

Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии

О.Н. Ковалева,
Харьковский национальный медицинский университет

Сердечная недостаточность (СН) является печальным итогом заболеваний внутренних органов, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) вносит значительный вклад в инвалидизацию и смертность населения.

За последние десятилетия концептуальные модели патогенеза ХСН и, следовательно, подходы к лечению претерпели значительные изменения. В 50-х годах XX столетия сформировалась кардиальная модель, в соответствии с которой как причину ХСН рассматривали гемодинамические расстройства, связанные со снижением сократительной способности миокарда. В связи с этим приоритетными препаратами были сердечные гликозиды, обладающие положительной инотропной стимуляцией. В 60-е годы господствовала кардиоренальная модель патогенеза ХСН, согласно которой ведущая причина СН – нарушение функции сердца и почек, поэтому был сформулирован принцип двойственности терапии с использованием комбинации гликозиды+диуретики. Предложенные схемы лечения приводили к кратковременному улучшению функционального состояния больных, но не уменьшали смертность от этой патологии. 90-е годы ознаменовались созданием миокардиальной модели ХСН, при которой причина гемодинамических расстройств состоит в нейрогуморальной гиперактивации симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, нарушении функциональной активности β -адренорецепторов кардиомиоцитов. Признание роли нейрогормонов как важного патогенетического звена ХСН трансформировалось в создание современных схем лечения ХСН с включением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов β -адренергических рецепторов, антагонистов альдостерона. Вместе с тем исследования последних лет показали, что несмотря на применение

основных групп препаратов стандартной терапии ХСН, эта патология продолжает ассоциироваться с высокой смертностью. Это обусловлено тем, что комплексная нейрогуморальная блокада имеет определенные гемодинамические осложнения (артериальная гипотензия, брадикардия, гипоперфузия) сопровождается большим риском гиперкалиемии, особенно при почечной недостаточности [1]. Переносимость препаратов классической схемы ограничена при наличии коморбидных состояний. Полипрагмазия ведет к побочным эффектам, что весьма актуально в популяции пожилых больных.

Создание теории «кардиомиопатии перегрузки и кардиомиопатии потребления» при ХСН подготовило теоретическую базу для изменения принципов лечения ХСН.

Безусловно, возникла потребность в создании инновационных методов лечения ХСН. В 2001 году для лечения в основном острой СН был предложен препарат для внутривенного введения несиритид (*nesiritide*), который представляет аналог натрийуретического пептида. Опубликованные в 2007 году данные свидетельствуют о том, что применение этого препарата имеет ограничения, а безопасность вызывает сомнения [2].

В исследовании EVEREST представлены положительные клинические эффекты при ХСН антагониста рецептора вазопрессина толвартана (*tolvartan*) как дополнительной терапии госпитализированных больных, однако этот препарат не уменьшал частоту смертности [3].

Также было проведено испытание двух других вазоактивных препаратов, антагонистов рецепторов А1-аденозина. Ролофиллин (KW-3902) вызывал у больных с ХСН ответ на петлевые диуретики и проявлял ренопротекторное действие [4]. Вторым препаратом BG-9928 повышал экскрецию натрия, не вызывая потерю калия [5].

Хотя при лечении ХСН увеличивается спектр препаратов нейрогуморальной направленности, эта патология характеризуется прогрессирующим течением. Несмотря на всю доказанность и убедительность нейрогуморальной теории патогенеза ХСН, остается много клинических вопросов, которые невозможно интерпретировать только повышенной активацией нейрогормонов. Реальным объяснением феномена «привыкания» к ряду препаратов может являться тот факт, что существенные патогенетические компоненты ХСН остаются активными и не модифицируются полностью при применении существующих стратегий лечения.

К факторам, которые играют важную роль в патогенезе ХСН, следует отнести иммуновоспалительную активацию. Начиная с 90-х годов внимание исследователей было сфокусировано на медиаторах, которые классически ассоциируются с нарушением иммунитета, включая провоспалительные цитокины. Цитокины – собирательное название белковых и пептидных гормоноподобных иммуномодуляторов, которые принимают участие в процессах межклеточного взаимодействия, регулируют активность, дифференцировку, рост и гибель клеток, иммунные реакции, репаративные процессы, ангиогенез, воспаление. Наряду с общебиологическими цитокины обладают широким спектром кардиальных эффектов [6].

В современной литературе описано более 100 иммунологически активных цитокинов. В зависимости от основного биологического эффекта цитокины можно разделить на следующие подгруппы:

- воспалительные – интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и др.;
- противовоспалительные – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и др.;
- цитокины, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов;
- гемопоэтические факторы.

