждающего действия ЦИК на миокард, что в совокупности приводит к уменьшению ремоделирования сердца и регрессу тяжести ХСН.

Полученные нами данные созвучны с данными исследования в области гинекологии, авторы которого описывают аналогичное улучшение иммунологического статуса [7]. В исследовании О. Kuhl и соавт. (2002) показано, что применение противовирусной 6-месячной терапии, в частности β -интерфероном, приводило к значительному улучшению гемодинамики, клиническому улучшению и устранению вирусного генома из миокарда у больных с воспалительной дилатационной кардиомиопатией при длительно существовавшем заболевании [4]. В противовес этим данным, наши результаты лечения в течение 1 мес Галавитом как иммуномодулятором противовоспалительного действия больных НМ свидетельствовали об ослаблении симптомов, улучшении параметров внутрисердечной гемодинамики у больных на фоне нормализации клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Небольшая длительность терапии Галавитом (1 мес) и полученные при этом положительные результаты наряду с хорошей переносимостью препарата, на наш взгляд, обусловлены не только его иммуномодулирующим действием, но и другими плеiotропными эффектами, подлежащими дальнейшему изучению.

Применение Галавита в комплексной терапии больных НМ способствует ликвидации процессов воспаления миокарда, улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики, а также стабилизации как общеклинических, так и иммунологических показателей пациентов.

Литература

1. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. Рук-во для врачей. 5-е изд. / М.: Практическая медицина, 2008; 414 с.
2. Patti G., Manxdi A. et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review // Heart. – 2001; 85: 499–504.
3. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Heart Organisation, International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies // Circulation. – 1996; 93: 841–2.
4. Kuhl O., Pauschinger M., Noutssias M. et al. Diagnosis and treatment of patients with virus included inflammatory cardiomyopathy // Eur. Heart J. Supplements. – 2002; 4 (Suppl. 1): 173–80.
5. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // Рос. биотер. журн. – 2004; 2: 78–84.
6. Горбаченков А.А., Поздняков Ю.М. Хронические болезни миокарда / М.: Постдипломное образование, 2005; 241 с.
7. Серов В.Н., Твердилова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // РМЖ. – 2011; 20: 1218–23.

EVALUATION OF THE USE OF GALAVIT IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH NONRHEUMATIC MYOCARDITIS

G. Nagaeva, Candidate of Medical Sciences

Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Sixty-seven patients with nonrheumatic myocarditis (NRM) were examined to evaluate the efficiency of a cycle of combination therapy with Galavit. Thirty-two patients received Galavit (5 intramuscular injections and 10 suppositories for one month according the scheme) in addition to basic therapy. The use of Galavit in the combination therapy in patients with NRM was ascertained to promote elimination of myocardial inflammatory processes, improvement of intracardiac hemodynamic parameters, and stabilization of the general clinical status and immunological parameters.

Key words: nonrheumatic myocarditis, intracardiac hemodynamic parameters, immunological status.