

УДК 616.12–008.4–08

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ С ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. А. Костенко, О. Б. Арискина, И. В. Осипова, Л. П. Пивоварова, Е. А. Скородумова, А. Н. Федоров

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF THE THERAPY WITH IMMUNOMODULATIVE AND ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES IN ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE

V. A. Kostenko, O. B. Ariskina, I. V. Osipova, L. P. Pivovarova, E. A. Skorodumova, A. N. Fedorov
Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015

Представлены результаты обследования и лечения 142 пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в СПб НИИСП им. И. И. Джанелидзе, части из которых назначалась в дополнение к базовой комбинированная терапия препаратами, обладающими противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью с целью коррекции элементов синдрома системного воспаления. Доказаны их позитивный эффект на этапе стационарного лечения и перспективность в отношении долговременного прогноза.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, системное воспаление, противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты.

Results of examination and treatment of 142 patients with acute decompensated chronic heart failure in Saint-Petersburg Research Institute for Emergency Care n.a. I. I. Dhanelidze submitted. Part of them were prescribed medications with immunomodulating and anti-inflammatory properties to manage elements of systemic inflammation syndrome. Positive effect of such medications during in-hospital period of time probably continuing to long-time prognosis.

Key words: acute decompensation of chronic heart failure, systemic inflammation, intensive immune response.

Контакт: Костенко Виктор Авенирович, victor.kostenko@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) и улучшения прогноза многочисленной и нелегкой для лечения категории больных остается актуальной, несмотря на успехи, связанные с внедрением современных интервенционных методик: от ресинхронизирующей терапии до трансплантации сердца [1]. Тем не менее, контингент больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), настолько обширен (в России от 4 до 9% жителей имеют данный диагноз [2]), а декомпенсации ее течения наступают столь часто, что необходимость поиска новых медикаментозных подходов и улучшение понимания того, какие патогенетические механизмы лежат в основе ухудшения течения ХСН, чрезвычайно важны [2–5].

В последнее десятилетие большое внимание привлекает участие в патологических процессах, ведущих к ОДХСН, систем вос-

паления и иммунитета [6], активация которых тесно связана с расстройствами в сфере нейрого르몬ов, нарушениями органной микро- и макроциркуляции, что, в конечном счете, негативно влияет на клиническое течение заболевания [2, 3, 7–10], однако детали взаимодействий этих элементов и их значение до сих пор не вполне понятны [11]. Попытки применения иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов отчетливого положительного результата пока на принесли [2, 3, 7–12]. Мы попытались использовать комбинированный подход, основываясь на представлениях о плейотропном, в том числе противовоспалительном эффекте статинов [7], аналогичном действии карведилола [3, 8], а также собственном опыте применения ронколейкина при ХСН [3, 13].

Цель исследования: установить влияние противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии при ОДХСН на фоне активации системного воспаления, на результаты стационарного лечения и в течение года после выписки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 142 истории болезни пациентов с ОДХСН ишемической этиологии (100 мужчин (50%) и 100 женщин (50%)), лечившихся в СПб НИИСП им. И. И. Джанелидзе в 2011–2013 гг. Больные были разделены на две группы. 1-ю группу составили 65 пациентов: 30 мужчин (57,6%) и 35 женщин (42,4%), средний возраст $64,4 \pm 9,2$ года, у которых к базовой терапии ОДХСН, согласно последним Европейским рекомендациям (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты минералокортикоидов, дигоксин и антикоагулянты) [14], добавляли аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут, карведилол 6,25–12,5 мг/сут с последующей одношаговой титрацией до 12,5–25 мг/сут и инфузии ронколейкина по 500 000 ЕД на 200,0 изотоническом растворе натрия хлорида через сутки, трижды, начиная с дня поступления. Во 2-ю группу были включены 77 пациентов: 39 мужчин (46,8%) и 38 женщин (53,2%), средний возраст — $70,2 \pm 10,5$ года ($p=0,35$ для 1-й и 2-й групп), получавших только стандартную терапию, описанную выше. У всех пациентов отмечалась систолическая дисфункция левого желудочка с ФВЛЖ $\leq 40\%$ и отсутствовали признаки острой или обострения хронической инфекции. Частота инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе составляла соответственно 27

(41,5%) и 30 (39,0%), $p=0,45$; сахарного диабета 2-го типа — 22 (33,8%) и 21 (27,3%), $p=0,21$.

Давность ХСН составляла в среднем $14,3 \pm 2,9$ месяца. Средний срок от начала ухудшения состояния до госпитализации — $11,7 \pm 4,0$ дня.

Диагноз ОДХСН устанавливался на основании прогрессирования клинических признаков застоя. В исследование включали пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса (ФВЛЖ) $\leq 40\%$), без острой ишемии миокарда.

