В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Зиядуллаев Шухрат Худойбердич, Рахматуллаев Акмал Акбарович,
Хатамов Хайрулло Мусурмонович, Соибназаров Орзукул Эрназарович
Институт иммунологии и геномики человека (Ташкент, Узбекистан)
Академия наук Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Резюме*. Современные данные указывают на ключевую роль иммунных механизмов, включая аутоиммунные реакции и воспалительные цитокиновые каскады, в патогенезе ДКМП. Иммуномодулирующая терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) рассматривается как перспективное направление коррекции иммунных нарушений при этом заболевании. Внутривенный иммуноглобулин оказывает выраженное иммуномодулирующее действие при ДКМП, нормализуя клеточные и гуморальные звенья иммунитета, снижая уровень аутоантител и воспалительных цитокинов. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность включения ВВИГ в комплексную терапию пациентов с ДКМП, особенно при наличии аутоиммунно-воспалительного компонента.*

Ключевые слова: *дилатационная кардиомиопатия, внутривенный иммуноглобулин, иммуномодуляция, аутоиммунное воспаление, цитокины.*

Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdich, Rakhmatullaev Akmal Akbarovich,
Khatamov Khairullo Musurmonovich, Soyibnazarov Orzukul Ernazarovich
Institute of Immunology and Human Genomics (Tashkent, Uzbekistan)
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

IMMUNOMODULATORY THERAPY IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Introduction. *Current data indicate the key role of immune mechanisms, including autoimmune reactions and inflammatory cytokine cascades, in the pathogenesis of DCM. Immunomodulatory therapy with intravenous immunoglobulin (IVIG) is considered a promising approach to correcting immune dysfunction in this disease. Intravenous immunoglobulin has a pronounced immunomodulatory effect in dilated cardiomyopathy, normalizing cellular and humoral immunity and reducing autoantibody and inflammatory cytokine levels. These results confirm the pathogenetic rationale for including IVIG in the combination therapy of patients with dilated cardiomyopathy, especially in the presence of an autoimmune-inflammatory component.*

Keywords: *dilated cardiomyopathy, intravenous immunoglobulin, immunomodulation, autoimmune inflammation, cytokines.*

Зиядуллаев Шухрат Худойбердич, **Рахматуллаев Акмал Акбарович**,
Хатамов Хайрулло Мусурмонович, Соибназаров Орзукул Эрназарович
Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси (Тошкент, Ўзбекистон)
Инсон иммунологияси ва геномикаси институти (Тошкент, Ўзбекистон)

ДИЛАТАЦИОН КАРДИОМИОПАТИЯДА ИММУНОМОДУЛЯЦИЯЛОВЧИ ТЕРАПИЯ

Резюме. *Замонавий маълумотлар дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) патогенезида аутоиммун реакциялар ва яллиғланиш цитокин каскадларини ўз ичига олган иммун механизмларнинг ҳал қилувчи ўрнини кўрсатади. Вена ичи иммуноглобулини (ВВИГ) билан иммуномодуляцияловчи терапия ушбу касалликда иммун бузилишларни тузатишнинг истиқболли йўналиши сифатида қаралмоқда.*

Вена ичи иммуноглобулини ДКМП да яққол иммуномодуляцияловчи таъсир кўрсатиб, иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинларини меъёрлаштиради, аутоантиденалар ва яллиғланиш цитокинлари даражасини пасайтиради. Олинган натижалар ДКМП билан оғриган беморларда, айниқса аутоиммун-яллиғланиш компоненти мавжуд бўлган ҳолларда, ВВИГ ни комплекс терапия таркибига киритишнинг патогенетик жиҳатдан асосли эканлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: *дилатацион кардиомиопатия, вена ичи иммуноглобулини, иммуномодуляция, аутоиммун яллиғланиш, цитокинлар.*

