



МАСЛОВ А.П., БАЖЕНОВА Л.Н., ГЕТМАН З.В., ГУЩИНА В.В.
*МБЛПУ «Городская Клиническая Больница № 2
Святого великомученика Георгия Победоносца»,
г. Новокузнецк*

СУПРЕССИВНОЕ ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА РОНКОЛЕЙКИНА НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, АУТОАНТИТЕЛ К КАРДИОЛИПИНУ В КРОВИ И СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Статья демонстрирует, что иммуномодулятор ронколейкин оказался препаратом с достаточно широким фармакологическим спектром действия, безвредным, с хорошей переносимостью и способностью восстанавливать нарушенные звенья иммунитета. Все эти свойства ронколейкина указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний и при ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность; иммуномодулятор.

MASLOV A.P., BAGENOVA L.N., GETMAN Z.V., RYZHKOVA N.V.
Municipal Clinic Health Care Facility «City Hospital № 2», Novokuznetsk

SUPPERESSIVE EFFECTS OF RECOMBINANT IMMUNOMODULATOR RONKOLEIKINA PROINFLAMMATORY CYTOKINES OF THE LEVEL OF AUTOANTIBODIES TO CARDIOLIPIN IN THE BLOOD AND HEARD FAILURE

Article demonstrates that the immunomodulator rronkoleikin appeared with a wide spectrum of pharmacological action, harmless with good tolerability and ability to restore the broken links of immunity. All these properties for it's use in cardiology practice, for secondary immunodeficiency state and in CHF.

Key words: heart failure; immunomodulator.

Корреспонденцию адресовать:

БАЖЕНОВА Людмила Николаевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кузнецова, д. 35,
МБЛПУ «ГКБ № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца».
Тел: 8 (3843) 71-79-27. E-mail: mgzh@yandex.ru

Сведения об авторах:

МАСЛОВ Александр Петрович, врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением, МБЛПУ «ГКБ № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца», г. Новокузнецк, Россия.

БАЖЕНОВА Людмила Николаевна, врач высшей категории, врач-кардиолог, кардиологическое отделение, МБЛПУ «ГКБ № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца», г. Новокузнецк, Россия.

ГЕТМАН Зоя Васильевна, врач-кардиолог, кардиологическое отделение, МБЛПУ «ГКБ № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца», г. Новокузнецк, Россия.

ГУЩИНА Валентина Владимировна, врач высшей категории, врач-кардиолог, кардиологическое отделение, МБЛПУ «ГКБ № 2 Святого великомученика Георгия Победоносца», г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

MASLOV Aleksandr Petrovich, cardiologist, head of the cardiology department, City Clinical Hospital N 2 of St. George the Victorious, Novokuznetsk, Russia

BAZHENOVA Lyudmila Nikolaevna, doctor of higher category, cardiologist, cardiology department, City Clinical Hospital N 2 of St. George the Victorious, Novokuznetsk, Russia.

GETMAN Zoya Vasilievna, cardiologist, City Clinical Hospital N 2 of St. George the Victorious, Novokuznetsk, Russia.

GUSHCHINA Valentina Vladimirovna, doctor of higher category, cardiologist, cardiology department, City Clinical Hospital N 2 of St. George the Victorious, Novokuznetsk, Russia.



Согласно современным представлениям о хронической сердечной недостаточности (ХСН), иммунная активация и системное воспаление являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии. У больных с выраженной ХСН влияние избыточно активированных провоспалительных цитокинов опосредуется их прямым кардиопротективным или цитокардиотоксическим действием, изменением активности нейрогормональных систем, а также модулированием экспрессии эндогенного оксида азота (NO) и ряда других биологически активных факторов, в частности индуцированной цитокинами или бактериальными эндотоксинами синтазы, регулирующей синтез NO [1]. Увеличенная экспрессия в миокарде цитокинов, других медиаторов воспаления и соответствующих им рецепторов на мембранах кардиомиоцитов и лейкоцитов, предполагает доминирующую роль иммунных нарушений в патогенезе ХСН. В связи с этим, использование провоспалительных цитокинов в качестве прогностических маркеров тяжести ХСН представляется перспективным.

