

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА

А.Л. Пирогов, С.Н. Теплова

Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн, г. Челябинск

Представлен анализ изменений некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных старше 75 лет с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Полученные данные позволяют обосновать полученные клинические результаты использования симвастатино у пациентов старческого возраста.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, клеточный и гуморальный иммунитет.

Возможность использования статинов у больных с ХСН стала рассматриваться после обнаружения у препаратов этой группы иммуотропного эффекта, проявляющегося в конечном итоге стабилизацией атеросклеротической бляшки [1] и улучшением функции сосудистого эндотелия [2].

**Цель исследования.** Изучение влияния длительного применения симвастатино в суточной дозе 20 мг у больных с ИБС и ХСН старческого возраста на некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета.

**Материалы и методы.** На базе 1 терапевтического отделения Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн выполнено клиничко-лабораторное наблюдение за 195 больными старческого возраста (75 лет и старше) с ИБС и ХСН II А-Б стадии, 2–3 функционального класса в соответствии с классификацией ОССН [3]. В выполненном исследовании в группу вмешательства включено 95 больных, в группу сравнения – 100 больных. Проводимое лечение выполнялось в соответствии с рекомендациями ВНОК для лечения больных с ИБС, осложненной ХСН [4], декомпенсированные больные «переведены» в стадию компенсации. Клиническое и лабораторное исследование проводилось всем больным перед началом исследования и через 3, 12 месяцев. В группе вмешательства больным, помимо основного лечения, назначался симвастатин в дозе 20 мг/сутки. Конечными точками исследования считался рубеж 12-месячного наблюдения, развитие любого острого сосудистого события или ненасильственная смерть. Врачи-исследователи не были информированы о принадлежности больного к той или иной группе. Уровень СРБ определялся на аппарате «Daytona» (Англия). Уровень ФНО-а определяли иммуноферментным

методом из стандартного набора на аппарате «Multyscan+» (Финляндия). Выполнена стандартная иммунограмма. Статистическая обработка результатов выполнена на компьютере с использованием программного пакета «Statistica 6.0» (Statsoft. Inc., 2001). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** После анализа всех случаев преждевременного развития исходов заболевания в группе вмешательства осталось 84 пациента (выбыло 11 больных), в группе сравнения – 78 пациентов (выбыло 22 больных). Появилась достоверная разница между группами ( $p = 0,044$ ). Расчет производится методом Кокса. Анализ наступления конечных точек показывает развитие расхождения уже после 1 месяца применения симвастатино. Эффект сохранялся практически весь период наблюдения.

При выполнении лабораторного контроля были получены результаты, подтверждающие достоверное влияние симвастатино на число сосудистых событий в исследуемых группах. Уровень СРБ в группе вмешательства составили в среднем по группе изначально – 6,79 ммоль/л, через 3 месяца – 3,1 ммоль/л ( $p < 0,000...$ ), через 12 месяцев – 3,25 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения средний показатель составил соответственно 4,48; 5,09; 4,78 ммоль/л. Динамика показателя в группе сравнения не достоверна.

Динамика уровня ФНО-а в группе вмешательства и в группе контроля должна отразить динамику течения хронической сердечной недостаточности в этих подгруппах. В расчет принимались лишь те пациенты, у которых был определен результат на всех точках исследования (18 пациентов группы сравнения и 17 – группы вмешательства). Результаты первичного определения динамики

уровня ФНО-а в группе сравнения отмечался его прогрессивный рост. Изначальный показатель – 5,43 пкг/мл; через 3 месяца – 6,63 пкг/мл; через 12 месяцев – 7,31 пкг/мл ( $p = 0,059$ ). В группе вмешательства уровень ФНО-а изначально составил 6,26 пкг/мл; через 3 месяца – 4,07 пкг/мл ( $p = 0,059$ ); через 12 месяцев – 4,98 пкг/мл. Средний показатель уровня ФНО-а постепенно увеличивается в группе сравнения, несмотря на проведение терапии, направленной на уменьшение ХСН и её проявлений. К концу 12-месячного периода наблюдения динамика роста становится близкой к достоверной. В группе использования симвастатина получено снижение показателя к 3-му месяцу лечения близкое к достоверному, но в последствие отмечается постепенный рост к 12-му месяцу наблюдения. Следует отметить, что после 3-месячного контроля скорость нарастания уровня ФНО-а происходит в обеих группах примерно одинаково.