Введение.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) определяется как заболевание сердечной мышцы, характеризующееся дилатацией левого желудочка и глобальной или региональной систолической дисфункцией, не связанной с аномальными условиями нагрузки (например, гипертонией, клапанным или врожденным пороком сердца) или ишемической болезнью сердца [1,2]. В настоящее время существуют убедительные данные о том, что иммунные клетки, играют решающую роль в возникновении и развитии ДКМП и воспалительной ДКМП (ВДКМП). Иммунные клетки и их цитокины могут опосредовать и усиливать воспалительные и аутоиммунные реакции, вызывая фиброз и ремоделирование, усугубляя или облегчая течение ДКМП посредством множества механизмов [3,4]. В недавних исследованиях у пациентов, страдающих ДКМП/ВДКМП, были обнаружены многочисленные аутоантитела против структурных и функциональных белков миоцитов, мускариновых и β1-адренорецепторов [5].

Лечение ДКМП включает медикаментозную терапию, аппаратные вмешательства и рассмотрение использования устройства вспомогательного кровообращения левого желудочка (LVAD) или трансплантации. Фармакологическое лечение пациентов с ДКМП соответствует рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (СН), независимо от этиологии [2]. Традиционная медикаментозная терапия СН у пациентов с ДКМП, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, препараты дигиталиса, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и антагонисты витамина К, характеризуется ограниченной клинической эффективностью, в связи с чем прогноз заболевания остаётся неблагоприятным, а уровень смертности достигает 10% [6]. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), концентрированный препарат пулированных поликлональных человеческих антител (иммуноглобулин G), обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами и, как сообщается, антиидиотипическими свойствами внутривенного IgG нейтрализуются аутоантитела, связывание антиидиотипических Ig с рецепторами Fc В-клеток снижает выработку аутоантител в В-клетках, модулируется клеточный иммунитет и метаболизм цитокинов [7]. Следовательно, применение ВВИГ может представлять собой перспективную терапевтическую стратегию в лечении ДКМП/ВДКМП.

Основываясь на свойствах ВВИГ, в настоящем исследовании мы изучили эффективность иммуномодулирующей терапии препаратом внутривенных иммуноглобулинов «Октагам» у пациентов с ДКМП/ВДКМП.

Материалы и методы.

Участники исследования. В исследовании приняли участие 57 пациентов с ДКМП/ВДКМП (мужчин - 48, женщин - 9; средний возраст - 59,4 года), обратившихся в Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Основными критериями включения были функциональный класс II-III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤40%, недавнее начало (≤6 месяцев симптомов) дилатационной кардиомиопатии и были рандомизированы в группы лечения с ВВИГ (n=29) 1 г/кг или контрольную группу (n=28). Все пациенты прошли ангиографию или неинвазивный скрининг для исключения ишемической болезни сердца, трансторакальную эхокардиографию для исключения значимого клапанного поражения перед включением в исследование. Иммуноглобулин вводился в дополнение к стандартной терапии. Иммуноглобулин вводился внутривенно в дозе 0,5 г/кг ежедневно в течение 2 дней подряд. Стандартная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, препараты дигиталиса и петлевые диуретики у всех пациентов. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено Комитетом по медицинской этике учреждения. Все пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Иммунологические параметры. Иммунологические исследования проводились с целью оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у пациентов с ДКМП до и после курса терапии ВВИГ. Оценка иммунологических параметров проводилась при поступлении на лечение и на 10-е сутки после начала иммунотерапии. Определение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов проводилось с использованием автоматического гематологического анализатора. Иммунологический фенотип периферических лимфоцитов исследовали методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ и $CD19^+$ антигенам (BD Accuri C6, USA). На основании полученных данных рассчитывали абсолютное количество клеток и индекс иммунорегуляции (ИРИ) как соотношение $CD4^+/CD8^+$. Концентрации иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия, г. Новосибирск). Для оценки уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали метод полиэтиленгликольной (ПЭГ) преципитации с дифференцированным определением крупных (связанных с IgM) и мелких (связанных с IgG)

комплексов в условных единицах оптической плотности. Антитела к миокарду (Mio) и митохондриям (АМА) определялись методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ). Концентрации провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) - определяли иммуноферментным методом с помощью аналитического набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки достоверности различий между показателями до и после лечения применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как M±m, различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты.