ФНО – это полипептидная молекула, которая продуцируется активированными клетками в ответ на различные стимулы [7]. Известны два вида ФНО: ФНО- α (кахектин) и ФНО- β (лимфотоксин). Широкий спектр активности ФНО объясняется наличием рецепторов практически на всех ядерных типах клеток. В настоящее время идентифицированы и молекулярно клонированы два разных мембран-связанных протеина, которые функционируют как ФНО-Р. ФНО-Р тип 1 и ФНО-Р тип 2 – иммуно-кислотные протеины, которые имеют экстрацеллюлярную, трансмембранную и интрацеллюлярную области, связываются как с ФНО- α , так и с ФНО- β . ФНО-Р2 имеет более высокое сродство и частоту диссоциации по сравнению с ФНО-Р1, который

медирует практически всю биоактивность ФНО, включая цитотоксичность, пролиферацию фибробластов, синтез простагландина E_2 и другие эффекты. ФНО-Р2 проводит сигналы к некоторым типам клеток: он активизирует пролиферацию Т-клеток, дермальный некроз и инсулинорезистентность, хотя существуют и частично перекрывающиеся друг друга активности.

В миокарде взрослого человека установлено экспрессию обоих подтипов рецепторов ФНО, которые обеспечивают потенциальный сигнальный путь для легко распознаваемого инотропного эффекта ФНО- α . Таким образом, рецепторы служат «биологическим буфером», который способен быстро нейтрализовать высокотоксическую активность ФНО- α [8].

Цитокины модулируют функции сердца различными механизмами и играют важную роль в развитии ХСН. Реализация гемодинамического и клинического влияния цитокинов при ХСН складывается из четырех ключевых моментов: ремоделирование сердца с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, отрицательный инотропный эффект, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры. В основе ремоделирования миокарда лежит комплекс молекулярных и клеточных нарушений, пусковым моментом которых является активация провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β . Воспалительный каскад активизирует металлопротеиназы, ухудшает экспрессию их ингибиторов, вызывает интерстициальный фиброз.

Группа В. Vozkurt с соавт. (1998) изучала кардиотропные эффекты постоянной инфузии низких доз ФНО- α (сопоставимых с уровнем этого цитокина у больных ХСН), который вводился крысам в течение 2 недель [9]. Было установлено, что в миокарде крыс развивается фенотип сердечной недостаточности, проявляющийся прогрессирующим ослаблением сократимости и ремоделированием левого желудочка, деградацией фибриллярного коллагена и гипертрофией кардиомиоцитов. Отрицательный инотропный эффект был полностью обратим после прекращения инфузии, однако в отношении обратимости ремоделирования миокарда подобные тенденции не наблюдались.

В клинических исследованиях установлено, что плазматический уровень ФНО- α , определяемый иммуноферментным методом, коррелирует с эхокардиографическими показателями массы левого желудочка и увеличивается в зависимости от выраженности систолической дисфункции у больных с артериальной гипертензией [10, 11].

Отмечена положительная корреляция между уровнем ФНО- α и эндотелийзависимой вазодилатацией артериол в периферической мускулатуре в основном за счет нарушения синтеза и биодоступности NO, что обуславливает снижение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры [12].

Одним из механизмов развития и прогрессирования дисфункции миокарда при различной кардиальной патологии является апоптоз [13]. Апоптоз ведет к СН в результате утраты дифференцированных кардиомиоцитов, смерти клеток, конечной стадии СН, что обнаруживается в образцах тканей, полученных от больных с инфарктом миокарда, дилатационной кардиомиопатией (КМП) [14]. Исследования показали, что больные с выраженной ХСН имеют достоверно значимое количество апоптотических кардиомиоцитов (0,08-0,25 vs 0,001-0,002%) [15].

Апоптоз может стимулироваться экзогенными факторами, об этом свидетельствует выявление индукторов апоптоза и их рецепторов на поверхности клеток. Одним из экзогенных путей, которые запускают апоптоз, являются рецепторы провоспалительного цитокина ФНО- α , к числу которых относятся ФНО-R1 и Fas (Fibroblast associated). В случае ФНО-зависимого пути реализации апоптоза ФНО-R1 запускает последующий каскад взаимодействия путем связывания со своим лигандом – ФНО- α , который можно рассматривать как триггер апоптоза в кардиомиоцитах [16]. ФНО-рецепторы принимают участие в активации апоптотического сигнального пути [17].

Таким образом, цитокин-индуцированные процессы способствуют ремоделированию миокарда, развитию его дисфункции. Активация иммунной системы рассматривается как новый прогностический маркер ХСН, исходя из новых теоретических положений о патогенетической значимости провоспалительных цитокинов. Более значительно выглядит этот факт с позиций практической медицины, так как медиаторы иммунновоспаления представляют собой прогностически информационные маркеры у больных ХСН. В исследовании SOLVD (Studies OF Left Ventricular Dysfunction) пациенты с уровнем ФНО- α в плазме крови менее чем 6,5 pg/ml имели лучший прогноз, чем пациенты с более высоким уровнем ФНО- α [18].