Результаты изменения показателей стандартной иммунограммы у пациентов в зависимости от назначения 20 мг симвастатина представлены в таблице (отражены показатели, имеющие статистическую достоверность изменений).

Изначально достоверная разница между исследуемыми показателями между группами наблюдалась лишь по типу клеток CD 18 и HLA-DR. Оба показателя в группе применения симвастатина достоверно превосходили аналогичные показатели

группы сравнения. CD 18 – маркер молекул адгезии интегринов, а HLA-DR – маркер поздней активации лимфоцитов. К концу проведения исследования различия между контрольной и основной группой по этим показателям нивелировались. Также следует отметить достоверное снижение уровня CD 16 (натуральные киллеры) в группе вмешательства с на конец исследования, что не произошло в группе контроля. С учетом снижения на уровне статистической вероятности количества Т-хелперной популяции лимфоцитов (CD 4) в группе дополнительного применения симвастатина, можно говорить о тенденции к иммуносупрессии у этой группы больных. Также следует отметить к концу исследования исчезновение достоверной разницы между группами по уровню CD 18 (молекул адгезии интегринов). Показатель HLA-DR менялся разнонаправлено в группе вмешательства и в группе сравнения. В группе сравнения произошёл достоверный рост, а в группе вмешательства наблюдалось снижение показателя HLA-DR.

Рассматривая реализацию апоптоза лимфоцитов, в группе вмешательства готовность лимфоцитов к апоптозу (CD 95) к концу проводимого исследования достоверно уменьшилась при неизменном количестве клеток с реализованной программой апоптоза, оцениваемой морфологически по числу клеток с апоптотической фрагментацией ядра.

Изменения некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов в зависимости от применения симвастатина

Параметр	Группа 1 (n = 41)			
	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25–75 %)	Me (25–75 %)	Me (25–75 %)	
CD 4 (%)	35,5 (32,0–38,0)	35,5 (35,0–38,0)	35,0* (32,0–36,0)	1,3* = 0,059
CD 16 (%)	15,0 (12,0–18,0)	15,0 (15,0–17,0)	15,0* (12,0–15,0)	1,3* < 0,01
CD 18 (%)	15,0** (12,0–18,0)	15,0 (12,0–17,0)	12,0 (12,0–15,0)	> 0,05
CD 95 (%)	10,0 (8,0–12,0)	12,0 (8,0–13,0)	10,0* (8,0–10,5)	1,3* < 0,01
HLA – DR (%)	19,0** (17,0–21,0)	19,0 (17,0–20,0)	17,0 (15,0–19,5)	> 0,05
Ig G г/л	10,9 (9,4–11,5)	11,1 (9,7–12,0)	11,0* (10,5–12,0)	1,3* < 0,05
Параметр	Группа 2 (n=46)			
	исходно	3 месяца	12 месяцев	p
	Me (25–75 %)	Me (25–75 %)	Me (25–75 %)	
CD 4 (%)	34,0 (32,0–36,0)	35,5 (30,0–38,0)	35,0 (32,0–36,5)	> 0,05
CD 16 (%)	15,0 (12,0–17,0)	16,0 (12,0–18,0)	17,5 (11,5–18,0)	> 0,05
CD 18 (%)	15,0 (12,0–18,0)	13,5 (12,0–15,0)	14,0 (12,0–17,5)	> 0,05
CD 95 (%)	11,0 (10,0–12,0)	12,0 (8,0–18,0)	12,0 (8,5–13,5)	> 0,05
HLA – DR (%)	22,0 (20,0–25,0)	22,0 (20,0–25,0)	24,0* (21,0–28,0)	1,3* < 0,01
Ig G г/л	10,2 (8,9–11,9)	10,55 (9,6–11,5)	11,0 (9,9–11,5)	> 0,05

\*Достоверность различия показателя в группе по сравнению с исходными данными; расчет выполнен методом Уилкоксона; \*\*достоверность различия показателя между группами; расчет выполнен методом Манна–Уитни.

