

Науково-практичний журнал

# Проблеми сучасної МЕДИЧНОЇ НАУКИ та ОСВІТИ

Чх



*2009*

**2**

© В.Г. Псарєва, Н. В.Демихова, О. А. Власенко, 2009 УДК 616.12

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

*Канд. мед. наук В. Г. Псарєва, доц. Н. В.Демихова,  
канд. мед. наук О. А. Власенко\**

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 сердечной недостаточности. В данной статье продемонстрирована динамика цитокинов у 102 пациентов при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при комбинированной терапии эналаприлом и метопрололом.

## CYTOKINES' DYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND COMBINED TREATMENT

*V. G. Psareva, N. V. Demikhova, O.A. Vlasenko*

Significance of cytokines activation in clinics and treatment of chronic heart failure has been described in many publications. We must remember basic positions about role of cytokines in treatment of chronic heart failure. This article demonstrates a dynamics of cytokines on chronic heart failure in 102 patients with ischemic disease of heart and influence of combined treatment with enalapril and metoprolol.

*Сумской государственный университет, медицинский институт  
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина*

Участие цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) предусматривает возможность эффективного воздействия на течение заболевания с помощью новых классов лекарственных препаратов — ингибиторов синтеза и ингибиторов активности ФНО- $\alpha$ ; препаратов, влияющих на функцию эндотелия [3, 9].

Важно подчеркнуть, что классические средства лечения ХСН, к которым в первую очередь относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), своему успеху в значительной степени могут быть обязаны способности положительно воздействовать как на иммунную систему организма, так и на воспалительные механизмы при сердечной недостаточности [7]. Принципиально важно воздействовать на уровень провоспалительных цитокинов благодаря гемодинамической разгрузке миокарда и снижению систолического стресса, в результате снижения синтеза провоспалительных цитокинов в миокарде и периферических тканях. Одним из возможных путей воздействия на уровень провоспалительных цитокинов можно считать снижение катехоламинов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Об этом свидетельствует отчетливая связь нейрорганомонов с медиаторами воспаления, прослеженная на примере катехоламинов: усиление экспрессии ФНО- $\alpha$  при увеличении уровня норадреналина [4, 11]. Этот факт может свидетельствовать в пользу использования блокаторов симпатической нервной системы и служить еще одним объяснением эффективного использования бета-адреноблокаторов в лечении больных ХСН. Последнее заключается в устранении симпатического влияния, снижении негативного действия цитокинов и других вазо-

активных средств [2, 8, 10]. Следует добавить, что антицитокиновый эффект частично присутствует у сердечных гликозидов, диуретиков, антагонистов  $Ca^{2+}$  и у некоторых антиаритмиков, в частности у амиодарона, то есть у всех основных средств терапии ХСН [1, 5, 6, 12].

В связи с этим нами проведено изучение влияния ингибитора АПФ эналаприла и бета-адреноблокатора метопролола у больных с ХСН.

**Цель** исследования — изучить динамику цитокинов, а именно фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), у больных с ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС), под влиянием комбинированного лечения ингибитором АПФ эналаприлом и селективным бета-адреноблокатором метопрололом.

### Материалы и методы

Обследовано 102 больных ИБС, у которых установлена ХСН. Группу контроля составил 21 пациент. Из общего количества больных с ХСН в соответствии с классификацией NYHA функциональный класс (ФК) установлен у 32, II ФК — у 38, III ФК - у 20 и IV ФК - у 12 больных.

В работе использованы общеклинические методы исследования — изучение анамнеза, объективных данных, результатов общеклинических исследований крови и мочи, суточного диуреза, липидного спектра крови. Проводили определение концентрации интерлейкинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью наборов реагентов ТОВ «Укрмедсервис» (Донецк).

Эналаприл назначали в дозе 5—20 мг в сутки, метопролол — 25—100 мг в сутки.

Определение содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 проводилось до назначения препарата и спустя 8 недель от начала терапии на фоне стабильного приема вышеуказанных медикаментозных средств. Проводилась сравнительная оценка эффективности следующих групп: монотерапии эналаприлом, монотерапии метопрололом, сочетанного применения этих препаратов.

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

#### Результаты и их обсуждение

При лечении эналаприлом (монотерапия) исходный уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно повышен до 221,3 $\pm$ 35,8 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем). Спустя 8 недель на фоне лечения произошло существенное снижение ФНО- $\alpha$  до 35,8 $\pm$  10,4 пг/мл,  $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем (табл. 1).

