

**МЕСТО ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Н.В. Демихова¹, О.А. Власенко², Н.В. Климанская³, В.Г. Псарева⁴

Значимость активации системы цитокинов в клинике и лечении хронической сердечной недостаточности описана во многих литературных источниках. Основные положения о роли цитокинов необходимо учитывать при лечении хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. В данной статье продемонстрирована роль цитокинов у пациентов пожилого возраста при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время рассматривается как синдром, развивающийся в результате патологических изменений в сердце, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции [1, 2, 3]. Несмотря на убедительность нейрогуморальной теории, согласно которой основной причиной развития синдрома ХСН является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, в последние годы появляется все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только повышенной активностью нейрогормонов. В частности, об этом свидетельствуют отсутствие 100% положительного клинического эффекта при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II и снижение риска смерти при их применении лишь на 23% [4]. В 1990г. В. Levine [5] впервые выявил повышение уровня фактора некроза опухоли (ФНО- α) в сыворотке крови больных с тяжелой сердечной недостаточностью и высказал предположение об участии этого цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии. К настоящему времени получены достаточно убедительные данные о роли иммунной активации и системного воспаления в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6, 7].

Показано [8, 9, 10], что неспецифическая активация макрофагов и моноцитов в плазме и межтканевой жидкости, возникающая при тяжелых расстройствах микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов, обуславливающих возникновение дисфункции левого желудочка (ЛЖ). В плазме крови больных с ХСН, независимо от ее этиологии, увеличено содержание провоспалительных цитокинов, к которым относятся ФНО- α , интерлейкины-1 α (ИЛ-1 α), -1 β (ИЛ-1 β), -6 (ИЛ-6). Предполагается, что провоспалительные цитокины определяют процессы патологического ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования степени апоптоза. ФНО- α обуславливает активацию свободнорадикального окисления [11], что может быть причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и

¹ *Ассистент, Сумский государственный университет.*

² *Ассистент, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина.*

³ *Канд. мед. наук, доцент, Сумский государственный университет.*

⁴ *Канд. мед. наук, доцент, Сумский государственный университет.*

инактивации оксида азота в эндотелии. Продемонстрирован отрицательный инотропный эффект ФНО- α и ИЛ- β [12]. Установлено, что концентрация ФНО- α у большинства больных с ХСН I-II функциональных классов (ФК) значительно превышает таковую у здоровых лиц и повышается с утяжелением стадии ХСН. Выявлена линейная корреляция между уровнями ИЛ- β и ФНО- α в крови больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и с выживаемостью больных с ХСН III-IV ФК [13].

Цитокины принимают участие в формировании синдрома ХСН, а дисфункция ЛЖ миокарда может индуцировать элевацию уровня цитокинов плазмы [14]. В этой связи представляется интерес выяснение взаимосвязи между уровнем иммуновоспалительных медиаторов при дисфункции ЛЖ.

В ряде исследований показано, что ФНО- α стимулирует процесс апоптоза. В здоровом организме апоптоз способствует удалению поврежденных клеточных структур, восстановлению целостности тканей и носит адаптивный характер. При развитии ХСН уменьшение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной функции миокарда и прогрессированию заболевания. На поверхности кардиомиоцитов экспрессируются так называемые рецепторы смерти, при связывании с которыми ФНО- α индуцирует процесс апоптоза [15]. Кроме того, ФНО- α усиливает процессы окислительного стресса кардиомиоцитов. Связывание ФНО- α с "рецепторами смерти", активация окислительного стресса запускает каспазный каскад в кардиомиоците. Фермент этого каскада (каспаза-3) индуцирует генетическую программу гибели клетки.

Наряду с системным (эндокриноподобным) действием провоспалительных цитокинов важное патогенетическое значение могут иметь их локальные (аутокринно-паракринные) эффекты, опосредуемые синтезом провоспалительных цитокинов непосредственно в сердечной мышце. По данным экспериментальных исследований, при вирусном миокардите у мышей наблюдается увеличение экспрессии ИЛ-1 β и ФНО- α в миокарде, устойчиво сохраняющееся на острой и хронической стадиях [16]. На фоне гипоксического стресса в миокарде отмечается гиперэкспрессия ИЛ-6.

