

УДК 616.12-008.46

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

¹Макконен К.Ф., ¹Суязова С.Б., ¹Осипова О.А., ²Власенко М.А.,
²Годлевская О.М., ²Бутикова Е.А., ³Власенко О.А.

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Харьков, e-mail: ogodlevska@mail.ru;

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,
Харьков, e-mail: rektor@univer.kharkov.ua

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровождающийся снижением систолической и/или диастолической функции миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения. Проведен анализ изменения содержания С-реактивного белка (СРБ) и содержания провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных с диастолической и смешанной систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ- 1β , ИЛ-6 достоверно повышается у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. У больных ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза, при присоединении систолической дисфункции миокарда левого желудочка к диастолической, отмечается значительное достоверное повышение показателей СРБ, ФНО α , ИЛ- 1β , ИЛ-6, что может служить прогностическим маркером риска коронарных событий.

Ключевые слова: С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , интерлейкин 6, хроническая сердечная недостаточность

THE MAINTENANCE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN AT PATIENTS WITH THE CHRONIC HEART FAILURE WITH SYSTOLIC AND DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE OF HEART

¹Makkonen K.F., ¹Suyazova S.B., ¹Osipova O.A., ²Vlasenko M.A.,
²Godlevskaya O.M., ²Butikova E.A., ³Vlasenko O.A.

¹Belgorod State University, National Research, Belgorod, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, e-mail: ogodlevska@mail.ru;

³Kharkiv National University named after V.N. Karazin, Kharkov, e-mail: rektor@univer.kharkov.ua

Chronic heart failure (CHF) – a syndrome caused by disorders of neurohumoral regulation of the circulatory system, accompanied by a decrease in systolic and/or diastolic function and is manifested in a large stagnant, and the pulmonary circulation. The analysis of changes in the content of C-reactive protein (CRP) and the content of pro-inflammatory cytokines: tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-6 (IL-6) in patients with diastolic and systolic and mixed diastolic left ventricular dysfunction. CRP and the pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL- 1β , IL-6 were significantly elevated in patients with diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart. In patients with CHF against myocardial infarction, the accession of systolic dysfunction of left ventricular myocardium to diastolic, showed a significant increase in performance significantly CRP, TNF- α , IL- 1β , IL-6, which can serve as a prognostic marker for risk of coronary events.

Keywords: C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor α , interleukin 1β , interleukin 6, chronic heart failure

На протяжении последних десятилетий сердечная недостаточность во многих экономически развитых странах мира превратилась в наиболее значимую и быстро растущую не только медицинскую, но и важную социальную проблему, поскольку ведет к ранней инвалидизации больных, снижению качества и продолжительности жизни [1].

Хроническая сердечная недостаточность – синдром, вызванный нарушениями нейрогуморальной регуляции деятельности органов кровообращения, сопровожда-

ющийся снижением систолической и/или диастолической функции миокарда и проявляющийся застойными явлениями в большом и малом кругах кровообращения [4]. ХСН является наиболее частым и серьезным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости миоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогумораль-

ная активация – звенья одной цепи, представляющей известный замкнутый круг патогенеза ХСН [11]. Несмотря на внедрение новых методов лечения, смертность больных с ХСН в течение года остается высокой: при I функциональном классе (ФК) она составляет 10%, при II ФК – около 20%, при III ФК – около 40% и при IV ФК достигает 66% [2].

Цель. Анализ изменения содержания СРБ и содержания провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных с диастолической и смешанной систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Материал и методы исследования

Обследовано 115 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) более 4 месяцев тому назад в возрасте от 37 до 88 лет (средний возраст $56,6 \pm 10,8$ лет). Среди обследованных было 100 мужчин (86,9%) и 15 женщин (13,1%). Передняя локализация инфаркта миокарда зарегистрирована у 82 больных (71,3%), нижняя – у 26 (22,6%), боковая – у 7 (6,1%). Q-ИМ определялся у 59 больных (51,4%), из них у 49 (42,6%) был трансмуральный характер поражения, у 56 больных (48,6%) на ЭКГ зарегистрирован ИМ без зубца Q. Рандомизация больных проводилась методом случайной выборки каждого четвертого пациента, проходившего лечение в кардиологическом отделении Областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода. Из всех включенных в исследование у 90 пациентов (78,2%) ИМ возник впервые, у 16 (13,9%) повторно, 9 больных (7,8%) перенесли более чем два ИМ. У 32 больных (27,8%) ИМ предшествовала нестабильная стенокардия. О систолической функции левого желудочка судили по величине фракции выброса (ФВ): менее 40% было выявлено у 51 больного, 41 – 50% – 31, и более 50% – 33. Средние же показатели ФВ ЛЖ у обследованных составили ($47 \pm 14\%$). Для определения ФК ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с использованием теста 6-ти минутной ходьбы. ХСН I ФК была обнаружена у 19 больных (16,5%), у 48 больных (41,8%) установлена ХСН II ФК, у 40 пациентов (34,7%) – ХСН