В настоящее время исключительно важный для клинической практики вопрос, касающийся эффективности влияния на иммунный статус больных с ХСН различных лекарственных препаратов, окончательно не решен. Следует признать, что неуклонное прогрессирование патологии, со-

храняющийся высокий уровень инвалидизации и смертности свидетельствует о том, что важнейшие патогенетические звенья ХСН слабо контролируются традиционно проводимой терапией.

В настоящей работе изучен рекомбинантный иммуномодулятор нового поколения ронколейкин. Ронколейкин – биотехнологический продукт, генно-инженерный аналог эндогенного цитокина человека – ИЛ-2. Задачей исследования, представленного в данном разделе работы, являлось изучение антиишемической, гемодинамической эффективности, безопасности ронколейкина, его влияние на иммунный статус и регресс симптомов ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Проведено открытое, клинически контролируемое 6-месячное проспективное по оценке исследование влияния ронколейкина на антиишемическую, гемодинамическую эффективность и качество жизни, безопасность, показатели клеточного и гуморального иммунитета, экспрессию цитокинов в крови у 33 мужчин, страдающих ИБС с постинфарктной дисфункцией ЛЖ с левожелудочковой ХСН II-III ФК и сниженной ФВ ЛЖ (табл. 1).

Средний возраст обследованных составил $53,5 \pm 3,2$ года. Пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от ФК тяжести ХСН: в 1-ю ($n = 17$) вошли пациенты с ХСН IIФК и ФВ ЛЖ $51 \pm 3,0$ %, во 2-ю ($n = 16$) – с ХСН IIIФК и ФВ ЛЖ $30 \pm 2,7$ %. Причиной ХСН явля-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

| Показатель | 1-я группа, ХСН IIФК (n = 17) | | 2-я группа, ХСН IIIФК (n = 16) | |
|--------------------------------|-------------------------------|------|--------------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Возраст, годы (M ± m) | 52,0 ± 2,9 | | 53,7 ± 3,3 | |
| Предшествующий Q-ИМ | 17 | 100 | 16 | 100 |
| Стенокардия напряжения: | | | | |
| II ФК | 14 | 82,4 | 0 | 0 |
| III ФК | 3 | 17,6 | 14 | 87,5 |
| IV ФК | 0 | 0 | 2 | 12,5 |
| АГ 2-й степени | 6 | 35,3 | 5 | 31,2 |
| Нарушения ритма сердца: | | | | |
| ЖЭ II-III градации по Lowp | 7 | 41,1 | 9 | 56,3 |
| Перенесенное АКШ | 4 | 23,5 | 2 | 12,5 |
| Ангиопластика КА | 2 | 11,8 | 0 | 0 |
| Курение | 9 | 53,0 | 6 | 37,5 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 2 | 11,8 | 1 | 6,2 |
| Предшествующее лечение: | | | | |
| ингибиторы АПФ | 11 | 64,7 | 12 | 75 |
| нитраты | 13 | 76,5 | 13 | 81,3 |
| диуретики | 5 | 29,4 | 8 | 50,0 |
| дигоксин | 0 | 0 | 4 | 25,0 |
| β-адреноблокаторы | 4 | 23,5 | 3 | 18,8 |

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; КА – коронарные артерии, АГ – артериальная гипертензия.



лась ИБС с перенесенным крупноочаговым ИМ (Q-ИМ) давностью более 6 мес. Во всех случаях ИБС проявлялась стенокардией напряжения II-IVФК.

Ронколейкин назначали больным 1 раз в сутки в дозе 500 МЕ внутривенно капельно в количестве 10 инфузий на курс лечения. В течение 6 мес. проводили 2 курса лечения (1 курс в 3 мес).