Провоспалительные цитокины могут модулировать функции сердечно-сосудистой системы различными механизмами. Такие цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1 β , подавляют сократимость миокарда. Это может быть обусловлено блокированием β -адренергических сигналов, увеличением содержания оксида азота в сердце или изменениями гомеостаза внутриклеточного кальция. ФНО- α и ИЛ-1 β могут вызывать структурные изменения в миокарде у пациентов с ХСН, такие, как гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют апоптозу кардиомиоцитов, активируют металлопротеиназы и нарушают экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение содержания интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4 у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 36 больных с ИБС, осложненной ХСН, в возрасте от 67 до 89 лет (средний возраст $74,57 \pm 0,78$ года), среди них 24 мужчин и 12 женщин. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Для определения функционального класса (ФК) ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы. У всех больных выявлена ХСН: I ФК - у 9 больных (25%), II ФК - у 14 (38,9%), III ФК - у 8 (22,2%), IV ФК - у 5 (13,9%) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [18].

В ходе исследования проводили определение концентрации интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью наборов реагентов ТОВ "Укрмедсервис" (Донецк).

Результаты обработаны методами вариационной статистики. Для оценки достоверности разности использовали критерий t Стьюдента и показатель достоверности p .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрации цитокинов, а именно: ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4, повышены и достоверно отличаются от результатов группы контроля, $p < 0,01$ (таблица 1).

Таблица 1 - Концентрация цитокинов у больных пожилого возраста с ИБС, осложненной ХСН ($M \pm m$)

Показатель	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл
Основная группа, n=36	168,3 \pm 24,4*	128,4 \pm 32,1**	43,07 \pm 5,16**
Контрольная группа, n=15	25,3 \pm 4,6	32,8 \pm 8,4	23,9 \pm 2,32
<i>Примечание.</i> Различия статистически достоверны при $p < 0,001^*$, $p < 0,01^{**}$ по сравнению с контролем			

Изменения показателей активности цитокинов у больных с ХСН пожилого возраста характеризуются увеличением содержания ФНО- α в 6,65 раза (168,3 \pm 24,4, контрольная группа - 25,3 \pm 4,6 пг/мл, $p < 0,001$), ИЛ-8 - в 3,9 раза (128,4 \pm 32,1, контрольная группа - 32,8 \pm 8,4 пг/мл, $p < 0,001$) и ИЛ-4 - в 1,8 раза (43,07 \pm 5,16, контрольная группа - 23,9 \pm 2,32 пг/мл, $p < 0,01$). Такое повышение содержания цитокинов свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизме индуцирования которого, возможно, играют роль дисфункция эндотелия, гипоксия периферических тканей, а также изменение реактивности иммунной системы у лиц пожилого возраста [3].

Таблица 2 - Концентрация цитокинов у больных пожилого возраста с ИБС, осложненной ХСН, в зависимости от функционального класса ХСН ($M \pm m$)

ФК ХСН	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл
I	132,6 \pm 21,2*	104,3 \pm 20,5*	32,8 \pm 3,36**
II	171,4 \pm 27,1*	115,8 \pm 16,5*	37,8 \pm 3,56*
III	258,3 \pm 30,5**	137,8 \pm 62,0*	47,3 \pm 5,34*
IV	96,1 \pm 22,4*	157,3 \pm 39,6*	58,4 \pm 6,22
Контрольная группа, n=15	25,3 \pm 4,6	24,3 \pm 4,0	32,8 \pm 8,4
<i>Примечание.</i> Различия статистически достоверны при $p < 0,01^*$, $p < 0,05^{**}$ по сравнению с контролем; $p < 0,05^{***}$ по сравнению со II ФК ХСН			

Анализируя изменение содержания цитокинов в зависимости от ФК ХСН (таблица 2), необходимо отметить постепенное увеличение содержания ИЛ-8 и ИЛ-4, начиная с I ФК ХСН до IV ФК. Повышение содержания ФНО- α максимально выражено у больных с ХСН III ФК (258,3 \pm 30,5 пг/мл), достоверно снижаясь при II и I ФК (II ФК - 171,4 \pm 27,1; I ФК - 132,6 \pm 21,2 пг/мл, $p < 0,05$), оставаясь выше нормы по сравнению с контрольной группой (25,3 \pm 4,6 пг/мл, $p < 0,01$). У пациентов с IV ФК ХСН концентрация ФНО- α (96,1 \pm 22,4 пг/мл) была ниже, чем у больных с III ФК, достоверно превышая показатель контрольной группы (25,3 \pm 4,6 пг/мл, $p < 0,05$).