На большой популяции больных с выраженной СН в исследовании Vesnagione Trial (VEST) циркулирующий уровень ФНО- α и рецепторов ФНО- α выступал в качестве независимого предиктора смертности [19].

По современным представлениям, ХСН – это комплексный нейрогуморальный и воспалительный синдром. Исходя из новых представлений о патогенезе ХСН, были предприняты попытки видоизменить схемы лечения больных с этой патологией, ориентировать терапевтическую направленность на коррекцию иммунновоспалительных изменений. Прежде всего было обращено внимание на иммуномодулирующую способность уже известных, общепринятых препаратов.

Пентоксифиллин – производное ксантина, используется для лечения периферических сосудистых заболеваний. В историческом аспекте оценка эффективности пентоксифиллина у больных с дилатационной КМП была представлена в публикации R. Sliwa и соавт. (1998) [20]. Добавление пентоксифиллина в комплексную терапию ХСН (дигоксин, ИАПФ и карведилол) у пациентов с идиопатической КМП ассоциировалось со значительным клиническим улучшением и увеличением фракции выброса левого желудочка, а также снижением уровня рецепторов Fas/Apo-1 (маркеров апоптоза) по сравнению с таковыми в группе контроля, которые получали плацебо дополнительно к стандартной терапии [21]. Было показано, что пентоксифиллин ингибирует провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-1 β , интерферон- γ , у больных ХСН [22, 23].

Несмотря на некоторую противоречивость полученных данных, остается доказанным, что пентоксифиллин эффективен у больных ХСН с выраженной СН (III-IV ФК), с явлениями кахексии и обсуждается как потенциальное дополнительное терапевтическое средство для лечения этих больных.

Оценка влияния традиционных сердечно-сосудистых препаратов на профиль цитокинов у больных ХСН достаточно ограничена. Существует небольшое количество исследований, посвященных этой проблеме. В исследовании PRAISE (Prospective Amlodipine Survival Evaluation) установлено, что блокатор кальциевых каналов амлодипин снижает уровень ИЛ-6, однако не влияет на уровень ФНО- α у больных с ХСН [24]. Выявлено, что высокие дозы ИАПФ эналаприла вызывают значительное снижение биоактивности ИЛ-6, что ассоциируется с уменьшением толщины левого желудочка [25]. Важные «антигипертрофические» эффекты ИАПФ на миокард возможно объясняются снижением уровня ИЛ-6 в результате ухудшения сигнальных путей этого цитокина. Вместе с тем не установлено влияние эналаприла на другие иммунные параметры при СН за исключением благоприятных эффектов в отношении ИЛ-6. Весьма интересно, что

ИАПФ могут подавлять активацию нуклеарного фактора κВ, экспрессию металлопротеина-1, снижать инфильтрацию макрофагов как при экспериментальном, так и клиническом атеросклерозе [26].

Установлено, что у крыс адренергическая активность повышает экспрессию воспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-6), которые возможно снизить путем применения метопролола, вызывая β-адренергическую блокаду и предотвращая ремоделирование миокарда [27]. Группа авторов из Японии изучала эффект β-адреноблокаторов на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с дилатационной КМП [28]. У 32 больных с СН, которые дополнительно к стандартной терапии (дигиталис, диуретики, ИАПФ) получали β-адреноблокаторы, изучали уровень ФНО-α, растворимых рецепторов (STNF1-R1 и R2), ИЛ-10 до лечения и через 12 недель после начала терапии β-адреноблокаторами. Установлено, что уровни ФНО-α, ФНО-R2 и ИЛ-10 достоверно снизились у больных при проведении терапии β-адреноблокаторами. Авторы полагают, что β-адреноблокаторы оказали иммунорегуляторный эффект на дисфункцию цитокинов при дилатационной КМП.

Вместе с тем, по данным исследования MERIT-НФ, длительное лечение метопрололом CR/XL больных с ХСН в сравнении с плацебо не оказало существенного влияния на уровень цитокинов [29]. Авторы исследования полагают, что для достижения противовоспалительного эффекта необходима более полная блокада β-адренергических рецепторов (неселективных) или комбинированная блокада α- и β-рецепторов карведилолом.