Клиническую эффективность, состояние иммунного статуса и безопасность назначения ронколейкина оценивали на фоне использования базовой традиционной антиишемической и гемодинамической терапии. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой. Наблюдение пациентов в процессе лечения ронколейкином продолжали 6 мес. Исходно и через 6 мес. наблюдения проводили клинико-функциональное и лабораторное обследование, включавшее суточное мониторирование электрокардиограммы (по показаниям), велоэргометрию, тест с 6-минутной ходьбой, биохимические анализы крови (липидный состав, аспартат- и аланин-аминотрансферазы крови, креатинин и глюкоза крови), эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики. Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16/56+, CD19/CD20) методом проточной цитофлуориметрии с использованием моно-клональных антител с двойной меткой. Иммуноглобулины сыворотки крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли стандартным методом преципитации с 4,17 % полиэтиленгликолем (по В.В. Меньшикову, 1987).

Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего антиишемического и гемодинамического эффектов ронколейкина считали уменьшение частоты и тяжести эпизодов стенокардии напряжения и суточной потребности в нитроглицерине, а также повышение толерантности к физической нагрузке на 30-40 % и более, удовлетворительным – на 20-30 %, неудовлетворительным – менее чем на 20 % по сравнению с исходными данными. Переносимость ронколейкина оценивали по следующим градациям: отличная – в отсутствие местных и общих эффектов в течение

всего 6-месячного наблюдения; хорошая – при наличии преходящих побочных эффектов, при которых не требовалась отмена препарата; неудовлетворительная – при наличии побочных эффектов, при которых потребовалась отмена препарата.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

По результатам исследования установлено, что у всех пациентов отмечена хорошая переносимость ронколейкина. В таблице 2 представлены изменения основных показателей системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе 6-месячного проспективного наблюдения. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1-й, более легкой в функциональном отношении группе – в процессе наблюдения сохранялись фактически в норме. Под влиянием ронколейкина произошел достоверный ($p < 0,05$) регресс патологического ремоделирования ЛЖ. Так, отмечена тенденция к уменьшению на 5,2 % конечного диастолического размера (КДР) в 1-й группе, а во 2-й группе к концу 6-го месяца этот показатель достоверно ($p < 0,05$) уменьшился на 13,2 %. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ в 1-й группе уменьшился на 20,8 % ($p < 0,01$), во 2-й – на 13,2 % ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ в 1-й группе возросла на 6 % (с $50 \pm 3,0$ % до 53 ± 3 %), во 2-й – на 7,9 % (с $38 \pm 5,0$ % до $41 \pm 3,0$ %; $p < 0,05$). Масса миокарда (ММ) ЛЖ, отражающая компенсаторную гипертрофию сердца, оказалась увеличенной ($p < 0,05$) как в 1-й, так и во 2-й группе. Под влиянием ронколейкина произошло уменьшение ММ ЛЖ на 13,9 % и 9,1 %, соответственно.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о важной роли состояния иммунной системы в патогенезе ХСН у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией сердца. Установленные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных ХСН, сочетавшихся с гиперактивацией гуморального звена иммунитета, в частности с гипериммуноглобулинемией А и G, увеличением содержания в крови ЦИК и аутоАТ к КЛ на фоне сниженных почти в 2 раза значений иммунорегуляторного индекса как в 1-й группе, так и особенно во 2-й, свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита. Развитие этого синдрома у больных с постинфарктной дисфункцией миокарда с выраженной ХСН создает предпосылки для аутоиммунизации организма. При этом увеличение ФК ХСН в свою очередь усугубляет Т-клеточный иммунодефицит, который в конечном итоге обуславливает торпидность либо необратимость аутоиммунной агрессии и, следовательно, низкую эффективность традици-

Таблица 2

Влияние ронколейкина на показатели гемодинамики и физическую толерантность (АД, мм рт. ст.; $M \pm m$) по данным 6-месячного наблюдения больных ИБС

