



МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Абдурахманов М.М., Хамраев А.Н., Раджабова М.С.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Проведен анализ изменения содержания С-реактивного белка (СРБ) и содержания провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, α (TNF α), интерлейкина 1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6) у больных хронической сердечной недостаточностью с диастолической и смешанной систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-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, выявлено, значительное достоверное повышение показателей СРБ, TNF- α , IL-1 β , IL-6, что может служить прогностическим маркером риска коронарных событий.

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

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Abdurakhmanov M.M., Khamraev A.N., Radzhabova M.S.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

The analysis of changes in the content of C-reactive protein (CRP) and the content of proinflammatory cytokines: tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) in patients with chronic heart failure with diastolic and mixed systolic and diastolic myocardial dysfunction of the left ventricle was carried out. The content of CRP and proinflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6 significantly increases in patients with diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart. In patients with CHF on the background of postinfarction cardiosclerosis, with the addition of systolic left ventricular myocardial dysfunction to diastolic, a significant significant increase in CRP, TNF β , IL-1 β , IL-6 was revealed, which can serve as a prognostic marker of the risk of coronary events.

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

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ РЕАКЦИЯСИ БЕЛГИЛАРИ

Абдурахманов М. М., Хамраев А. Н., Раджабова М.С.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ Резюме

Диастолик ва аралаш систолик ва диастолик миокард билан сурункали юрак этишмовчилиги (ЮЕ) бўлган беморларда С-реактив оқсил (СРО) таркибидаги ўзгаришларни ва ситокинлар таркибини таҳлил қилиш: ўсма некрози омили α (TNF α), интерлейкин 1(IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6). чап қоринча дисфункцияси амалга оширилди. Юрак чап қоринчасининг диастолик дисфункцияси бўлган беморларда СРО ва проинфламатор ситокинлар TNF α , IL-1 β соат, IL-6 соат таркиби сезиларли даражада ошади. Постинфаркцион кардиосклероз фонида ЮЕ бўлган беморларда диастоликка систолик чап қоринча миокард дисфункцияси кўшилиши билан СРП, TNF α , IL-1 β нинг сезиларли даражада ошиши аниқландик, IL-6 коронар ҳодисалар хавфининг прогностик белгиси бўлиб хизмат қилиши аниқланди.

Калит сўзлар: С-реактив оқсил, цитокинлар, ўсма некрози омили α , интерлейкин1 β , интерлейкин 6, сурункали юрак этишмовчилиги

Актуальность

Постинфарктное ремоделирование сердца, включающее структурно - геометрические изменения и механическое (функциональное) ремоделирование, лежит в основе возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Достигнутые успехи в терапии ХСН стали возможными, в т.ч. благодаря накоплению знаний о патофизиологических процессах, лежащих в её основе. Широкое распространение получила нейрогормональная теория, объяснившая преимущественно течение ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка[1,3]. Однако недостаточный эффект нейрогормональных блокаторов для лечения пациентов с ХСН с сохранённой ФВ (ХСНсФВ), которая преобладает в общей структуре ХСН, указывает на существенную роль других патологических процессов в развитии данной формы заболевания [5,7]. Ожидаемая доля пациентов с ХСНсФВ на данный момент составляет 65% [10] Помимо классической нейрогормональной теории патогенеза ХСН, была выдвинута теория хронического субклинического воспаления [4,6]. Было установлено, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов являются предикторами неблагоприятного течения ХСН вне зависимости от степени сохранности ФВ [8, 9]. На данный момент особый интерес представляет изучение воспалительной реакции как основополагающего звена в патогенезе ХСН и как ее основной составляющей — декомпенсации. Общеизвестная цитокиновая гипотеза была впервые предложена в 1996г [2] и позволила определить взаимосвязь между эндогенными цитокинами и прогрессированием ХСН. Наблюдательные исследования продемонстрировали устойчивую провоспалительную цитокиновую активность при прогрессировании ХСН. Сформулирована воспалительная концепция, в основе которой лежит устойчивое воспаление, присутствующее на ранних стадиях ХСН, а также на более поздних стадиях, когда ХСН верифицирована [4]. Неоднозначные результаты исследований по иммуномодуляции возможно связаны с более сложным характером взаимодействия между иммунными клетками и их про- и противовоспалительными медиаторами при ХСН и ее декомпенсации, требующими тщательного изучения для создания более эффективных стратегий лечения данного заболевания. Это послужило продолжению изучения иммунного ответа при ХСН.

Цель исследования: Изучить динамику содержания СРБ и провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α , IL-1 β , IL-6 у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Материал и методы

Обследовано 115 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) более 4 месяцев тому назад в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст 53,6 \pm 10,7 лет) в Бухарском филиале РНЦЭМП. 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. 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 ± 14 %). Для определения ФК ХСН использовалась классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) 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 – (тромбоасс 100 мг/сут), бисопролол (бидоп) 2,5-5 мг в сутки, лизиноприл (диротон) 10 мг в сутки

Для определения активности воспалительного процесса использовали показатели С-реактивного белка. Участие цитокинового звена воспаления оценивалось по данным содержания в плазме крови TNF- α , IL-1 β и IL-6, определяемых иммуноферментными твердофазным методом с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург),

Результат и 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. Содержание TNF- 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 TNF- α более чем в 1,5 раза.