III ФК и у 8 больных (6,9%) ХСН IV ФК. Контрольную группу составили 21 условно здоровый человек (средний возраст – $49,9 \pm 6,4$ года), у которых при тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании не было обнаружено заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для лечения больных использовались препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин-кардио, Bayer, Германия) 100 мг/сут, карведилол (кориол, KRKA, Словения) 15–50 мг в сутки, эналаприла малеат (энап, KRKA, Словения) 20 мг в сутки. В исследование не включались больные с сопутствующими острыми воспалительными, инфекционными, онкологическими, иммунокомплексными и хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппаратах «Philips En Visor C» (США, 2005) с электронным датчиком 3,5 МГц и «Vivid-7» (США, 2004) с мультисекторным датчиком. Для оценки морфологических, функциональных, в том числе и диастолической функции миокарда левого желудочка использовались одномерная (М-режим), двухмерная (В-режим) и доплер-ЭхоКГ по общепринятой методике [5].

Для определения активности воспалительного процесса использовали показатели С-реактивного белка. Участие цитокинового звена воспаления оценивалось по данным содержания в плазме крови ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, определяемых иммуноферментными методами при помощи наборов реактивов «Альфа-ФНО- α -ИФА-Бест»; «ИЛ-6-ИФА-Бест» и «Ифа-ИЛ-1 β ».

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере методом вариационной статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel» с оценкой достоверности с помощью критерия Стьюдента (t). Данные представлены в виде ($M \pm SD$) [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень СРБ (табл. 1) был повышен как у больных с нарушением диастолической, так и смешанной систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка и составил $6,4 \pm 0,90$ и $4,6 \pm 1,10$ мг/л соответственно, что достоверно было повышенным по сравнению с контролем больных без нарушения функциональных свойств миокарда.

Таблица 1

Индикаторы воспаления у больных ХСН в зависимости от особенностей дисфункции миокарда

Показатели	Контрольная группа	Дисфункция миокарда левого желудочка	
		диастолическая	смешанная
СРБ, мг/л	$1,1 \pm 0,39$ $n = 21$	$6,4 \pm 0,90^*$ $n = 27$	$4,6 \pm 1,10^*$ $n = 12$
ИЛ-1 β , пг/мл	$25,4 \pm 6,20$ $n = 21$	$235,7 \pm 48,6^*$ $n = 26$	$383,4 \pm 92,5^{*o}$ $n = 27$
ИЛ-6	$50,2 \pm 18,60$ $n = 21$	$165,0 \pm 40,5^*$ $n = 21$	$183,7 \pm 52,2^{*o}$ $n = 20$
ФНО α , пг/мл	$36,4 \pm 14,81$ $n = 21$	$192,3 \pm 53,4^*$ $n = 25$	$302,3 \pm 79,6^{*o}$ $n = 26$

Примечания:

* $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой;

oo $p < 0,05$ по сравнению между группами с кардиальной дисфункцией.

Содержание ФНО α у больных с диастолическим типом дисфункции миокарда составило (192,3 \pm 53,4) пг/мл и смешанной систолической и диастолической дисфункцией (302,3 \pm 79,6) пг/мл, что достоверно выше ($p < 0,001$) контрольной группы и между группами больных, отличающихся по характеру дисфункции миокарда левого желудочка. При этом сочетание диастолической и систолической дисфункции миокарда характеризовалось увеличением содержания ФНО α более чем в 1,5 раза.

Аналогичная закономерность имела место у больных в отношении изменения содержания в крови ИЛ-1 β . При наличии диастолической дисфункции уровень ИЛ-1 β составил (235,7 \pm 48,6) пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В группе больных с наличием диастолической и систолической дисфункции содержание ИЛ-1 β увеличилось до (383,4 \pm 92,5) пг/мл, что достоверно ($p < 0,01$) выше чем у больных с изолированной диастолической дисфункцией сердца.

Содержание ИЛ-6 в крови больных с различными типами нарушения функции миокарда изменения незначительны. В группе больных диастолической дис-

функций миокарда левого желудочка сердца оно было достоверно повышено по сравнению с контролем. Присоединение систолической дисфункции привело к незначительному недостоверному повышению в крови содержания ИЛ-6, составившему в среднем (183,7 \pm 52,20) пг/мл.

