

**ОЦІНКА ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ЧОЛОВІКІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ**

**Н.В. Деміхова Н.М. Кириченко, В.Г. Псарьова, Т.М. Руденко, А.Ф. Кравець\*, О.І. Старків \*, Н.П. Собчишин \***

*Сумський державний університет,  
вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;  
\*Сумський обласний клінічний госпіталь ІВВ*

*Важливість активації систем нейрогуморальної регуляції у клініці та лікуванні хронічної серцевої недостатності описано в багатьох літературних джерелах. Ці основні положення необхідно враховувати при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (АПФ) у лікуванні хворих на післяінфарктний кардіосклероз. Інгібітори АПФ, а саме: лізиноприл, позитивно впливають на нормалізацію концентрації цитокінів та проявляють метаболічну нейтральність у хворих на післяінфарктний кардіосклероз з хронічною серцевою недостатністю.*

**ВСТУП**

На сьогоднішній день отримано досить переконливі дані про роль імунної активації і системного запалення у прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1, 2].

Згідно із сучасними уявленнями, цитокіни, які мають патофізіологічне значення у розвитку ХСН, умовно поділяються на 2 основних класи: вазоконстрикторні цитокіни, до яких належать ендотелін-1 і великий ендотелін; вазодепресорні "прозапальні" цитокіни, такі, як ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіни (ІЛ) -1 $\beta$ , -6, -8, які мають певні прозапальні ефекти.

Показано [3, 4, 5], що неспецифічна активація макрофагів і моноцитів у плазмі та міжтканинній рідині, що виникає при тяжких розладах мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, які обумовлюють виникнення дисфункції лівого шлуночка. У плазмі крові хворих з ХСН, незалежно від її етіології, збільшується вміст прозапальних цитокінів. Існує припущення, що прозапальні цитокіни визначають процеси патологічного ремоделювання міокарда і судин через регулювання ступеня апоптозу. ФНО- $\alpha$  обумовлює активацію вільнорадикального окислення, що може бути причиною інтенсифікації та посилення процесів апоптозу ендотелію судин та інактивації окису азоту в ендотелії [6]. Продемонстрований негативний інотропний ефект ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  [7]. Встановлено, що концентрація ФНП- $\alpha$  у більшості хворих з ХСН І-ІІ ФК значно перевищує таку у здорових осіб та збільшується з підсиленням тяжкості ХСН.

Хоча механізм реалізації гемодинамічного і клінічного впливів прозапальних цитокінів при ХСН до кінця не з'ясований, очевидно, що цей вплив має чотири ключові складові: 1) негативну інотропну дію; 2) ремоделювання серця (незворотна дилатація порожнин і гіпертрофія кардіоміоцитів; 3) порушення ендотелійзалежної дилатації артерій; 4) посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів і клітин периферичної мускулатури.

Участь цитокінів у патогенезі ХСН передбачає можливість ефективного впливу на перебіг захворювання за допомогою нових класів лікувальних препаратів – інгібіторів синтезу і активності ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ,

ІЛ-8, а також впливу препаратів інших класів, які діють на запальні процеси. Принципово важливо впливати на рівень прозапальних цитокінів не тільки завдяки гемодинамічному розвантаженню міокарда і зниженню діастолічного стресу, але й завдяки пригніченню синтезу прозапальних цитокінів як у міокарді, так і в інших органах-мішенях.

Згідно з основними ланками патогенезу одним з терапевтичних підходів, спрямованих на модуляцію активності нейрогуморальних систем, є застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Результати сучасних досліджень свідчать про ефективність інгібіторів АПФ щодо впливу на серцево-судинну летальність і захворюваність у порівнянні з іншими препаратами - діуретиками та бета-адреноблокаторами (САРРР, СТОР-2) [8].

Інгібітори АПФ проявляють позитивні метаболічні властивості, серед яких відсутність негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін, що вигідно відрізняє ці препарати від інших антигіпертензивних засобів [9].