Мы провели анализ антииммуновоспалительного и клинико-гемодинамического потенциала ИАПФ и диуретика при лечении больных с артериальной гипертензией [30]. В результате терапии комбинацией ИАПФ+диуретик наблюдалось уменьшение плазматического уровня С-реактивного белка на 18,41%, ФНО-α – на 48,11% и увеличение уровня ФНО-R1 на 5,78%, STasL – на 32,26 %, что свидетельствует о способности данной комбинации угнетать иммуновоспалительную активацию и предотвращать ФНО-индуцированный путь апоптотической гибели клеток. Максимальная антииммуновоспалительная и антиапоптотическая эффективность выявлена у больных при назначении комбинации кандесартан+лацидипин. Плазматический уровень С-реактивного белка снизился на 45,96% в сравнении с уровнем до лечения, ФНО-α – на 66,08%, STasL – на 62,79%, ФНО-R1 увеличился на 25,24%. Иммуномодулирующее влияние неспецифической антигипертензивной терапии, не обладающей прямыми иммунными эффектами, возможно объяснить

снижением артериального давления, повышение которого является одним из стимулов гиперпродукции цитокинов.

Для повышения эффективности иммуномодулирующего влияния безусловно необходима специфическая терапия. Учитывая патогенетическое участие цитокинов в становлении и прогрессировании ХСН, возник постулат о том, что цитокиновый каскад может представлять собой терапевтическую мишень для лечения миокардиальной дисфункции. Были предприняты экспериментальные и клинические исследования как теоретические предположения антицитокиновой терапии.

Первая работа, в которой было показано, что блокирование ФНО при СН создает базу для эффективной антицитокиновой терапии, была представлена в 1998 году В. Vozkurt и соавт. [31]. Авторы показали, что постоянная инфузия ФНО-α вызывает развитие дилатационной КМП у крыс, а прекращение инфузии приводит к нормальным или почти нормальным размерам левого желудочка и улучшению его функции. Эти эффекты сохранялись спустя несколько недель после эксперимента. Y. Li и соавт. (2000) установили, что использование растворимых протеинов антагонистической направленности по отношению к эффектам ФНО может модулировать миокардиальное внеклеточное ремоделирование матрикса, обусловленное гиперэкспрессией ФНО, у трансгенных мышей [32].

Экспериментальные исследования послужили толчком для разработки антицитокиновых препаратов и проведения клинических испытаний. Учитывая центральную роль ФНО-α в патогенезе ХСН, к этому цитокину было приковано пристальное внимание как к цели терапевтической модуляции его эффектов. В основу фармакологического противостояния при лечении больных с ХСН был положен постулат об антагонистическом эффекте рецепторов ФНО-α, что послужило базисом для создания препарата этанерсепт, молекулы которого состоят из димера внеклеточной части ФНО-R2 и одного Fc-фрагмента иммуноглобулина человека. Этанерсепт – это рекомбинантный ФНО-рецептор, который, связываясь с растворимым циркулирующим ФНО, функционально инактивирует его, препятствуя связыванию с рецептором на поверхности клеточной мембраны. Инфликсимаб – химическое образование, представляющее рекомбинантный иммуноглобулин человека, объединенный с мышечными моноклональными антителами, которое специфично связывается и нейтрализует ФНО-α и его мембраносвязанный предшественник, а также разрушает клетку, экспрессирующую ФНО-α путем активации комплемента.

Этанерсепт вводится путем подкожной инъекции. Препарат показал клинический эффект у больных с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом [33]. Препаратные исследования показали, что этанерсепт устраняет неблагоприятные эффекты ФНО- α *in vitro*, уменьшает отрицательный инотропный эффект [34]. Более того, I фаза клинического исследования установила, что однократное внутривенное введение этанерсепта было безопасным, хорошо переносилось, приводило к улучшению функционального статуса больных [35]. В последующем исследовании (ENBREL) этанерсепт вводился дважды в неделю на протяжении трех месяцев. Результатом такого лечения явилось достоверное повышение фракции выброса и достоверное снижение объемных параметров левого желудочка [36]. Базируясь на результатах преclinical и клинических исследований были предприняты два многоцентровых трайлера с целью тестирования эффекта этанерсепта на функциональное состояние больных и влияние на заболеваемость и смертность [37].

В Европе, Израиле, Австралии и Новой Зеландии подобно исследованию RENAISSANCE в Северной Америке было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование под названием RECOVER. Трайлеры отличались лишь дозой этанерсепта. Больные были рандомизированы в зависимости от приема этанерсепта или плацебо: 25 мг один раз в неделю, 25 мг дважды в неделю, 25 мг трижды в неделю. Исследование RENEWAL объединило ветвь исследования RECOVER и две ветви исследования RENAISSANCE. Критерии включения: возраст от 18 до 85 лет; NYHA II-IV функциональный класс, ишемическая или неишемическая этиология СН; фракция выброса <30%; стабильная доза диуретиков, ИАПФ, β -блокаторов и/или спиронолактин; 6-минутный тест с ходьбой <375 м. Включенные в анализ первичные конечные точки: смерть, госпитализация; вторичные конечные точки: качество жизни, все случаи смерти, госпитализация, ухудшение функционального класса СН, госпитализация в палату интенсивной терапии. Исследования проводились под наблюдением независимого комитета мониторинга. Исследования были начаты в июне 1999 года, а в марте 2001 независимый комитет, изучив отдельные результаты, рекомендовал прекратить трайлеры в связи с отсутствием благоприятных эффектов этанерсепта по сравнению с плацебо при анализе первичных и вторичных конечных точек. Более того, у больных, вовлеченных в исследование, отмечались побочные эффекты. Более чем у 10% больных исследования RENAISSANCE