В настоящем исследовании показано влияние ВВИГ на иммунологические маркеры и коррекцию иммунного статуса пациентов с ДКМП. Так, после терапии ВВИГ уровень лейкоцитов существенно снижался (p<0,001). Уровень относительного показателя лимфоцитов после традиционной терапии не отличается (p>0,05). После терапии ВВИГ различия по уровню относительного содержания лимфоцитов между группами статистически незначимы, однако присутствует тенденция к увеличению лимфоцитов. Зарегистрировано значимое увеличение абсолютного количества лимфоцитов периферической крови после ВВИГ (p<0,001). В относительном содержании $CD3^+$ Т-лимфоцитов после традиционной терапии статистически значимых различий не обнаружено. После ВВИГ отмечен выраженный иммуномодулирующий эффект и уровень относительного содержания $CD3^+$ значимо увеличился (p<0,01). В абсолютных значениях Т-лимфоцитов зарегистрирован резкий прирост, причём терапия ВВИГ оказывает более сильный эффект. Существенно улучшается иммунный статус за счёт увеличения относительного содержания CD4+ Т-хелперов при включении в стандартную терапию ВВИГ (p<0,01). В отношении абсолютных значений $CD4^+$ Т-клеток статистически значимых изменений не выявлено. Результаты сравнительного анализа относительных показателей $CD8^+$-популяций лимфоцитов контрольной группы и группы пациентов с ДКМП до лечения показало отсутствие статистически значимых изменений, тогда как после применения терапии с ВВИГ наблюдалось выраженное снижение цитотоксических лимфоцитов (p<0,01). В отношении абсолютных значений $CD8^+$ Т-клеток отмечается тенденция к снижению после применения терапии с ВВИГ, но не достигает статистически значимых значений. Выраженное увеличение уровня NK-клеток (p<0,01) зарегистрировано в группе лечения с ВВИГ, что указывает на восстановление противовирусной и иммунорегуляторной активности иммунной системы.

Таблица 1.

Сравнение иммунологических показателей до и после лечения у пациентов с ДКМП

Показатель	Пациенты с ДКМП до Лечения n=57	На 10-е сутки после начала лечения	
		Контрольная группа n=28	Группа после ВВИГ n=29
Лейкоциты, мкл	15740±255,2	15000±250,4*	6350±241,5***
Лимфоциты, %	27±2,57	28±2,72	35,5±4,33
Лимфоциты, мкл	3472±119,5	3600±120,5	5190,6±430,6***
CD3+, %	44,6±1,66	46,3±1,74	65,54±7,20**
CD3+, мкл	1887,4±26,89	2943±11,22***	3560±48,55***
CD4+, %	28,4±3,2	34,6±2,42	47,52±5,11**
CD4+, мкл	917,8±388,66	1197,2±8,41	1350,5±85,6
CD8+, %	52,2±4,03	41,7±4,78	29,50±3,20***
CD8+, мкл	1618,8±341,68	1468,4±10,07	950,9±8,15
CD4/CD8	0,84±0,23	0,85±0,21	1,62±0,11
CD16+, %	3,6±1,57	4,0±1,5	12,30±1,44***
CD19+, %	8,5±1,26	10,55±2,52	15,41±1,62***
CD19+, мкл	533,8±264,5	579,0±62,0	1200,5±31,5***
IgG, г/л	17,37±2,69	15,6±2,7**	19,55±2,40***
IgA г/л	2,8±0,13	2,8±1,6	1,58±0,53***
IgM г/л	2,19±0,53	2,0±0,3*	1,28±0,25***
ЦИК крупные, у.е.	39,8±1,98	31,7±0,2***	9,15±1,14***
ЦИК мелкие, у.е.	59,2±3,97	40,0±2,0***	12,54±2,30***

Примечание: **-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 - по сравнению с группой пациентов с ДКМП до лечения, n - число пациентов.*

Проведённый анализ иммунологических показателей демонстрирует выраженное улучшение Т-клеточного звена иммунитета после терапии с применением ВВИГ, отмечается статистически значимое повышение $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, снижение цитотоксической активности, активизация естественного звена иммунитета, проявляющееся увеличением NK-клеток.

