

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ВВЕДЕНИЕ

Данные эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор остаётся одним из самых распространённых, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных синдромов сердечно-сосудистых заболеваний, являясь важнейшей медико-социальной и экономической проблемой [1].

Установлено, что у 30-40% больных с клиническими признаками застойной сердечной недостаточности (СН) сократительная функция ЛЖ остаётся нормальной, а развитие кардиальной симптоматики связано с нарушением кровенаполнения ЛЖ, то есть с его диастолической дисфункцией [2].

Однако тактика медикаментозной коррекции этого патологического состояния не разработана [3].

Преимущественное нарушение диастолической функции сердца (ДФС) при сохранённой на ранних стадиях развития заболевания систолической функции свойственно синдрому рестриктивной кардиомиопатии [4], наблюдающемуся при таких самостоятельных заболеваниях, как системная склеродермия (ССД) [5] и саркоидоз [6]. К сожалению, данные литературы о функциональном состоянии сердца при этих заболеваниях представлены единичными публикациями о наблюдении за малочисленными группами больных. Так, известно, что около 70% больных саркоидозом умирает внезапно, при этом на аутопсии у них обычно выявляют саркоидоз миокарда, которому свойственны разрушение и гибель кардиомиоцитов, что неизбежно приводит к прогрессирующему нарушению функций миокарда [7]. Поражения сердца при ССД на аутопсии выявляются значительно чаще, чем клинически [8,9]. С введением в клиническую практику эхокардиографии процент выявления субклинических форм поражения сердца при ССД значительно вырос, однако исследований, посвящённых изучению ДФС при ССД с помощью доплер-эхокардиографии, чрезвычайно мало [10]. Данных об индивидуальных подходах к фармакологической коррекции ДФС у больных ССД и саркоидозом в доступной нам литературе найти не удалось.

В основе современной теории прогрессирования СН лежит представление об активации иммунной системы и системном воспалении как маркерах высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного прогноза. При этом эволюцию дисфункции ЛЖ во многом определяют провоспалительные цитокины, одним из индукторов синтеза которых является активация моноцитов и макрофагов в плазме и межтканевой жидкости [11]. В связи с вышеизложенным было предпринято настоящее исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение состояния диастолической функции ЛЖ сердца и концентрации в сыворотке крови интерлейкина - 1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) у больных саркоидозом и системной склеродермией, имеющих сохранённую систолическую функцию ЛЖ и клинические признаки ХСН II функционального класса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 32 больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и лёгких II стадии и 24 больных системной склеродермией I и II стадии с подострым и хроническим течением и активностью I и II степени. Все обследуемые больные имели сохранённую систолическую функцию ЛЖ сердца, незначительные изменения в параметрах функции внешнего дыхания и клинические признаки ХСН II функционального класса (NYHA), верифицированного с использованием теста с 6-минутной ходьбой. Диагноз первичной (изолированной) диастолической СН устанавливался согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов. Группа больных саркоидозом была представлена 11 (34,4%) мужчинами и 21 (65,6%) женщиной, 20 из которых на фоне стандартной терапии получали преднизолон в суточной дозе 15-20 мг. Назначение глюкокортикоидов (ГК) диктовалось остротой клинических проявлений и прогрессирующим характером течения заболевания. По принципу наличия в схеме лечения ГК больные саркоидозом были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 20 (62,5%) пациентов, получавших ГК, вторую – 12 (37,5%) пациентов, не получавших гормоны. 10 (50%) больных первой подгруппы на фоне стандартной терапии, включавшей назначение 30% тиосульфата натрия - 10,0 мл внутривенно №30, делагила - 0,25 г 2 раза в день, токоферола ацетата - 400 мг в сутки, тиамин бромид 6% - 2,0 мл внутримышечно №30, пиридоксина гидрохлорида 5% - 2,0 мл внутримышечно №30, 5% аскорбиновой кислоты - 2,0 мл внутримышечно №30, 15-20 мг преднизолона в таблетках в 2 приёма после еды, получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприла малеат (фирмы RANBAXY LABORATORIES, Индия) в суточной дозе 5-10 мг и вазодилататор и дезагрегант пентоксифиллин в суточной дозе 600-800 мг. Прочие 10 (50%) больных первой подгруппы были на стандартной схеме лечения с преднизолоном. Четверо (33%) больных второй подгруппы получали описанную выше индивидуальную схему без гормонов, и 8 (67%) больных – стандартную схему лечения без гормонов. Группа больных системной склеродермией (ССД) была представлена 24 пациентами, среди которых были только двое (8,3%) мужчин. По характеру течения группа была разделена на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли 13 (54%) больных с подострым течением заболевания, 6 (46%) из которых на фоне стандартной терапии получали эналаприл и пентоксифиллин в указанных выше дозировках, а прочие 7 (54%) больных получали стандартную терапию, включавшую внутримышечное введение унитиола в дозе 5 мл 5% раствора № 30, лидазы- по 64 единицы подкожно через день № 30, пироксикама- по 0,01г 2 раза в день, делагила- по 0,25 г на ночь, фенигидина- по 15-20 мг в сутки, дипиридамола- по 0,05 г 3 раза в сутки; во вторую подгруппу вошли 11 (46%) больных ССД с хроническим характером течения заболевания, 6 (45,5%) из них получали описанную выше стандартную схему лечения и 5 (54,5%) – индивидуальную схему терапии, включающую ИАПФ эналаприл и пентоксифиллин в указанных ранее дозах. Длительность периода наблюдения составила 18 недель.