#### МЕТА РОБОТИ

Оцінити вміст цитокінів у хворих на післяінфарктний кардіосклероз в динаміці лікування з використанням інгібітора АПФ - лізиноприлу.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 104 чоловіки, хворих на післяінфарктний кардіосклероз, у віці від 62 до 88 років, середній вік  $73,54 \pm 0,56$  року. Групу порівняння склали 32 хворих на ХСН без післяінфарктного кардіосклерозу.

У обстежених виявлена хронічна серцева недостатність I ФК у 2 хворих (1,92%), II ФК – у 81 хворого (77,89%), III ФК - у 21 хворого (20,19%) за класифікацією NYHA [10].

Таблиця 1 – Основні характеристики хворих ( $M \pm m$ )

Характеристика хворого	Основна група, n=104	Група порівняння, n=32
Вік, роки	$73,54 \pm 0,56$	$74,31 \pm 0,61$
ФК ХСН:		
I	2 (1,92%)	2 (6,25%)
II	81 (77,89%)	16 (50,0%)
III	21 (20,19%)	14 (43,75%)
Глюкоза крові, ммоль/л	$8,13 \pm 0,39^*$	$5,37 \pm 0,53$
Загальний холестерин, ммоль/л	$6,35 \pm 0,13^{**}$	$5,67 \pm 0,31$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,12 \pm 0,05^{**}$	$1,91 \pm 0,39$
<i>Примітка.</i> * - $p < 0,001$ , ** - $p < 0,05$ (достовірність різниці показників між групами)		

Визначення вмісту глюкози проводили глюкозооксидазним методом, загального холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) - ферментативним методом у сироватці крові. Методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали кількісний вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 у сироватці крові за допомогою наборів реагентів ТОВ “Укрмедсервіс” (Донецьк).

Всім пацієнтам призначали лізиноприл у дозі 20 мг на добу протягом трьох місяців.

Результати опрацьовані методами варіаційної статистики і кореляційного аналізу. Для оцінки достовірності різниці використали критерій *t* Стьюдента і показник достовірності *p*.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами, наведеними у таблиці 1, у хворих на післяінфарктний кардіосклероз відзначено достовірно підвищені показники глюкози, загального холестерину та тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою порівняння.

Атеросклероз визнається запальним процесом, а ХСН є одним з його проявів, тому запропоновано для прогнозування прогресування ХСН у хворих на метаболічний синдром використовувати такі маркери запалення, як цитокини (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8), див. таблицю 2.

Таблиця 2 – Вміст маркерів запалення у хворих на МС з ХСН  
( $M \pm m$ )

Досліджувана особа	ФНП- $\alpha$ , пг/мл (n=86)	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл (n=39)	ІЛ-8, пг/мл (n=42)
Основна група	169,5 $\pm$ 24,6*	180,2 $\pm$ 32,2*	129,8 $\pm$ 24,5*
Група порівняння, n=32	25,3 $\pm$ 4,6	24,3 $\pm$ 4,0	32,8 $\pm$ 8,4
<i>Примітка.</i> Різниця статистично достовірна при $p < 0,001^*$ порівняно з контролем			

Отримані результати свідчать про те, що концентрації прозапальних цитокінів, а саме: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, були підвищені і достовірно відрізнялись від результатів групи порівняння ( $p < 0,001$ ).

Зміни показників активності запалення у хворих на ХСН з післяінфарктним кардіосклерозом характеризувалися збільшенням вмісту ФНП- $\alpha$  в 6,6 разу (169,5 $\pm$ 24,6, група порівняння – (25,3 $\pm$ 4,6) пг/мл,  $p < 0,001$ ), ІЛ-1 $\beta$  – в 7,4 разу (180,2 $\pm$ 32,2, група порівняння – (24,3 $\pm$ 4,0) пг/мл,  $p < 0,001$ ) і ІЛ-8 – в 3,9 разу (129,8 $\pm$ 24,5, група порівняння – (32,8 $\pm$ 8,4) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Таке підвищення вмісту прозапальних цитокінів свідчить про активацію процесів запалення, у механізмі індукування якого, можливо, мають значення дисфункція ендотелію, а також гіпоксія периферичних тканин.