Традиционная терапия существенно не влияла на относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов, а иммуномодулирующая терапия ВВИГ приводила к значимому повышению как относительного, так и абсолютного уровня В-клеток ($CD19^+$) ($p<0,001$; $p<0,001$). Результаты сравнительного анализа различий IgG, IgA и IgM до и после лечения показали, что традиционная терапия приводит к снижению уровней IgG и IgM ($p<0,01$; $p<0,05$), напротив, терапия ВВИГ способствует выраженному повышению IgG ($p<0.001$), достоверному снижению IgA и IgM ($p<0,001$; $p<0,001$). Следует отметить, что ВВИГ обладает направленным иммуномодулирующим эффектом, улучшая качество гуморального ответа. У пациентов с ДКМП наблюдались высокие уровни иммунных комплексов до лечения, традиционная терапия способствовала умеренному, но достоверному снижению ЦИК, а иммунотерапия ВВИГ оказывала значимо более выраженный эффект, приводя к снижению крупных и мелких ЦИК в 4-5 раз.

У пациентов с ДКМП до лечения выявлялась выраженная аутоиммунная активность и цитокиновый дисбаланс, проявлявшиеся высокими титрами антител к миокарду и митохондриям, а также повышением провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α.

Таблица 2.

Сравнение аутоантител к сердечной мускулатуре, митохондриям и воспалительных цитокинов до и после лечения у пациентов с ДКМП

Показатель	Пациенты с ДКМ до Лечения n=57	На 10-е сутки после начала лечения	
		Контрольная группа n=28	Группа после ВВИГ n=29
Антитела к миокарду, IgG, ед.	286,4±32,66	189,7±51,42	45,0±3,5***
Антитела к митохондриям (АМА), ед.	128,8±2,13	92,7±7,64***	36,6±1,8***
IL-6, пг/мл	46,19±1,5	34,95±4,71***	9,55±1,12***
TNF-α, пг/мл	29,8±1,8	18,33±6,52***	6,70±1,5***

*Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 - по сравнению с группой пациентов с ДКМП до лечения, n - число пациентов.*

В группе пациентов с традиционной терапией отмечено некоторое снижение титров антител к миокарду и митохондриям, достигли статистически достоверного снижения антитела к митохондриям ($p<0,001$). Включение в стандартную ВВИГ приводило к резкому снижению аутоантител (в 4-6 раз) и значимому подавлению уровней IL-6 и TNF-α до референсных значений ($p<0,001$).

Обсуждение.

В проведённом нами исследовании ВВИГ продемонстрировал более выраженный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект по сравнению с традиционной терапией у пациентов с ДКМП. Повышение показателей $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD19^+$ после ВВИГ указывает на восстановление адаптивного иммунного ответа и усиление гуморального звена, тогда как снижение $CD8^+$ и ЦИК свидетельствует об уменьшении патологической иммунной активации и аутоагрессии [8-10].

Снижение IL-6 и TNF-α после ВВИГ коррелирует с уменьшением уровня ЦИК и титров аутоантител, что подтверждает патогенетическую направленность ВВИГ: подавление хронической воспалительной реакции и уменьшение образования иммунных комплексов, которые могут участвовать в повреждении миокарда [11,12].

Традиционная терапия обеспечивала частичную нормализацию отдельных параметров, однако её эффект в отношении гуморальных маркеров, ЦИК и провоспалительных цитокинов был слабее. Это согласуется с концепцией, что при наличии выраженного аутоиммунного компонента необходимы иммуномодулирующие вмешательства для восстановления иммунного равновесия [13,14].

Заключение.