Всем больным до и после 18-недельного курса лечения проводились общеклинические и рентгенологические исследования, одно-, двухмерная и доплер-эхокардиография в импульсном режиме датчиком 3,5 MHz в четырёх сердечных циклах из стандартных доступов на аппарате "SIM – 5000 PLUS" (фирма «Biomedica», Италия). При этом оценивались стандартные показатели морфофункционального состояния левого желудочка сердца методами одно – и двухмерной эхокардиографии; методом доплер-эхокардиографии изучали характер трансмитрального кровотока в диастолу: определяли максимальную скорость раннего диастолического потока (E), максимальную скорость предсердного потока (A), соотношение E/A, время изоволюмической релаксации ЛЖ (ВИР), время замедления скорости потока раннего диастолического наполнения (ВЗПРН). По длительности ретроградного потока в лёгочных венах проводился дифференциальный диагноз между нормальным и псевдонормальным типами кривой трансмитрального

кровотока. Полученные данные сопоставлялись с данными тканевой доплер-эхокардиографии, что существенно облегчало диагностику псевдонормального типа ДД ЛЖ при невозможности качественной визуализации кровотока в лёгочных венах. Всем обследуемым больным обеих групп до и после курса лечения проводили исследование концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО α методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами обследуемых больных. Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения "S-PLUS 2000" на IBM PC.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей группе больных саркоидозом до и после лечения уровни концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО α и показатели соотношения Е/А, ВИР и среднего давления в лёгочной артерии (ДАП), вычисляемого по соотношению АТ/ЕТ (АТ-время ускорения кровотока в лёгочной артерии, ЕТ- время выброса крови из правого желудочка в лёгочную артерию), были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). У больных саркоидозом после лечения были отмечены статистически значимые снижения показателей концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ДАП ($p < 0,05$) и увеличение соотношения Е/А ($p < 0,05$).

При сравнении эффективности лечения больных саркоидозом стандартной и индивидуальной схемами оказалось, что при лечении индивидуальной схемой снижение концентрации ИЛ-4 и повышение соотношения Е/А были более выраженными и степень их положительной динамики статистически значимо отличалась от таковой в группе больных, получавших стандартную схему лечения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

Одновременно были очевидными более выраженные снижения показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α в группе больных, получавших на фоне стандартной терапии эналаприл и пентоксифиллин.

В общей группе больных ССД и в обеих подгруппах до и после лечения уровни концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, 4, 6, ФНО α и ДАП были достоверно выше таковых в группе контроля ($p < 0,05$). У больных ССД после лечения были отмечены статистически значимые снижения показателей концентраций в плазме крови ИЛ-1, 4, 6, ФНО α и ДАП ($p < 0,005$) и повышение Е/А, ВЗПРН и ВИР ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении иммуновоспалительной активации и улучшении диастолического наполнения ЛЖ под влиянием проводимой терапии.

При сравнении эффективности лечения больных ССД в общей группе стандартной и индивидуальной схемами статистически значимым оказалось снижение концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, 4, 6 и ФНО α при лечении больных с включением в схему эналаприла и пентоксифиллина.

Таким образом, более выраженная положительная динамика маркеров иммунного воспаления и показателей ДФ ЛЖ под влиянием включения в схему стандартной терапии больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и лёгких и ССД ИАПФ эналаприла и вазодилатора пентоксифиллина позволяет сделать вывод о целесообразности использования этих препаратов в программе лечения указанных контингентов больных.

Данные литературы свидетельствуют о том, что процессы ремоделирования миокарда при ХСН, обусловленной различными заболеваниями, тесно связаны с системой цитокинов, что позволяет предполагать универсальность этого механизма развития СН и независимость его от этиологии [12]. Результаты исследования согласуются с данными литературы, свидетельствующими о повышении концентраций провоспалительных цитокинов у больных саркоидозом [13] и системной склеродермией [14,15], фиброгенных эффектах ИЛ-6 и корреляциях его концентрации с жёсткостью миокарда при ССД [14]. Механизмы участия в поражении сердечно-сосудистой системы противовоспалительного цитокина ИЛ-4 пока не установлены. Имеются данные о возможном подавлении им секреции цитокинов моноцитарного происхождения (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α) и контррегуляторном (компенсаторном) повышении его концентрации при ХСН [16,17]. В то же время имеются предположения о провоспалительной активности ИЛ-4 в сосудистом русле [18]. Описана способность ИЛ-4 регулировать генную экспрессию коллагена фибробластами [15]. Ряд исследователей считают, что повышение его концентрации в плазме крови ассоциируется с затуханием воспалительных клеточных реакций, опосредованных активными Т-хелперами 1-го типа [18], преобладанием аутоиммунных процессов и более благоприятным течением заболевания [19].