Показатели гуморального иммунитета в исследуемых группах в начале исследования существенно не различались. После завершения исследования отмечен достоверный рост уровня IgG в группе вмешательства, что не отмечалось в группе сравнения. Примерно такая же динамика уровней CD 4, CD 16, CD 95, HLA-DR получена в работе Т.Ю. Атамановой [5].

Показатели гуморального иммунитета в исследуемых группах при начале исследования существенно не различались. После завершения исследования отмечен достоверный рост уровня IgG, что не достоверно, но отмечалось и в группе контроля. Подобные результаты были получены и при оценке воздействия аторвастатина в суточной дозе 10 и 20 мг [6].

При оценке некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета в группе использования 20 мг симвастатина в сутки отмечены сложные и не однозначные изменения. С одной стороны, произошло близкое к достоверному снижению Т-хелперной популяции лимфоцитов и достоверное снижение клеток – натуральных киллеров, а так же – снижение маркеров адгезии. С другой стороны, уменьшилась готовность лимфоцитов к апоптозу с недостоверной, но тенденцией к уменьшению маркеров поздней активации лимфоцитов, при её достоверном росте в группе контроля. Достоверное нарастание уровня IgG в группе вмешательства является, в целом, благоприятным признаком с учетом возможного роста IL-10, данные, о прогностической значимости которого, были получены уже после реализации исследования. В целом, полученные результаты можно трактовать как иммуномодулирующие, и они согласуются динамикой изменений уровня ФНО-а, высокочувствительного СРБ, способностью моноцитов повышать выделение оксида азота после стимуляции у пациентов, получавших дополнительно к лечению 20 мг симвастатина в сутки.

### Выводы

1. Иммунотропный эффект воздействия симвастатина в дозе 20 мг на лиц старческого возраста

с явлениями ХСН проявился в снижении уровня высокочувствительного СРБ и ФНО-а, CD16 (натуральных киллеров), снижением готовности лимфоцитов к апоптозу и росту уровня IgG.

2. Использование препарата симвастатин в дозе 20 мг в сутки позволило достоверно уменьшить количество острых сосудистых событий в группе вмешательства и подтвердило возможность влияния данной дозы препарата на иммунные механизмы макроорганизма.

3. Достоверных данных снижения уровня ФНО-а, как фактора, отражающего динамику развития ХСН в группе применения симвастатина, не получено.

### Литература

1. *Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging* / R. Corti, V. Fuster, Z.A. Fayad et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2884–2887.

2. *Egashira, K. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia* / K. Egashira, Y. Hirooka, H. Kai // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 2519–2524.

3. *Классификация ХСН ОССН 2002 // Сердечная Недостаточность*. – 2003. – № 2 (18). – С. 88–89.

4. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН* / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Г.П. Арутюнов, Ф.Т. Агеев // *Сердечная Недостаточность*. – 2002. – № 6. – С. 261–280.

5. *Атаманова, Т.Ю. Влияние длительной терапии статинами на иммунную систему больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук* / Т.Ю. Атаманова. – Челябинск, 2006. – 23 с.

6. *Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительной реакции при ХСН ишемической этиологии* / С.Н. Татенкулова, Ю.Н. Беленков, Ю.В. Мареев и др. // *Сердечная Недостаточность*. – 2009. – Т. 10, № 2 (52). – С. 107–110.

*Поступила в редакцию 11 сентября 2010 г.*