Уровень ИЛ-6 до проведения лечения эналаприлом был повышен у 92% больных и в среднем составил 99,6 $\pm$ 24,7 пг/мл, что достоверно было изменено по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). После лечения эналаприлом снижение содержания ИЛ-6 отмечено у 93,4% больных, его концентрация составила в среднем 36,8 $\pm$ 12,9 пг/мл, что оказалось почти в 3 раза ниже по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ). Аналогичное изменение содержания ИЛ-1 $\beta$  (обнаружено у больных под влиянием эналаприла. Исходный уровень ИЛ-1 $\beta$  был повышен у всех больных сердечной недостаточностью и составлял 356,9  $\pm$ 57,8 пг/мл ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Под влиянием лечения эналаприлом содержание ИЛ-1 $\beta$  уменьшилось почти в 4,8 раза и составило 75,2 $\pm$ 25,3 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем).

Применение метопролола в виде монотерапии в течение 8 недель приводило к уменьшению содержания ФНО- $\alpha$  в крови почти 62,5% и составило 204,4 $\pm$ 49,3 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с исходным уровнем). Содержание ИЛ-6 до проведения лечения метопрололом было существенно повышено

и составило 145,6 $\pm$ 32,6 пг/мл, после лечения оно снизилось до 102,2 $\pm$ 21,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ), не достигая, однако, нормы.

Содержание интерлейкина- $\text{ip}$  было повышено у больных до применения метопролола и составило 206,3 $\pm$ 48,9 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контролем). Монотерапия метопрололом не привела к существенному снижению уровня ИЛ-1, составившего после лечения 200,0 $\pm$ 47,6 пг/мл.

Резюмируя вышеизложенное, касающееся влияния метопролола на ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , следует обратить внимание на то, что наиболее значимое снижение провоспалительных цитокинов было характерно для ФНО- $\alpha$ , в то время как содержание ИЛ-6 и особенно ИЛ-1 $\beta$  существенно не изменилось. Имела место тенденция некоторого снижения показателей этих веществ.

Анализируя изменения содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  под влиянием комбинированного лечения в зависимости от функционального класса ХСН (табл. 2), выяснили следующее. Наиболее существенно снизилось содержание ФНО- $\alpha$  у больных ХСН I ФК, а именно на 54,1%, составив 61,9 $\pm$ 16,4 пг/мл ( $p < 0,05$ ), ХСН II ФК снижение было значительно меньше (на 34%) и составило 114,8 $\pm$ 31,4 пг/мл против 173,7 $\pm$ 38,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ). После лечения содержание ФНО- $\alpha$  у больных ХСН III ФК было 80,2 $\pm$ 16,3 пг/мл против 253,2 $\pm$ 49,2 пг/мл ( $p < 0,01$ ), то есть в 3 раза по сравнению с исходным, и при ХСН IV ФК это снижение составило 39% ( $p < 0,05$ ) или до 57,6 $\pm$  12,9 пг/мл против 96,1  $\pm$ 21,4 пг/мл исходного уровня.

Менее значимым было снижение содержания в крови ИЛ-6. При ХСН I ФК оно составило 9,6%, ХСН II ФК - 11%, ХСН III ФК - 40% и только у больных IV ФК ХСН отмечено некоторое увеличение ИЛ-6 при лечении.

Более значимыми были изменения содержания в крови ИЛ-1 $\beta$ . Снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  на 90% отмечено у больных ХСН при I ФК, на 32% — II ФК, 34% - III ФК и 36% - IV ФК. Вместе с тем нормализации содержания ИЛ-1 $\beta$  не произошло.