| Показатель | Контроль (n = 20) | 1-я группа, ХСН II ФК (n = 17) | | | 2-я группа, ХСН III ФК (n = 16) | | |
|----------------|-------------------|--------------------------------|--------------|------------|---------------------------------|--------------|------------|
| | | исходно | через 6 мес | $\Delta\%$ | исходно | через 6 мес | $\Delta\%$ |
| Систолическое | 120 ± 3,0 | 125 ± 9,0 | 115 ± 5,0 | -8,0 | 115 ± 10,0 | 113 ± 7,0 | -1,7 |
| Диастолическое | 80 ± 3,1 | 83 ± 3,7 | 68 ± 3,7 | -18,1 | 70 ± 3,5 | 67 ± 5,0 | -4,3 |
| ЧСС, уд/мин | 63 ± 2,7 | 76 ± 5,0 | 66 ± 3,0 | -13,2 | 78 ± 4,1 | 69 ± 5,0 | -1,2 |
| КДРЛЖ, см | 4,9 ± 0,2 | 5,8 ± 0,5 | 5,5 ± 0,3 | -5,2 | 6,8 ± 0,4** | 5,9 ± 0,3# | -13,2 |
| КСРЛЖ, см | 3,3 ± 0,2 | 4,8 ± 0,5* | 3,8 ± 0,3 | -20,8 | 5,5 ± 0,2** | 5,1 ± 0,2# | -7,3 |
| КДОЛЖ, мл | 118 ± 1,0 | 126 ± 3,0 | 12,3 ± 5,0 | -2,4 | 133 ± 3,0* | 129 ± 2,7 | -3,0 |
| КСОЛЖ, мл | 42 ± 3,7 | 50 ± 5,0* | 48 ± 5,0 | -4,0 | 76 ± 6,0*** | 69 ± 5,0 | -9,2 |
| УО, мл | 75 ± 7,3 | 60 ± 3,5* | 65 ± 3,0 | -8,3 | 49 ± 3,5** | 51 ± 3,0 | 4,1 |
| ФВЛЖ, % | 64 ± 5,4 | 50 ± 3,0* | 53 ± 3,0 | 6,0 | 38 ± 5,0** | 41 ± 3,0# | 7,9 |
| ММЛЖ, г | 279 ± 36,0 | 360 ± 11,0* | 310 ± 7,0# | -13,9 | 385 ± 10,0** | 350 ± 7,0# | -9,1 |
| L, м | 500 ± 10,0 | 310 ± 21,0** | 388 ± 11,0## | 25,2 | 260 ± 15,0** | 310 ± 11,0## | 19,2 |

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ММ – масса миокарда; L – расстояние, проходимое при выполнении теста с 6-минутной ходьбой; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – при сравнении с контролем; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – при сравнении с исходными данными.

онной медикаментозной терапии и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, у больных 1-й группы титр ЦИК превышал ($p < 0,01$) норму на 69 %, а уровень аутоАТ к КЛ достигал $12 \pm 4,8$ МЕ/л (в отсутствие таковых в крови у здоровых лиц), которые во 2-й группе, с увеличением тяжести ХСН до III ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ (ФВ 38 ± 5 %), высоко достоверно увеличивались: уровень ЦИК ($69 \pm 8,2$ усл. ед.) почти в 2 раза по сравнению с нормой, а уровень аутоАТ к КЛ – до $18 \pm 2,2$ МЕ/мл и ассоциировались с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке.

Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1а, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-а) в развитии постинфарктного ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО-а, ИЛ-2 и ИЛ-1а как в 1-й группе ($p < 0,01$), так и особенно во 2-й ($p < 0,001$), ассоциировалась с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, ремоделированием ЛЖ с увеличением ММ, которые

являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Роль коррекции ХСН с использованием ронколейкина, способного эффективно корректировать нарушения иммунной системы, предотвращая (либо существенно снижая) активацию ангиотензина II и цитокиновую агрессию у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией сердца, еще предстоит доказать в контролируемых исследованиях. Влияние ронколейкина на экспрессию ИФ-а у пациентов обеих групп оказалось несущественным.

Суммируя представленные данные, следует подчеркнуть, что иммуномодулятор ронколейкин оказался препаратом с достаточно широким фармакологическим спектром действия, безвредным, с хорошей переносимостью и способностью восстанавливать нарушенные звенья иммунитета. Все эти свойства ронколейкина указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний и при ХСН.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Тепляков, А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней / Тепляков А.Т. – Томск, 2012. – 294 с.