регистрировались инфекции верхних дыхательных путей, боли в груди, головная боль, бронхиты, диарея или запоры. В исследовании RECOVER более чем у 5% больных отмечались побочные эффекты, такие же как в предыдущем исследовании.

D. Mann и соавт. (2004) следующим образом объясняют расхождения результатов преclinical и проведенных ранее немногочисленных клинических исследований, которые изучали терапевтическую роль антагонизма ФНО- α при СН, в сравнении с многоцентровыми трайлерами [38]. По их мнению, во-первых, возможно, не стоит преувеличивать роль провоспалительных цитокинов в формировании патофизиологических проявлений СН. Следующее объяснение состоит в том, что, вероятно, используемые дозы этанерсепта недостаточны, чтобы нейтрализовать циркулируемый или миокардиальный ФНО- α . Использование этанерсепта, действующего антагонистически в отношении ФНО- α , тем не менее не прерывает цепь каскада воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ИЛ- β , которые также активируются при СН. Полученные результаты можно также интерпретировать с позиций способности этанерсепта стабилизировать биологически активный гомометрический ФНО, который в некоторых ситуациях (при длительном применении), действует как агонист. Установлено, что низкий физиологический уровень ФНО- α играет роль в ремоделировании и репарации тканей [39]. Возможно, что антицитокиновая терапия снижает ФНО- α ниже физиологического уровня, необходимого для восстановления миокарда.

Инфликсимаб, полученный путем генной инженерии, нашел применение для лечения болезни Крона, ревматоидного артрита в случае неэффективности стандартной терапии. Эффективность препарата при СН была проверена в исследовании АТТАСН (Anti-TNF- α Therapy Against Congestive Heart Failure), которое включило 150 больных с ХСН с умеренной и тяжелой стадией. Больные были разделены на 3 группы, получавших плацебо, инфликсимаб 5 мг/кг или инфликсимаб 10 мг/кг в виде 2-часовых инфузий на 1, 2 и 6-й неделе после рандомизации [40].

Анализ полученных результатов продемонстрировал дозозависимое достоверное повышение частоты смертности и госпитализации больных, которые получали 10 мг/кг инфликсимаба. Через 28 недель наблюдения умерли 9 пациентов из группы, получавшей 5 мг/кг, и 7 из группы, получавшей 10 мг/кг, в сравнении с 1 смертью в группе плацебо. На основании этих данных, использование инфликсимаба для лечения больных с ХСН было противопоказано.

Примечательно, что было проведено сопоставление эффективности пентоксифиллина, этанерсепта и инфликсимаба. Установлено преимущество пентоксифиллина перед двумя специфическими антицитокиновыми препаратами, что выражалось в более значительном увеличении фракции выброса в динамике лечения пентоксифиллином, в более удобной форме назначения, меньшей стоимости. Пентоксифиллин в большей степени подавляет продукцию ФНО, в то время как для этанерсепта и инфликсимаба характерен нейтрализующий эффект [41].

Следовательно, терапия анти-ФНО- α проявила эффективность на культурах клеток, в эксперименте на животных, однако в пилотных и многоцентровых исследованиях не показала преимущество перед традиционной терапией СН. Безусловно, возникает вопрос, почему практические реалии не оправдали надежд этого направления с учетом теоретических предпосылок. Объяснение представлено в статье А.М. Feldman и соавт. (2003) [42]. Авторы полагают, что существует дискордантность между исследованиями на модельных животных и в популяции людей; не до конца установлены патофизиологические механизмы гиперпродукции ФНО при различных клинических ситуациях; недостаточно информации в отношении генетического полиморфизма ФНО; ограничены знания о роли гендерных особенностей превращения ФНО; не установлены возможные фармакодинамические взаимодействия между антицитокиновым препаратом и стандартной терапией, которая используется для лечения больных СН.

Учитывая неоднозначность результатов анти-ФНО-терапии СН, были предложены альтернативные методы воздействия на специфические компоненты воспалительного каскада, направленные на подавление системного иммунного ответа. Среди таких методов следует отметить внутривенное введение иммуноглобулина (IVIg) и иммуномодулирующую терапию (ИМТ).