Таблиця 3 – Вміст маркерів запалення у хворих на МС залежно від функціонального класу ХСН ( $M \pm m$ )

ФК ХСН	ФНП- $\alpha$ , пг/мл (n=86)	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл (n=39)	ІЛ-8, пг/мл (n=42)
I	133,8 $\pm$ 21,4*	134,0 $\pm$ 33,1*	105,5 $\pm$ 20,7*
II	172,6 $\pm$ 28,2*	144,7 $\pm$ 32,5*	116,0 $\pm$ 16,7*
III	252,1 $\pm$ 31,4* <sup>**</sup>	343,5 $\pm$ 54,2*	138,0 $\pm$ 62,2*
Група порівняння, n=32	25,3 $\pm$ 4,6	24,3 $\pm$ 4,0	32,8 $\pm$ 8,4
<i>Примітка.</i> Різниця статистично достовірна при $p < 0,01^*$ порівняно з контролем, $p < 0,05^{**}$ – порівняно з меншим ФК			

Аналізуючи зміни вмісту цитокінів залежно від ФК ХСН (таблиця 3), необхідно відмітити суттєво збільшення вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8,

починаючи з I ФК ХСН до III ФК. Підвищення вмісту в крові ФНП-а є максимально вираженим у хворих з ХСН III ФК (252,1±31,4) пг/мл і достовірно знижується (II ФК – (172,6±28,2), I ФК – (133,8±21,4) пг/мл,  $p < 0,01$ ), залишаючись підвищеним від норми порівняно з контрольною групою ((25,3±4,6) пг/мл,  $p < 0,01$ ). У пацієнтів з III ФК ХСН концентрація ФНП-а була достовірно більш високою, ніж у хворих з II ФК ((252,1±31,4) пг/мл і (172,6±28,2) пг/мл,  $p < 0,05$ ), тобто перевищувала у 1,6 разу.

Вміст ІЛ-1β і ІЛ-8 більш суттєво підвищено у хворих з тяжким ФК ХСН III, що свідчить про їх участь у патогенезі ХСН як з точки зору прогресування хронічного запального процесу, так і безпосереднього впливу цитокінів на міокард. У групі хворих з III ФК ХСН виявлено збільшення рівня ІЛ-1β і ІЛ-8 відповідно на 92,93% і 76,23% ((343,5±54,2) і (138,0±62,2) пг/мл) порівняно з показником у контрольній групі (24,3±4,0 і (32,8±8,4) пг/мл,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, аналізуючи зміни цитокінів ФНП-а, ІЛ-1β, ІЛ-8, слід звернути увагу на достатньо чіткий позитивний взаємозв'язок між їх вмістом і функціональним класом ХСН.

*Таблиця 4 – Зміни вмісту прозапальних цитокінів у хворих на післяінфарктний кардіосклероз та ХСН під впливом лікування лізиноприлом (M ± m)*

Показник	ФНП-а, пг/мл	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл
До лікування	220,2±35,6	355,8±57,6	98,5±24,5
Після лікування	34,7±10,2*	74,1±25,1*	35,7±12,7*

*Примітка.* Різниця статистично достовірна при  $p < 0,01$ \*

При терапії лізиноприлом вихідний рівень ФНП-а був достовірно підвищений у всіх хворих і становив (220,2±35,6) пг/мл,  $p < 0,001$ , у порівнянні з контролем ((25,3±4,6) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Через 3 місяці на фоні лікування спостерігали суттєве зниження до (34,7±10,2) пг/мл,  $p < 0,01$ . Рівень ІЛ-8 до проведення лікування лізиноприлом був збільшений у 89,2% хворих і становив (98,5±24,5) пг/мл, що достовірно відрізнялося від показників групи контролю ((32,8±8,4) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Після лікування лізиноприлом зниження вмісту ІЛ-8 було відмічено у 91,3% хворих і становило в середньому (35,7±12,7) пг/мл, що у 2,75 разу менше вихідного показника ( $p < 0,01$ ). Аналогічні зміни вмісту ІЛ-1β виявлені під впливом лізиноприлу. Вихідний рівень ІЛ-1β був збільшений у всіх хворих і становив (355,8±57,6) пг/мл, достовірно відрізняючись від показника групи контролю ((24,3±4,0) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Під впливом лікування лізиноприлом вміст ІЛ-1β зменшився у 4,8 разу порівняно з вихідним показником і становив (74,1±25,1) пг/мл,  $p < 0,01$  (таблиця 4).