Проведённое исследование показало, что применение ВВИГ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией способствует нормализации клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что проявлялось достоверным повышением уровня ключевых субпопуляций лимфоцитов. Одновременно ВВИГ эффективно снижал иммунопатологические и воспалительные маркеры, включая антимиокардиальные антитела, антител к митохондриям, циркулирующие иммунные

комплексы, IL-6 и TNF-α, что свидетельствует о подавлении аутоиммунного воспаления. Таким образом, ВВИГ представляется перспективным средством, полученные данные подтверждают патогенетическую обоснованность применения ВВИГ при ДКМП с выраженным аутоиммунно-воспалительным компонентом и подчёркивают необходимость дальнейших исследований для оценки его влияния на клинические исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühl U., Maisch B., McKenna W.J., Monserrat L. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008; 29 (2): 270-276. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342
2. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., Bezzina C.R., Biagini E., Blom N.A., De Boer R.A., De Winter T. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023; 44 (37): 3503-3626. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194
3. Zhang J., Cheng L., Li Z., Li H., Liu Y., Zhan H., Xu H., Huang Y., Feng F., Li Y. Immune cells and related cytokines in dilated cardiomyopathy. Biomed Pharmacother. 2024; 171: 116-159. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116159
4. Wang J., Duan Y., Sluijter J.P., Xiao J. Lymphocytic subsets play distinct roles in heart diseases. Theranostics. 2019; 9 (14): 4030–4046. DOI: https://doi.org/10.7150/thno.33112
5. Ohlow M.A., Brunelli M., Schreiber M., Lauer B. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. J Cardiol. 2017; 69 (2): 409-416. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.07.014
6. Sorella A., Galanti K., Iezzi L., Gallina S., Mohammed S.F., Sekhri N., Akhtar M.M., Prasad S.K., Chahal C.A.A., Ricci F., Khanji M.Y. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2025; 11 (2): 206-222. DOI: https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcae109
7. Felix S.B., Staudt A., Dörffel W.V., Stangl V., Merkel K., Pohl M., Döcke W.D., Morgera S., Neumayer H.H., Wernecke K.D., Wallukat G. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. J Am Coll Cardiol. 2000; 35 (6): 1590-1598. DOI: https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00568-4
8. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C., Dec G.W., Loh E., Torre-Amione G., Gass A., Janosko K., Tokarczyk T., Kessler P., Mann D.L. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation. 2001; 103 (18): 2254-2259. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2254
9. Robinson J.L., Hartling L., Crumley E., Vandermeer B., Klassen T.P. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis. BMC Cardiovasc Disord. 2005; 5 (1): 12. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-12
10. Aukrust P., Yndestad A., Damås J.K., Gullestad L. Inflammation and chronic heart failure–potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin. Autoimmun Rev. 2004; 3 (3): 221-227. DOI: https://doi.org/10.1080/07853890510007232
11. Goland S., Czer L.S., Siegel R.J., Tabak S., Jordan S., Luthringer D., Mirocha J., Coleman B., Kass R.M., Trento A. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature. Can J Cardiol. 2008; 24 (7): 571-574. DOI: https://doi.org/10.1007/s00246-024-03450-8
12. Yen C.Y., Hung M.C., Wong Y.C., Chang C.Y., Lai C.C., Wu K.G. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019; 9 (1): 10459. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-46888-0
13. Hazebroek M.R., Henkens M.T., Raafs A.G., Verdonschot J.A., Merken J.J., Dennert R.M., Eurlings C., Abdul Hamid M.A., Wolffs P.F., Winkens B., Brunner-La Rocca H.P. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with idiopathic chronic cardiomyopathy and cardiac parvovirus B19 persistence: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Heart Fail. 2021; 23 (2): 302-309. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.2082
14. Mobini R., Maschke H., Waagstein F. New insights into the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: possible underlying autoimmune mechanisms and therapy. Autoimmun Rev. 2004; 3 (4): 277-284. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2003.10.005