Имуноглобулин (ИГ) применяется для лечения инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Была предпринята тактика лечения больных СН с помощью внутривенного введения ИГ. При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое включало 40 больных с ишемической и дилатационной КМП с фракцией выброса менее 40%, было показано, что терапия ИГ существенно улучшала фракцию у больных независимо от этиологии СН [43]. В процессе лечения улучшены гемодинамические и физические показатели и отмечалась ассоциация со значительным снижением в плазме предсердечного натрийуретического

пептида. В исследовании IVIG улучшение фракции выброса ассоциировалось со значительным повышением противовоспалительного медиатора ИЛ-10, ИЛ-1, рецептора антагониста и растворимого рецептора ФН, умеренным снижением ФНО- α и ИЛ-1 β .

Имуномодулирующая неспецифическая терапия Celacade была разработана канадской биотерапевтической компанией Vasogen для лечения ХСН и периферических сосудов [44]. Celacade-технология как амбулаторная процедура, проводимая ежемесячно, состоит в создании оксидативного стресса в образце собственных клеток пациента. Во время этой процедуры образец крови больного забирается в специальное устройство, подвергается оксидативному *ex vivo* стрессу по специально разработанной схеме: 10 мл цитратной крови, полученной у больного, подвергают действию 42,5° озоном (14,5 мг/мл) в течение 3 минут и ультрафиолетовому облучению (длина волны 253,7 nm), обработанную кровь вводят пациенту внутримышечно. Оксидативный стресс вызывает апоптоз клеток, во время которого сигнальные молекулы, включая фосфатидилсерин (PS), которые нормально присутствуют на внутренних поверхностях мембран клеток, перемещаются на поверхность клетки. PS-молекулы взаимодействуют со специфическими PS-рецепторами на поверхности клеток иммунной системы, включая макрофаги и дендритные клетки. Это взаимодействие ведет к продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF- β , вызывая дифференциацию нативных Т-клеток в регуляторные Т-клетки, которые подавляют воспаление. Конечный результат — снижение в тканях уровня воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β . Результаты лечения представлены в рекомендациях АСС/АНА в 2005 году и на Всемирном конгрессе кардиологов в 2006 году [45].

Клиническая оценка Celacade-технологии проведена в III фазе рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования ACCLAIM, в котором приняли участие 2408 больных с ХСН (фракция выброса 30% и меньше) из 7 стран [46]. Установлено, что в результате лечения отмечалось улучшение качества жизни, у 39% больных оказалось меньше шансов умереть или быть госпитализированными в связи с инсультом, коронарным событием. Однако дальнейшее использование иммуномодулирующей терапии показало, что Celacade не является «магической пулей» для лечения СН. Исследование ACCLAIM по продолжительности было коротким, группа контроля не вполне адекватная, более податливыми для такого метода лечения оказались больные с NYHA II

функционального класса, без инфаркта миокарда в анамнезе.

Особое внимание нужно обратить на проблему безопасности иммуномодулирующей терапии, которая может подавлять потенциально благоприятные эффекты воспалительного процесса, такие как элиминация поврежденных клеток и т.д. Блокирование иммунного ответа делает больных беззащитными перед оппортунистической инфекцией, снижает способность создавать антигенные стимулы

Вместе с тем нельзя безапелляционно отрицать возможность и необходимость коррекции цитокиновой агрессии при сердечно-сосудистой патологии, потому что хроническое воспаление является важной патогенетической составляющей атеросклероза и его клинических последствий, миокардита, КМП, гипертонической болезни с исходом в деструкцию тканей, фиброз, несостоятельность миокарда, СН [47]. Правомочность этого положения подтверждается тем, что у больных ХСН медиаторы воспаления обнаруживаются раньше, чем активация нейрогуморальных систем. Необходимо искать адекватные терапевтические цели на основании поиска глубинных звеньев функционирования цитокиновой системы и их имплементации в процесс дисбаланса сердечно-сосудистой системы. Потенциальными кандидатами лечебной стратегии СН могут быть биологически активные вещества, вовлеченные, по современным представлениям, в патологический триггер миокардиальной дисфункции.

В связи с тем что при ХСН происходит не только активация провоспалительных цитокинов, но и угнетение противовоспалительных, имеются теоретические предпосылки применения противовоспалительного ИЛ-10, который оказал положительный эффект на модели вирусного миокардита.

За синтез ФНО в кардиомиоцитах и ремоделирование сердца ответственна р38 MAP-киназа [48]. Ингибиторы р38 MAP-киназы (FR 167653, SB 239068, SC 409, RWJ 67657) в эксперименте оказали защитный эффект у мышей при ремоделировании миокарда и развития СН после инфаркта миокарда [49].