Для контроля определяли содержание гемоглобина, лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фибриногена, креатинина билирубина плазмы, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), проводили количественную оценку С-реактивного белка (СРБ). Помимо этого, в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали количественное содержание натрийуретического пептида (BNP-32), вазопрессина и альдостерона, интерлейкинов: ИЛ-2, -6 и -10, иммуноглобулинов А, G, M, CD4 и CD25, фактора некроза опухоли α (ФНО α), антиоксидантную активность (АА) плазмы. Учет результатов проводили с использованием автоматического фотометра вертикального сканирования с микропроцессором (ELx 800 Universal Microplate Reader Bio-Tec Instruments, inc, USA).

Инструментальные методы включали эхокардиографию в М- и В-режимах с измерением ФВЛЖ аппаратом Philips, электрокардиографию в 12 отведениях аппаратом MAC 1200. Исследования выполняли при поступлении и перед выпиской.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0, Statistica 7.0. При обработке результатов исследования использовали методы параметрической и непараметрической статистики; однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. При нормальном распределении данные представляли как $M \pm SD$, где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение. В случае распределений, отличных от нормального, результаты приводили с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили).

Для оценки различий выборочных совокупностей использовали: для выборок с нормальным распределением критерий Стьюдента (t) в случае равенства дисперсий и его модифика-

Таблица 1

Клинические данные обследованных пациентов в стационаре

Группа	Госпит. летальность, n (%)	САД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	Масса, кг	НУНА II, n (%)	НУНА III, n (%)	НУНА IV, n (%)	Койко-день	Средняя доза фуросемида в/в, мг/сут
Группа 1, поступление	–	140±12	98±11	89,4±5,6	0	30 (46,1)*	35 (53,9)*	–	–
Группа 2, поступление	–	136±15	93±13	85,8±4,8	0	44 (57,1)	33 (42,9)	–	–
Группа 1, выписка	2 (3,1)*	127±14	78±9	81,1±7,2	11(16,9)	51 (78,5)	3 (4,6)*	11,2±1,9	32,2±13,8
Группа 2, выписка	5 (6,5)	124±18	79±7	80,3±5,1	9(11,7)	60 (77,9)	8 (10,4)	12,0±2,9	30,8±9,8

*p<0,05 для 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Инструментальные данные в динамике

Группа	ФВЛЖ, % (55–80)	Фибрилляция предсердий, n (%)	Синусовый ритм, n (%)
Группа 1, поступление	27,2±4,1	31 (47,7%)	34 (52,3%)
Группа 2, поступление	30,0±5,6	40 (51,9%)	37 (48,1%)
Группа 1, выписка	41,5±2,5*	28 (43,1%)	37 (56,9%)
Группа 2, выписка	33,3±1,9	35 (45,5%)	42 (54,5%)

*p<0,05 для 1-й и 2-й групп.

цию при неравенстве дисперсий. При сравнении двух связанных между собой выборок использовали t-критерий, или критерий Вилкоксона. Для бинарных качественных признаков анализировали 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Анализ взаимосвязи признаков осуществляли с помощью метода параметрического корреляционного анализа Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое течение ОДХСН в группах 1 и 2 на стационарном этапе отражено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, исходная клиническая картина статистически не различалась у пациентов обеих групп (p>0,05 для всех показателей). Регресс явлений застоя был несколько более выраженным в 1-й группе, но эти изменения не достигали статистической значимости (p=0,073). Госпитальная летальность была достоверно выше в группе больных со стандартной терапией (p=0,048).

Причины смерти у пациентов, которые умерли в стационаре в 1-й группе, — ТЭЛА, во 2-й группе — ТЭЛА, прогрессирование ХСН, отек легких, инфаркт миокарда.

Результаты инструментальных исследований суммированы в табл. 2.

ФВЛЖ, измеренная по методу Симпсона, изначально была значительно снижена у пациентов обеих групп, но на фоне терапии в 1-й группе повышалась существенно быстрее (p=0,037). Частота фибрилляции предсердий не различалась.

В табл. 3 суммированы данные гематологического исследования в динамике.

Значимых различий между группами по рутинным показателям гемограммы не отмечалось, как и очевидных признаков воспалительной реакции. Однако динамика содержания лейкоцитов в периферической крови у пациентов 1-й группы демонстрировала тенденцию к сни-

Таблица 3

Результаты гематологического исследования в динамике

Группа	Гемоглобин, г/л (125–155)	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (4–9)	Нейтрофилы, % (47–72)	Лимфоциты, % (19–37)	Моноциты, % (3–11)
Группа 1, поступление	132,8±17,4	7,17±1,11	68,4±6,6	22,25±5,0	9,2±2,0
Группа 2, поступление	131,5±11,2	6,72±1,21	69,5±7,5	21,9±4,7	8,2±1,9
Группа 1, Выписка	135,6±9,5	6,42±1,02*	61,5±4,8	23,4±5,8	11,2±2,8
Группа 2, Выписка	131,6±10,2	8,45±1,56	63,2±3,9	26,4±6,0	10,4±3,1

*p<0,05 для 1-й и 2-й групп.