Содержание ИЛ-8 и ИЛ-4 наиболее повышено у больных с тяжелым IV ФК ХСН и постепенно снижается к I ФК, что свидетельствует об их участии в патогенезе ХСН. В группе больных с IV ФК ХСН выявлено достоверное увеличение ИЛ-8 и ИЛ-4 соответственно в 4,79 раза и 2,44 раза (157,3 \pm 39,6 и 58,4 \pm 62,2 пг/мл) по сравнению с показателями в контрольной группе (32,8 \pm 8,4 и 23,9 \pm 2,32 пг/мл), $p < 0,01$.

ВЫВОДЫ

1 У больных с ИБС, осложненной ХСН, повышена концентрация цитокинов ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4.

2 Отмечена достоверная положительная связь между концентрацией ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-4 и функциональным классом ХСН.

3 Под влиянием лечения эналаприлом существенно уменьшилось содержание провоспалительных цитокинов, что подчеркивает роль системы цитокинов в патогенезе прогрессирования ХСН у больных с ИБС и указывает на эффективность применения ингибиторов АПФ как модуляторов нейрогуморальной и иммунной активации.

SUMMARY

Significance of cytokines` activation in clinics and treatment of chronic heart failure is in world literature data. We must remember basic positions about role of cytokines in treatment of chronic heart failure patients suffering from ischemic disease of heart. This article demonstrates an influence of cytokines on chronic heart failure in elderly patients with ischemic disease of heart.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cline C.M., Willenheimer R.B., Erhardt L.R. et al. Healthy related quality of life in elderly patients with heart failure // Scand. Cardiovasc. J. - 1999. - Vol. 33, № 5. - P.278-285.
2. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика. - 2000. - № 2. - С. 7-12.
3. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных в возрасте старше 70 лет: особенности патогенеза, диагностики и фармакотерапии // Український кардіологічний журнал. - 2005. - № 4. - С. 126-131.
4. Carg R., Yiauf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. - 1995. - Vol. 273. - P.1450-1476.
5. Levine R., Kalman J., Mayer L. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in congestive heart failure // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 323. - P. 236-241.
6. Bacchetti T., Ferrari R. The dynamic balance between heart function and immune activation // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19. - P. 681-682.
7. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / M. Teasta, M. Yen, P. Lee et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 28. - P. 964-971.
8. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 1201-1206.
9. Action of amlodipine on cytokine levels: the PRAISE heart failure trial / E.R. Mohler, L.C. Sorenson, J.K. Ghai et al. // CD 46th Annual Scientific Session, March 16-19, 1997. Anaheim, California, USA. - 1997. - Abstr. - P. 1011-1148.
10. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure / T. Tsumamoto, T. Hisanada, A. Wada et al. // Circulation. - 1994. - Vol. 90. - P. 1-381.

11. Buttke, Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // Immunol. Today. - 1994.-Vol. 15.-P.7-10.
12. Elevated circulating levels and C-C chemokines in patients with congestive heart failure / P. Aukrust, T. Ueland, F. Muller et al. //Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1136-1143.
13. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting / A.L. Clark, S.D. Anker, M. Kenep et al. // Eur. Heart J. - 1997. - Vol. 18. - P. 295-299.
14. Increased concentrations of tumour necrosis factor in cachectic patients with chronic heart failure /J. McMurray, I. Abdullah, H.J. Dargie et al. // Brit.Heart J. - 1991. - Vol. 66. - P. 356-358.
15. Cook S.A., Poole-Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 81. - P. 137-144.
16. Meldrum D.R. Tumour necrosis factor in the heart // Amer. J. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - R577-R595.
17. The role of tumour necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A.M. Feldman, A. Combes, D. Wagner et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 537-544.
18. Bella J.N., Palmieri V., Kitzman D.W., Liu J.E. et al. Gender difference in diastolic function in hypertension // Amer. J. Cardiol. - 2002. - Vol. 89, №1. - P. 1052-1056.

Поступила в редакцию 5 октября 2006 г.