Одним из кандидатов терапевтического воздействия рассматривается TACE (ФНО- α превращающий фермент), который необходим для преобразования предшественника ФНО- α в зрелую форму. Были созданы ингибиторы ФНО- α превращающего фермента (DPH-067517, G 6001), эффекты которых представлены в публикации [50].

Достаточно перспективной терапевтической целью при СН выглядит ИЛ-18, плейотропный цитокин с провоспалительными и проапоптотическими

свойствами. В эксперименте на здоровых мышах ежедневное введение ИЛ-18 вызывало у животных левожелудочковую дисфункцию и ремоделирование сердца [51].

Еще одно перспективное направление, сфокусированное на модуляцию воспаления при сердечно-сосудистых нарушениях, состоит в подавлении системы комплемента, включая рецепторы анафилатоксина. Исследования, проведенные в 2010 году, показали важную роль C5a-C5aR в образовании неинтимы после сосудистого повреждения у мышей с дефицитом ApoE, что дает основания использовать антитела, блокирующие этот рецептор, в клинической практике с целью предупреждения рестеноза [52]. Лечение моноклональным антителом к C5a или антагонистом рецептора C5a (ADC-1004) снижало частоту инфаркта миокарда у мышей в условиях моделирования ишемии-реперфузии [53].

Таким образом, воспалительная теория патогенеза СН остается актуальной.

Модуляция при ХСН цитокиновой агрессии остается потенциальной терапевтической мишенью, которая требует надлежащей доказательной базы.

Литература

1. Sica D.A., Geir T.W., Jancy C. Hyperkalemia, congestive heart failure and aldosterone antagonism // *Congestive Heart Failure*. – 2003. – № 9. – P. 224-229.
2. Novitsky J.A. Controversy and conflict in the treatment of acute decompensated heart failure: limited role of nesiritide // *Pharmacotherapy*. – 2007. – № 27. – P. 626-632.
3. Gheorghiadu M., Kostran M.A., Bumett J.C. et al. Short-term clinical effects of tolvartan oral vasopressin antagonist in patients with heart failure: the EVEREST clinical status trials // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 1332-1343.
4. Givertz M.M., Massie B.M., Fields T.K. et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure: and renal impairment on diuretic resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1551-1560.
5. Greenberg B., Thomas I., Banish D. et al. Effects of multiple oral doses of an A1-adenosine antagonist, BG-9928 in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 600-606.
6. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007. – 226 с.
7. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухоли- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. – X: Оригинал, 2003. – 172 с.
8. Bozkurt B.K., Shan K., Seta Y. et al. Tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptors in human heart failure // *Heart Failure Review*. – 1996. – 1. – P. 211-219.
9. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F. et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382-1391.
10. Kovalyova O., Asheulova T., Kovalyova S. Tumor necrosis factor- α in hypertensive patients: relation left ventricular mass // XXII Congress of the European Society of Cardiology. – Amsterdam. – 2000. – P. 99.
11. Kovalyova O., Asheulova T. Cytokines activity and cardiac dysfunction in chronic heart failure // 7th World Congress on Heart Failure – mechanisms and management. – Vancouver (Canada). – 2000. – P. 42.
12. Mancini D.M., Weater G., Rechek N. et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 1364-1372.
13. Chondrashekar Y. Role of apoptosis in ventricular remodeling // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2005. – Vol. 2. – P. 18-22.
14. Whelan R.S., Kalpinskiy V., Kitsis R.W. Cell death in pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance // *Ann. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 19-44.