Таблица 4

Биохимические и иммунологические параметры в динамике

Группа	ИЛ-6, пг/мл (3–8,5)	CD-25, ×10 ⁹ /л	АА, 10–3	СРБ, мг/л (0–5)	BNP, пг/мл (0–100)	Креатинин, мкмоль/л (62–115)	СКФ мл/мин (90–120)	Билирубин, мкмоль/мин (8,5–17,8)
Группа 1, поступление	50,0±10,1	0,75±0,04	0,11±0,01	34,2±7,1	2007±654	110±28	60,8±8,1	22,4±7,6
Группа 2, поступление	42,5±8,0	0,69±0,06	0,10±0,01	36,0±6,3	1618±453	113,8±13	64,7±17,3	21,8±3,6
Группа 1, выписка	32,7±4,8*	0,52±0,03*	0,15±0,02*	13,6±3,9*	1049±466	93±7*	73,5±4,1*	12,0±1,8*
Группа 2, выписка	40,6±3,1	0,89±0,09	0,08±0,03	22,1±4,8	867±370	116,8±6	62,9±6,1	15,0±0,5

* $p < 0,05$ для 1-й и 2-й групп.

жению, в отличие от обратной картины во 2-й группе, в которой к моменту выписки у больных, получавших стандартную терапию, лейкоциты приближались к верхней границе нормы, несмотря на клиническое улучшение ($p=0,039$). Таким образом, мы наблюдали отчетливый противовоспалительный эффект комбинации карведилол+аторвастатин+ронколейкин.

В табл. 4 приведены данные о динамике основных биохимических и иммунологических показателей, отражающих состояние системы воспаления, функции печени и почек.

Обращает на себя внимание значительное повышение уровня важного маркера воспаления — СРБ — в обеих группах, а также интерлейкина-6, с более выраженной обратной динамикой у пациентов 1-й группы к моменту выписки, что отражает противовоспалительный эффект предлагаемого варианта лечения. Эти факты подтверждаются и данными литературы [2, 5, 11, 12]. Кроме того, значимая разнонаправленная динамика в группах отмечалась в отношении уровня CD 25 ($p=0,029$). Этот маркер активации Т-клеток свидетельствовал об уменьшении степени аутоиммунного воспаления у пациентов 1-й группы. Еще один позитивный момент подтверждался статистически значимым усилением антиоксидантной активности плазмы в 1-й группе ($p=0,041$). Остальные иммунологические показатели (иммуноглобулины, ИЛ-2 и ИЛ-10) характеризовались большим разбросом данных и отсутствием различий между группами.

Что же касается признаков печеночной и почечной недостаточности, которые имелись у пациентов обеих групп при поступлении в стационар, то дальнейшая их динамика была отчетливо позитивной у пациентов 1-й группы: у них лучше восстанавливалась как функция

почек, оцениваемая по СКФ ($p=0,027$), так и печени — по уровню билирубина ($p=0,039$). Таким образом, есть основания полагать, что применение препаратов с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием позволяет снизить интенсивность процессов в провоспалительном звене патогенеза ОДХСН и редуцировать связанную с ними полиорганную дисфункцию, что благоприятно отражается на ближайшем прогнозе.

Отдаленные результаты были проверены путем телефонного контакта через 12 месяцев после выписки. Удалось узнать судьбу 27 пациентов из 1-й группы и 39 больных из 2-й группы. Умерло соответственно 7 (25,9%) и 15 (38,5%) пациентов, $p=0,078$. Количество повторных сердечно-сосудистых госпитализаций составило в среднем в 1-й группе $1,26±0,27$ на одного человека в год, во 2-й группе — $1,81±0,39$, $p=0,072$.