Прогностическая значимость и информативность содержания провоспалительных цитокинов и СРБ в зависимости от характера дисфункции левого желудочка сердца (табл. 2) были наиболее зависимы от содержания в крови ФНО α и СРБ. Так, чувствительность, как маркер снижения функции левого желудочка сердца, у больных с уровнем СРБ более 2,0 пг/мл составила 74%, а при уровне ФНО α более 66,0 пг/мл – 72%; в то время как ИЛ-1 β – 53,5% (при содержании в крови ИЛ-1 β > 88,0 пг/мл) и ИЛ-6 – 68,4% (при концентрации в крови ИЛ-6 > 38,0 пг/мл). Вместе с тем при оценке специфичности ее уровень составил 54,5% для СРБ и 51,9% изучаемых цитокинов. Это свидетельствует об ограниченной диагностической возможности исследования уровня цитокинов и СРБ для оценки функционального состояния левого желудочка сердца.

Таблица 2

Прогностическая значимость содержания провоспалительных цитокинов и СРБ, как индикаторов систолической и диастолической дисфункции левого желудочка сердца

Показатели	Цитокины и СРБ			
	СРБ, мг/мл > 2,0	ФНО α , пг/мл > 66,0	ИЛ-1 β , пг/мл > 88,0	ИЛ-6, пг/мл > 38,0
Чувствительность, %	74	72	53,5	68,4
Специфичность, %	54,5	51,9	51,9	51,9
ППЦ, %	62,5	58	58,1	66,7
ОПЦ, %	68,2	66,6	66,7	53,8
Общая ПЦ, %	59,2	61,5	54,7	46,2
ОР, ед.	1,96	1,75	1,26	1,45

Увеличение содержания провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 имеет место при ХСН [7, 9]. Предполагают, что эти вещества могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушении регулирования сосудистого тонуса, формировании синдрома эндотелиальной дисфункции, индукции процессов катаболизма в скелетных мышцах и прогрессировании мышечной дистрофии [8].

Фармакодинамические и патофизиологические эффекты цитокинов направлены на мобилизацию нейтрофилов из костного мозга, уменьшение сосудистого сопротивления, ослабление деятельности сердца, повышение активности лактатдегидроге-

назы и липопроотеидлипазы, что приводит к нарушению нормального энергообмена в тканях. При ХСН реализация гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов складывается из отрицательного инотропного действия, ремоделирования миокарда, нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры. В этом направлении действует, и способность ФНО α индуцировать гипертрофию миокарда, воздействовать на ремоделирование миокарда [8]. Этот эффект сохраняется длительно и связан с активацией металлопротеиназ, их влияние на синтез и разрушение фибриллярного коллагенового матрикса и индукцией экспрессии

I типа рецепторов к ангиотензину II типа на сердечных фибробластах [13]. Не менее важное патогенетическое значение имеют локальные эффекты цитокинов на миокард. Выраженная гиперпродукция ФНО α в миокарде приводит к летальному исходу. Особенностью поражения миокарда при этом является массивная интерстициальная инфильтрация и отек миокарда, напоминающие поражение сердца при сепсисе. При умеренной гиперсекреции ФНО α развивается патология миокарда, сходная с ДКМП и характеризующаяся гипертрофией кардиомиоцитов, интерстициальной инфильтрацией, фиброзом, апоптозом кардиомиоцитов, дилатацией желудочков сердца, снижением фракции выброса, уменьшением ответа на β 1-адренергические стимулы, гиперэкспрессией артериального натрийуретического фактора в ткани желудочков и уменьшением выживаемости биологических объектов. Причем развитие перечисленных патологических нарушений наблюдается на фоне минимальной воспалительной инфильтрации сердечной мышцы. Следовательно, воспалительный компонент при наличии локальной экспрессии ФНО α может быть условием дисфункции и ремоделирования миокарда и имеет отношение к механизму миокардиальных повреждений в целом [10].

В качестве фундаментального механизма, ведущего к необратимому нарушению сократительной способности миокарда при застойной СН, рассматривается именно апоптоз кардиомиоцитов. Известно, что ФНО α передает сигнал, инициирующий клеточный апоптоз, посредством связывания с соответствующими ФНО α -рецепторами, а на кардиомиоцитах обнаружена экспрессия рецепторов обоих типов. Апоптоз кардиомиоцитов при застойной СН может быть связан с увеличением концентрации цитозольного кальция и образованием свободных кислородных радикалов, приводящих к ишемии и гипоксии миокарда [13].

Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является снижение сердечного выброса при дисфункции ЛЖ, что приводит к уменьшению гемодинамического снабжения органов и тканей. Это приводит к возбуждению барорецепторов, к которым относятся артериальные рецепторы высокого давления и кардиопульмональные рецепторы низкого давления. В результате этого увеличивается поток импульсов в ЦНС, что проявляется в повышении активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное ино-

тропное действие катехоламинов) и улучшении кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры. Подобная нейрогуморальная активация благоприятна в острых ситуациях, требующих повышения сердечного выброса и адекватной перфузии жизненно важных органов. Однако при ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы. Сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины, а результатом длительного воздействия нейрогуморальных систем является ремоделирование сердечно-сосудистой системы [12].

Повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку других нейрогормонов и медиаторов, в том числе ФНО α и цитокинов, обладающих провоспалительным действием, которое определяет развитие патологических изменений в периферических тканях. В ответ на патологические изменения в скелетной мускулатуре нарушается функция энергорепрецепторов, проявляющаяся в их сверхстимуляции, что, в свою очередь ведет, к гиперактивации САС, замыкая порочный круг [9].

Основная причина активации цитокиновых механизмов воспаления у больных с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности при отсутствии воспаления, как такового, остается не ясной [7].

Заключение

Таким образом, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей приводит к активации всех основных источников цитокинов – кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток [9, 13]. И поэтому данная проблема требует дальнейшего и более глубокого изучения. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов ФНО α , интерлейкина 1 β , интерлейкина 6, достоверно повышается у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. У больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постинфарктного кардиосклероза, при присоединении систолической дисфункции миокарда левого желудочка к диастолической отмечается значительное достоверное повышение показателей СРБ, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, что по-видимому может служить прогностическим маркером риска коронарных событий.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 112–115.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 3. – С. 57–58.
3. Лапач С.П., Губенко А.В., Бабич П.П. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: «Морион», 2000. – 319 с.
4. Мареев В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 8 (1). – С. 4–41.
5. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар-М, 2003. – 720 с.
6. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Система натрийуретических пептидов. Патофизиологическое и клиническое значение при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 83–93.
7. Blyszczuk P., Kania G., Dieterle T. Myeloid Differentiation Factor-88/Interleukin-1 Signaling Controls Cardiac Fibrosis and Heart Failure Progression in Inflammatory Dilated Cardiomyopathy // Circulation Research. – 2009. – Vol. 105. – P. 912–920.
8. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, №6. – P. 543–562.
9. Kalogeropoulos A. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №19. – P. 2129–2137.
10. Kosar F. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – №3. – P. 270–274.
11. Lloyd-Jones D.M. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease // Ann. Intern. Med. – 2006. – №145. – P. 35–42.
12. Smart N.A. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011, Article ID 532620. – 6 p. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620>.
13. Wu C.K. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through

down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, №5. – P. 984–992.

References

1. Agyeev F.T. Serdechnaya nedostatochnost'. 2006. no. 7 (1). pp. 112–115.
2. Belenkov YU.N., Maryeev V.YU., Agyeev F.T. Serdechnaya nedostatochnost'. 2002 god. no. 3. pp. 57–58.
3. Lapach S.II., Gubenko A.V., Babich P.P. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Yekhsel. K.: «Morion», 2000.
4. Maryeev V.YU. Serdechnaya nedostatochnost'. 2007. no. 8 (1). pp. 4–41.
5. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoї diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostic. pod red. V.V. Mit'kova. M.: Vidar-M, 2003.
6. Skvortsov A.A., Maryeev V.YU., Belenkov YU.N. Kardiologiya. 2003 god. no. 8. pp. 83–93.
7. Blyszczuk R., Kania G., Dieterle T. Circulation Research. 2009. vol. 105. pp. 912–920.
8. Hedayat M. Heart Fail. Rev. 2010. vol. 15, no. 6. pp. 543–562.
9. Kalogeropoulos A. J. Am. Coll. Cardiol. 2010. vol. 55, no. 19. pp. 2129–2137.
10. Kosar F. Eur. J. Heart Fail. 2008. no. 3. pp. 270–274.
11. Lloyd-Jones D.M. Ann. Intern. Med. 2006. no. 145. pp. 35–42.
12. Smart N.A. Cardiol. Res. Pract. 2011. Vol. 2011, Article ID 532620. 6 p. URL : <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620>.
13. Wu C.K. Crit. Care Med. 2011. vol. 39, no. 5. pp. 984–992.

Рецензенты:

Прибылова Н.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФПО ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск;

Шелест А.Н., д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины, г. Харьков.

Работа поступила в редакцию 06.06.2012.