15. Bernecker O.Y., Hug F., Heist E.K. et al. Apoptosis in heart failure and the senescent heart // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2003. – Vol. 3. – С. 183-190.
16. Ашеулова Т.В., Ковальова О.М. Дистанційні маркери при артеріальній гіпертензії // *Журнал АМН України.* – 2007. – Т. 13. – № 2. – С. 319-325.
17. Hehlhans T., Mannel D.N. The TNF-TNF receptors system // *Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 383. – P. 1581-1585.
18. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Left Ventricular Dysfunction SOLVD) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201-1206.
19. Deswal A., Peterson N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokines receptor in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarione Trial (VEST) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2055-2059.
20. Sliwa K., Skudicky D., Candy G. Et al. Randomised investigation of effects of pentoxifylline of left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1091-1093.
21. Scudicky D., Bergmann A., Sliwa K. et al. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor and carvedilol // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1083-1088.
22. Sliwa K., Woodniss A., Candy G. et al. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Card.* – 2002. – Vol. 90. – P. 1118-1122.
23. Behrmann P., Hengst U.M., Richarz B.M. et al. Pentoxifylline in ischemic, hypertensive and idiopathic dilated cardiomyopathy: effects of left ventricular function, inflammatory cytokines and symptoms // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 195-201.
24. Mohler E.R., Sorensen G.C., Ghall J.K. et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE heart failure trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 35-41.
25. Gullestad L., Aukrust L.G., Ghall J.K. et al. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 2061-2067.
26. Soejima H., Ogawa H., Yasue H. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduced monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 983-988.
27. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide and remodeling // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2103-2109.
28. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa Q. et al. Effects of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 32 (2). – P. 412-417.
29. Gullestad L., Ueland T., Brunsvig A. et al. Effect of metoprolol cytokines levels in chronic heart failure: a substudy in the MERIT-HF trial // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 418-421.
30. Ковальова О.М., Ашеулова Т.В. Антиімунзапальний та клініко-гемодинамічний потенціал ангіотензинперетворюючого ферменту у складі комбінованої терапії артеріальної гіпертензії // *Експериментальна та клінічна медицина.* – 2007. – № 4. – С. 76-80.
31. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb J.F. et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1382-91.
32. Li Y.Y., Fend Y.Q., Kadokami T. et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by antitumor necrosis factor alpha therapy // *Proc. Natl. Acad Sci Usa* – 2000 -Vol. 97 – P. 12746-51.
33. Mease P.Y., Croffie B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356 – P. 385-390.
34. Kapadia S., Torre-Amione G., Yokoyama T. et al. Soluble tumor necrosis factor binding proteins modulate the negative inotropic effects of TNF- α in vitro // *Am J Physiol.* 1999. – Vol. 37. – P. H.517-H.525
35. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y. et al. A phase I trial of tumor necrosis factor receptor 9p 75) fusion protein (TNF R:Fc) in patient with advance heart failure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3224-3226.
36. Bozkurt B., Torre-Amione G., Smith Warren M. et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1044-1047.
37. Mann D.L., McMurray J.J.V., Packer M. et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic heart Failure. Results of the randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1594-1602.
38. Mann D.L., Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. // *Circ Res.* – 2002. – Vol. 92. – P. 988-998
39. Mann D.L., Targeted Anticytokine Therapy and the Failing Heart // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – (Suppl) P. 9C-16C.
40. Hughes S. Infliximab harmful in CHF: final results of ATTACH (American Heart Association Web site <http://www.heart.org>. 2002.
41. Damas J.K., Gullestad L., Ankrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure // *Curr. Control Trial Cardiovasc Med.* – 2001. – Vol. 2. – P. 271-277.
42. Feldmann A.M., Kadokami T., Higuichi Y. et al. The role of anticytokine therapy in CHF: recent lessons from preclinical and clinical trails // *J Med Clin N Am.* – 2003. – Vol. 87. – P. 419-40.
43. Gullestad L., Aass H., Fjeld J.G. et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 2001. -Vol. 103. -P. 220-225.
44. Visiole F., VasoCare Vasogen // *Curr. Opin Investig Drugs.* – 2002. – Vol. 2(9) – P. 1247-1249.
45. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of cardiology (American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. – 1825-1852/
46. Torre-Amione G., Bourge R.C., Colucci W. et al. a study to assess the effects of a broad-immune modulatory therapy in patients with chronic heart failure ACCCLAIM trial rational and desing // *Am J Cardio.* – 2007. – Vol. 23 (5) – P. 369-76.
47. Demyanets S., Huber K., Woita J Inflammation and cardiovascular system // *Eur Surg.* – 2011. – Vol. 43/2 – P. 78-89.
48. Wagner G., Laufer S., Small molecules anticytokines agents // *Med Res/ Rev.* – 2006 – Vol. 26 – P. 1-62.
49. Lui Y.H., Wang D., Rhaleb N.E. et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase protects the heart against cardiac remodeling in mice with heart failure resulting from myocardial infarction // *J Card Fail.* – 2005. – Vol. 11. – P. 74-81.
50. U., Johaneson K., Jeppson B. et al. Effect of matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesion // *Eur Surg Res.* – 2005. – Vol 37. – P. 68-75.
51. Woldback T., Luberg G., Christonsen T. et al. Daily administration of interleukin-18 causes myocardial dysfunction in healthy mice // *Am. J Physiol Heart.* – 2005. – Vol. 289 – P. H 708-714.
52. Shagdazuren E., Bidzhekov K., Vause S.F. et al. C5a receptor targeting in neointima formation after arterial injury in atherosclerosis-prone mice // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 – P. 1026-1036.
53. Van der Pals J., Koul S., Anderson P. et al. Treatment with the C5a receptor antagonist ADC-1004 reduces myocardial infarction in a porcine ischemia-reperfusion model. // *BMC Cardiovasc Disord* 2010. – Vol. 10 – P 45.