ВЫВОДЫ

Результаты исследования убедительно продемонстрировали, что для больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов и лёгких II стадии и больных системной склеродермией I и II стадии, имеющих ДД ЛЖ на фоне сохранённой его систолической функции и клинические признаки ХСН II ФК, характерны:

1 Выраженное (статистически значимое) повышение показателей концентраций в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО α .

2 Отчётливая положительная динамика указанных показателей под влиянием проводимой терапии с явным (статистически значимым по ряду показателей) преобладанием эффективности лечения при включении в схему терапии ИАПФ эналаприла малеата и вазодилатора пентоксифиллина в течение 18 недель.

3 Результаты исследования позволят выявить общие иммунологические маркеры диастолической дисфункции ЛЖ и использовать их в качестве универсальных диагностических критериев диастолической сердечной недостаточности у больных саркоидозом и системной склеродермией.

4 Доказанная в исследовании эффективность включения в схемы лечения больных саркоидозом и ССД ИАПФ эналаприла и пентоксифиллина позволит оптимизировать лечение указанного контингента больных.

SUMMARY

In the paper the status date of diastolic heart function of left ventricle and concentration of interleucin-1 β , interleucin-6, factor of tumor necrosis in blood at patients with sarcoidosis and scleroderma with saved systolic heart function and chronic heart insufficiency of second functional class are submitted. The diastolic dysfunction of left ventricle in the form of "relaxative impairment" and pseudonormalization and increase of cytokine's concentration in blood were revealed.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3, № 2 (12). - С. 57-58.
2. Masuyama T., Popp R.L. Doppler evaluation of left ventricular filling in congestive heart failure // Eur. Heart J. - 1997. - № 18. - P. 1548-1556.
3. Закроева А.Г., Барац С.С. Спорные вопросы эффективности медикаментозной коррекции диастолической дисфункции сердца // Терапевтический архив. - 2000. - № 1. - С. 74-76.
4. Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy // The New Engl. J. of Med. - 1997. - Vol. 336.- № 4. - P. 267 – 276.
5. Schurle D.R., Evans R.W., Cohlmi J.B, Lin J. Restrictive cardiomyopathy in scleroderma // J. Kans. Med. Soc. – 1984. - № 85. – P. 49-50.
6. Gibbons W. G., Levy R.D., Nava S. et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis // Chest. – 1991. - № 100. – P. 44-50.
7. Добин В.Л., Калинин Г.А. Поражения сердечно-сосудистой системы при саркоидозе // Проблемы туберкулеза. - 1991. - № 2. - С. 71-74.
8. Козлова Л.К., Тамгина Т.Ф., Нуждина Т.В., Антоненко Т.В., Алехина Е.М. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой // Терапевтический архив. - 2001. - Т.73, № 5. - С. 33-36.
9. Меньшикова И.В., Чурганова Л.Ю., Капелинович М.Р. Состояние сократительной функции миокарда у больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом // Клиническая медицина. - 1991. - № 3. - С. 42-44.
10. Митьковская Н.П., Пименова Т.Н. Ультразвуковая оценка состояния сердца и давления в легочной артерии у больных ревматическими заболеваниями // Терапевтический архив. - 1992. - № 12. - С. 37-41.
11. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Терапевтический архив. - 2000. - Т.72, № 4. - С. 77-80.
12. Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования миокарда при сердечной недостаточности // Клиническая медицина. - 2003. - Т. 81, № 2. - С. 4-7.
13. Визель А.А., Гурьева М.Э., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // Клиническая медицина. - 2003. - Т.81, № 9. - С. 4-8.
14. Алекперов Р.Т., Тимченко А.В., Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α при системной склеродермии // Клиническая медицина. - 2003. - № 12. – С. 4-7.
15. Бодрова Р.А. Иммунологические аспекты системной склеродермии // Казанский медицинский журнал. - 2002.- Т.83, № 6. - С. 455-458.
16. Кетлинский С.А., Калинин Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 30-43.
17. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines // Chest. – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162-1172.
18. Binder C.J., Chang M.K., Shaw P.X. et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis // Nature Medicine. - 2002. - Vol. 8, № 11.- P.1218-1226.
19. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. - 2004. - Т. 82, № 5. - С. 4-7.
20. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т. 44, № 2. – С. 43-47.

Поступила в редакцию 8 ноября 2004г.