При лечении эналаприлом и метопрололом содержание таких цитокинов, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , снижалось в большей степени, а содержание цитокина ИЛ-6 увеличивалось при IV ФК ХСН

Таблица 1. Изменение содержания провоспалительных цитокинов у больных под влиянием лечения (M $\pm$ SD)

Показатели	Препараты					
	Эналаприл		Метопролол		Метопролол + Эналаприл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	221,3 $\pm$ 35,8	35,8 $\pm$ 10,4**	459,7 $\pm$ 87,6	204,4 $\pm$ 49,3**	205,7 $\pm$ 41,7	165,9 $\pm$ 34,8*
ИЛ-6, пг/мл	99,6 $\pm$ 24,7	36,8 $\pm$ 12,9**	145,6 $\pm$ 32,6	102,2 $\pm$ 21,4*	175,6 $\pm$ 32,5	160,5 $\pm$ 31,9
ИЛ-10, пг/мл	356,9 $\pm$ 57,8	75,2 $\pm$ 25,3**	206,3 $\pm$ 48,9	200,2 $\pm$ 47,6	<b>335,2<math>\pm</math>87,4</b>	262,5 $\pm$ 39,8*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

Таблиця 2. Содержание цитокинов под влиянием комбинированной терапии (M±SD)

Исследуемые вещества	п	Функциональный класс ХСН			
		ХСН I	ХСН II	ХСН III	ХСН IV
ФНО-α, пг/мл, до после	45	134,9±21,6	173,7±38,5	253,2±49,2	96,1±21,4
	35	61,9±16,4*	114,8131,4*	80,2±16,3**	57,6±12,9*
ИЛ-1β, пг/мл до после	39	135,0±33,3	145,9±32,7	344,6±54,4	420,5±84,5
	27	69,0±19,4*	91,0194,2*	215,0194,2*	290,8141, Γ*
ИЛ-6, пг/мл • до после	42	106,6±20,9	117,1116,9	139,0162,4	157,3±39,6
	29	96,1±17,3	102,0±15,5	89,419,6*	215,5±109,5

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01 в сравнении с исходным показателем.

### Выводы

1. Активация воспалительных механизмов начинается еще на ранних стадиях сердечной недостаточности и прогрессирует по мере повышения тяжести ХСН. Маркером прогрессирования воспалительных механизмов является увеличение цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1(3).
2. Использование селективного блокатора метопролола уменьшает уровень в периферической венозной крови ФНО-α при отсутствии значительного влияния на уровень ИЛ-6 и ИЛ-1р.
3. Комбинированная терапия ХСН эналаприлом и метопрололом сопровождается уменьшением интенсивности воспалительных процессов. Усиление образования провоспалительных цитокинов в сочетании с имеющейся эндотелиальной дисфункцией выступает одним из главных механизмов прогрессирования сердечной недостаточности и является *перспективным* в изучении эффективности терапевтических воздействий.

### Литература

1. Амосова Е.Н. Желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть при застойной сердечной недостаточности: перспективы модификации исхода заболевания с помощью амиодарона // Укр. кардіол. журнал. — 1995. — № 4. — С. 78—84.
2. Anker S.D., Ponikowski P.P., Clark A.L. et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Eur. Heart J. - 1999. - Vol. 20, №9. -P. 683-694.
3. Anwaar I., Gottsater A., Hedblad B. et al. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with a symptomatic atherosclerosis // Angiology. — 1998. — Vol. 49. — P. 957-966.

4. Burger A., Benicke M., Deten A. et al. Catecholamines stimulate interleukin-6 synthesis in rat cardiac fibroblasts // Am. J. Physiol. - 2001. -Vol. 281. - P. 4-21.
5. Delyani J.A., Robinson E.L., Rudolph A.E. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2001. - Vol. 50. - P. 647-654.
6. Francis J., Weiss, R.M., Johnson A.K. et al. Central mineralocorticoid receptor blockade decreases plasma TNF-alpha after coronary artery ligation in rats // Am. J. Physiol. Regulatory. Integrative. Corp. Physiol. — 2003. - Vol. 284 (2). -P. 328-335.
7. Gullestad L., Aass H., Fjeld J. G. et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2001. — Vol. 103(2). - P. 220-225.
8. Hara Y., Hamada M., Shigematsu Y. et al. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor // Jpn. Circ. J. - 2000. - Vol. 64. - P. 365-369.
9. Herrington D. Role of estrogens, selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens in cardiovascular protection // Can. J. Cardiol. - 2000. - № 16. -P. 57-97.
10. Johnson W., Ormland T., Hall C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure // J. Am. Coil. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 1623-1629.
11. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasekar B. Chronic P-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression // Circulation. — 2000. - Vol. 101. - P. 2338-2341.
12. Rousseau M.F., Gume O., Duprez D. et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy // J. Am. Coil. Cardio. — 2002. - Vol. 40. - P. 3596-3601.