ВЫВОДЫ

1. В данном исследовании, которое можно расценить как пилотное, комбинация ронколейкин+карведилол+аторвастатин, добавленная к стандартной терапии ОДХСН, обладала положительным действием в отношении элементов активированного синдрома системного воспаления, что проявлялось в угнетении цитокинового и лейкоцитарного звеньев воспаления и мобилизации антиоксидантной активности плазмы.
2. Указанные изменения позитивно сказывались на клиническом течении ОДХСН в стационаре — быстрее и полноценнее уменьшались признаки полиорганной недостаточности, как следствие лучше восстанавливалась функция левого желудочка и снижалась госпитальная летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 1437 с.
2. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: Гэотар-Медиа, 2010. — 1232 с.
3. *Mousses V.C., Kobalava J.D.* Острая сердечная недостаточность. Руководство. — М.: МИА, 2012. — С. 50–69.
4. Braunwald's Heart Disease / edited by R. Bonow, D. Mann, D. Zipes, P. Libby. — 9th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2012. — 1961 p.
5. *Gheorghiade M., Pang P.S.* Acute Heart Failure Syndromes // Journal of the American College of Cardiology. — 2009. — Vol. 53, N 7. — P. 557–573.
6. *Adams K., Tien M.* Immune system alterations ANF // Acute Heart Failure / ed. by A. Mebazaa, M. Gheorghiade, F. Zannad, J. Partillo. — Springer, 2008. — P. 134–147.
7. *Визур В.А., Березин А.В.* Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования ХСН // Тер. архив. — 2000. — № 4. — С. 77–90.
8. *Дибиров М.М.* Клинико-иммунологические механизмы развития хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца и возможности их коррекции α - и β -адреноблокадой и иммуномодуляцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2005. — 28 с.
9. *Мазуров В.И., Столов С.В., Липецкая Н.Э.* Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. — 1999. — № 11. — С. 23–27.
10. *Цурко В.В., Леоненко И.В., Егоров И.В.* и др. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе // Терапевтический архив. — 2009. — № 6. — С. 92–96.
11. Oxford Textbook of Heart Failure / ed. by T. McDonagh, R. S. Gardner, A. L. Clark, H. J. Dargie. — Oxford, 2012. — 524 p.
12. The ESC Textbook of Intensive Acute Cardiac Care / ed. by M. Tubaro et al. — Oxford, 2011. — 810 p.
13. Патент на изобретение RUS 2200374. Способ профилактики и лечения сердечной недостаточности вследствие инфаркта миокарда / А. М. Жирков, В. А. Костенко; опубл. 10.10.2001.
14. *McMurray J. J. V., Adamopoulos S., Anker S.D.* et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Europ. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.

Поступила в редакцию 20.11.2014 г.

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

1/2015

Основан в 2000 году

Учредители

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. проф. И. И. Джанелидзе
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи»*

Президент: д. м. н., акад. РАН С. Ф. Багненко

Главный редактор: д. м. н., проф. А. Г. Мирошниченко

Заместитель главного редактора:

д. м. н., проф. В. В. Руксин

Редакционная коллегия:

д. м. н., проф. А. Е. Баклушин
д. м. н., акад. РАН Н. А. Беляков
д. м. н., акад. РАН А. Я. Гриненко
д. м. н., проф. К. М. Крылов
д. м. н., проф. Г. А. Ливанов
д. м. н., акад. РАН В. И. Мазуров
д. м. н., проф. И. П. Миннуллин
д. м. н., проф. С. А. Повзун
д. м. н., чл.-корр. РАН Ю. С. Полушин
д. м. н., чл.-корр. РАН Ю. А. Шербук

Ответственный секретарь:

к. м. н. И. М. Барсукова

Редакционный совет:

д. м. н., проф. М. М. Абакумов (Москва)
д. м. н., проф. Ю. С. Александрович (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. В. В. Афанасьев (Санкт-Петербург)
к. м. н. А. С. Багдасарьян (Краснодар)
д. м. н. А. А. Бойков (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. Т. Н. Богницкая (Москва)
д. м. н., проф. В. В. Бояринцев (Москва)
д. м. н., проф. Е. А. Евдокимов (Москва)
д. м. н., чл.-корр. РАН А. С. Ермолов (Москва)
д. м. н., проф. А. П. Зильбер (г. Петрозаводск)
д. м. н., проф. К. М. Лебединский (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. А. А. Попов (Красноярск)
д. м. н., проф. В. Л. Радужкевич (Воронеж)
д. м. н., проф. Л. М. Рошаль (Москва)
д. м. н., проф. В. И. Симаненков (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. В. В. Стожаров (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. С. Н. Терешенко (Москва)
д. м. н., проф. А. М. Хаджибаев (Ташкент)
д. м. н., проф. С. Н. Хунафин (Уфа)
д. м. н., проф. В. М. Шайтор (Санкт-Петербург)
д. м. н., проф. И. В. Шлык
С. Штрих (Рига)
проф. Е. Krenzelok (США)
проф. S. Di Somma (Италия)

Журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК.

Журнал ежеквартально публикует материалы по актуальным проблемам оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном и (в плане преемственности лечения) госпитальном этапе, имеющие выраженную практическую направленность, подготовленные и оформленные в полном соответствии с существующими требованиями.

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

ISSN 2072-6716

Индекс для подписки в каталоге «Роспечати»: 38513

Наш адрес: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. СЗГМУ им. И. И. Мечникова,
редколлегия журнала «Скорая медицинская помощь».

Тел./факс: (812) 588 43 11.

Электронная почта: bim-64@mail.ru

Сайт «Российского общества скорой медицинской помощи»: www.emergencyrus.ru