Таким чином, під впливом лікування лізиноприлом суттєво зменшився вміст у крові прозапальних цитокінів, що підтверджує роль системи цитокінів у прогресуванні ХСН у хворих на післяінфарктний кардіосклероз і свідчить про ефективність застосування інгібіторів АПФ як модулятора нейрогуморальної та імунної активності.

#### ВИСНОВКИ

1 У хворих на післяінфарктний кардіосклероз та ХСН підвищена концентрація прозапальних цитокінів, а саме: ФНП-а, ІЛ-1β, ІЛ-8.

2 Знайдено достовірний позитивний взаємозв'язок між вмістом ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 і функціональним класом ХСН.

3 Відмічено достовірне підвищення рівнів глюкози, загального холестерину та тригліцеридів у хворих на післяінфарктний кардіосклероз.

4 Під впливом лікування лізиноприлом достовірно зменшився вміст у крові прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8, що підтверджує роль системи цитокінів у патогенезі прогресування ХСН у хворих на післяінфарктний кардіосклероз і свідчить про ефективність застосування інгібіторів АПФ як модулятора імунної активності.

## SUMMARY

*Significance of activation of neurohumoral regulation systems in clinics and treatment of chronic heart failure is in world literature data. We must remember basic positions about role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in treatment of chronic heart failure patients with cardiosclerosis after myocardial infarction. We can see the positive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (lisinopril) on concentration of cytokines and neutral effect on metabolism in patients with chronic heart failure and cardiosclerosis after myocardial infarction.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Jessup M., Brozena S. Heart failure // *The New England Journal of Medicine.*-2003.- Vol. 348.-P.2007-2018.
3. Kjaer A., Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives // *Clinical Physiology.* - 2001. -Vol. 21 (6). - P. 661-672.
4. Lechat P. Prevention of heart failure progression: current approaches // *European Heart Journal.*-1998.-Vol.19 (Suppl. B).-P.B12-B18.
5. Kan H., Finkel M.S. Interactions between cytokines and neurohumoral system in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* - 2001. - Vol. 6 (2). - P. 119-127.
6. Liu L., Zhao S.P. The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy // *Int. Journal of Cardiology.*-1999.-Vol.69, №1.-P.77-82.
7. Meldrum D.R. Tumour necrosis factor in the heart // *Amer. J. Physiol.* - 1998. - Vol. 274. - P. 577 - 595.
8. Schneeweiss S., Walker A.M., Glynn R.J. et al. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors // *New Engl. J. Med.* -2002. - Vol. 346, № 11. - P. 822-829.
9. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // *Український кардіологічний журнал.* - 2002. - № 2. - С. 5-9.
10. 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.

**Н.В. Деміхова**, асистент кафедри внутрішньої медицини Медичного інституту СумДУ, м.Суми;

**Н.М. Кириченко**, Медичний інститут СумДУ, м.Суми;

**В.Г. Псарьова**, Медичний інститут СумДУ, м.Суми;

**Т.М. Руденко**, Медичний інститут СумДУ, м.Суми;

**А.Ф. Кравець**, Сумський обласний клінічний госпіталь ІВВ;

**О.І. Старків**, Сумський обласний клінічний госпіталь ІВВ;

**Н.П. Собчишин**, Сумський обласний клінічний госпіталь ІВВ

*Надійшла до редакції 12 лютого 2007 р.*