Таблица 1

Маркеры системного 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	$4,6 \pm 1,9^*$ n = 12
IL-1 β , пг/мл	$25,4 \pm 6,20$ n = 21	$235,7 \pm 48,6^*$ n = 26	$383,4 \pm 92,5''$ n = 27
IL-6	$50,2 \pm 18,60$ n = 21	$165,0 \pm 40,5^*$ n = 21	$183,7 \pm 52,2''^*$ n = 20
TNF α , пг/мл	$36,4 \pm 14,81$ n = 21	$192,3 \pm 53,4^*$ n = 25	$302,3 \pm 79,6''^*$ n = 26

Примечания: * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; '' $p < 0,05$ по сравнению между группами с кардиальной дисфункцией

Аналогичная закономерность имела место у больных в отношении изменения содержания в крови IL-1 β . При наличии диастолической дисфункции уровень IL-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 IL-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 IL-6 в крови больных с различными типами нарушения функции миокарда изменения незначительны. В группе больных диастолической дисфункцией миокарда левого

желудочка сердца оно было достоверно повышено по сравнению с контролем. Присоединение систолической дисфункции привело к незначительному недостоверному повышению в крови содержания IL-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 TNF- 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 TNF α более 66,0 пг/мл - 72 %; в то время как IL-1 β - 53,5 % (при содержании в крови IL-1 β > 88,0 пг/мл) и IL-6 - 68,4 % (при концентрации в крови IL-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 маркеров системной воспалительной реакции, как индикаторов систолической и диастолической дисфункции левого желудочка сердца

Показатели	Цитокины и СРБ			
	СРБ, мг/мл > 2,0	TNF α , пг/мл > 66,0	IL-10, пг/мл > 88,0	IL-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 TNF α , интерлейкин-1 α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 имеет место при ХСН [4, 9]. Это также играет 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].

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 TNF α индуцировать гипертрофию миокарда, воздействовать на ремоделирование миокарда [8,12]. При умеренной гиперсекреции TNF 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 TNF α может быть условием дисфункции и ремоделирования миокарда и имеет отношение к механизму миокардиальных повреждений в целом [9,11].

В качестве фундаментального механизма, ведущего к необратимому нарушению сократительной способности миокарда при застойной СН, рассматривается именно апоптоз кардиомиоцитов. Известно, что TNF α передает сигнал, инициирующий клеточный апоптоз, по средством связывания с соответствующими TNF 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].

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]. Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов TNF α , интерлейкина 1 β , интерлейкина 6, достоверно повышается у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка сердца

Заключение

1. У больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постинфарктного кардиосклероза, при присоединении систолической дисфункции миокарда левого желудочка к диастолической отмечается значительное достоверное повышение показателей СРБ, TNF α , IL- 1 β , ИЛ-6,

2. Повышение показателей СРБ, TNF α , IL- 1 β , ИЛ-6, можно использовать как чувствительный прогностический маркер риска повторных коронарных событий и усилить соответственно вторичные профилактические меры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Токмачев Р.Е., Черник Т.А. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал 2021; 26(S3):4530
2. Кручинкина Е.В., Рябов В.В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической сердечной недостаточности. // Российский кардиологический журнал 2018; 1 (153): 72-77.
3. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина С.В. Провоспалительные цитокины при сочетании с ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. // Клиническая Медицина. 2015;93(2):5-9.
4. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Терапевтический Архив. 2016; 88(9):106-10. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
5. Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? Circulation Research. 2016; 119: 159-76. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030
6. Grilo G.A., Shaver P.R., Castro Bra's L.E. Mechanisms of cardioprotection via modulation of the immune response. // Current Opinion in Pharmacology 2017, 33: 6-11. DOI: 10.1016/j.coph.2017.03.002.
7. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. // Circulation. 2014; 129:399-410. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12.
8. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords // Heart Fail. Rev. - 2010. - Vol. 15, №6. - P. 543-562.
9. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. // Circ Res. 2015;116:1254-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
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. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. // Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
12. Tao R., Fan Q., Zhang H., et al. Prognostic Significance of Interleukin-34 (IL-34) in Patients with Chronic Heart Failure with or Without Renal Insufficiency. // J Am Heart Assoc. 2017 Apr 1; 6 (4): e004911. DOI: 10.1161/JAHA.116.004911.
13. Van Tassell B.W., Buckley L.F., Carbone S., et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). // Clin Cardiol. 2017 Sep; 40 (9): 626-32. DOI: 10.1002/clc.22719
14. 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.

Поступила 09.06.2022