

**Попонина Юлия Сергеевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

**Марков Валентин Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой ФПК и ППК кардиологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, руководитель отделения неотложной кардиологии ФГБУ “НИИ карди-

ологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru

**Карнов Ростислав Сергеевич**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tvk@cardio.tsu.ru

УДК 616 – 002-07:616.12-008.4

## ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова, Л.П. Пивоварова, Е.А. Скородумова, В.В. Сорока, А.Н. Федоров, О.Г. Кисельгоф**

ГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе”

E-mail: victor.kostenko@hotmail.com

## ELEMENTS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND CLINICAL IMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE

**V.A. Kostenko, O.B. Ariskina, I.V. Osipova, L.P. Pivovarova, E.A. Skorodumova, V.V. Soroka, A.N. Fedorov, O.G. Kiselgof**

Institute for Emergency Medical Care n.a. I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg

Представлены результаты обследования и лечения 105 пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследовались иммунный статус и клиническое течение заболевания у больных, госпитализированных в 2010–2013 гг. в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе). Показана активация системного воспаления у этой категории пациентов и ее негативное влияние на клиническое течение и прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** декомпенсированная сердечная недостаточность, системное воспаление, иммунный статус.

The article presents the results of examination and treatment of 105 patients with decompensated chronic heart failure. Immune status and clinical course of disease were studied in patients hospitalized to the SPb RIEMC in 2010–2013. Activation of systemic inflammation and its negative impact on the course and prognosis of disease are demonstrated.

**Key words:** decompensated heart failure, systemic inflammation, immune status.

### Введение

От 4 до 12 миллионов жителей России (по разным оценкам) страдают хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2]. Госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности (ОСН), одним из вариантов которой является декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ДХСН) – один из важнейших предикторов постгоспитальной смерти и повторных госпитализаций [2, 3, 7, 9]. Ухудшение течения сердечной недостаточности (СН) приводит к миллиону госпитализа-

ций в год в Северной Америке (увеличение в три раза за последние 10 лет) [7, 10]. Частота повторных госпитализаций в течение года – около 30%, вне зависимости от исходного уровня артериального давления (АД), с максимумом в первые несколько месяцев после выписки [3, 10]. Госпитальная летальность – до 7% в Европе, до 10–12% в России, в группе пациентов с дисфункцией почек и гипотензией она достигает 20% [1, 10]. Летальность в течение 60–90 дней после выписки составляет от 5 до 15% в зависимости от уровня АД при поступлении (чем выше

АД, тем ниже летальность) [3, 10]. Существенным элементом патогенеза ухудшения течения СН представляется системная воспалительная реакция (СВР), выраженность которой влияет и на прогноз, как краткосрочный, так и отдаленный [6, 10]. Все вышесказанное свидетельствует о неизменной актуальности темы и важности попыток внести в нее новое понимание.

Цель: показать влияние системного воспаления на клиническое течение и ближайший прогноз у пациентов с ДХСН.

**Критерии включения и исключения.** В анализ включались пациенты, страдающие ХСН в фазе декомпенсации (давность диагноза – не менее одного месяца), установленной на основании типичной клинической картины (как минимум два из следующих признаков – одышка, соответствующая NYHA III–IV, застой в легких, периферические отеки, увеличение венозного давления в яремных венах, гепатомегалия, асцит) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии или наличие дилатационной кардиомиопатии с имеющейся систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса –  $FV \leq 40\%$ ).

Все больные получали помимо внутривенных диуретиков (100% больных), вазодилататоров (23,0%) и инотропов (10,8%) стандартную терапию ХСН, согласно национальным и европейским рекомендациям (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты минералкортикоидов и пероральные диуретики).

## Материал и методы

105 историй болезни пациентов (65 мужчин – 56,9%, 40 женщин – 43,1%), лечившихся в СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе в период с 2011 по 2013 гг. В основную (I) группу включены 65 больных с ДХСН, их средний возраст составил  $68,0 \pm 8,3$  лет (от 42 до 82 лет), 35 мужчин (53,8%), 30 женщин (46,2%). Контрольную (II) группу составили 40 пациентов с ИБС, гипертонической болезнью (ГБ), сопровождавшимися СН без признаков декомпенсации, среди них 22 мужчины (55,0%), 18 женщин (45,0%), средний возраст –  $68,8 \pm 5,9$  лет ( $p > 0,05$ ). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту пациентов и этиологии СН. Использовались стандартные клинические лабораторные и инструментальные методы обследования, количественная оценка СРБ, BNP/NT-pro BNP, оксидантная (хемолуминесценция крови) и антиоксидантная активность крови, иммунологическое исследование: цитоки-

ны – интерлейкин-2 (IL-2), фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интерлейкины 6 и 10 (IL-6, IL-10), CD4, CD25, маркеры иммунного воспаления (циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), иммуноглобулины A, G, M; антифосфолипидная активность (АФА М и А), антистрептолизин-О (АСЛО), антистрептокиназа (АСК), эхокардиография в М- и В-режиме с измерением ФВ левого желудочка. Статистическая обработка проводилась при помощи стандартного пакета и многоуровневой биномиальной логистической регрессии.

## Результаты и обсуждение

Как известно, классической тетрадой синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) является наличие лейкоцитоза, лихорадки, тахикардии и тахипноэ [4].

Нами отмечено, что при декомпенсации ХСН имеет место картина системного воспаления, но в своеобразном “усеченном” виде – в частности, у пациентов не отмечалось лейкоцитоза (уровень лейкоцитов при поступлении в I группе –  $6,9 \pm 0,45 \times 10^9/\text{л}$ , в контрольной –  $6,2 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ )). Уровень лимфоцитов составлял соответственно  $26,4 \pm 2,2\%$  и  $25,3 \pm 1,9\%$  ( $p > 0,05$ ). Случаи лихорадки были спорадическими – 1 (1,5%) – в основной группе и 0 – в контрольной. У декомпенсированных больных имела место тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) составила  $92,1 \pm 4,3$  ударов в минуту против  $77,2 \pm 2,9$  ( $p < 0,05$ ) у стабильных пациентов, но ее наличие связано, безусловно, и с активацией симпатической системы, а тахипноэ – частота дыхательных движений (ЧДД) –  $23,2 \pm 1,4$  и  $20,4 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ) в минуту соответственно, – прежде всего, с легочным застоем (табл. 1). Это подтверждают и литературные публикации [3, 7, 10].

При анализе таблицы 1 видно, что пациенты с ДХСН в целом имели низкую ФВ, тахикардию, тахипноэ и выраженный отечный синдром при нормальном уровне систолического АД с позитивной динамикой по всем перечисленным параметрам в процессе лечения и отсутствием значимых отличий по сравнению с контрольной группой на момент выписки. Госпитальная летальность была достоверно выше в I группе.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что при декомпенсации ХСН значительно повышаются уровни маркеров системного воспаления, происходит активация всех звеньев иммунной системы, что описано в ряде публикаций [3, 5, 10], причем отмечались статистически значимые различия между группами. В частности, имело место значительное по сравнению с контролем исходное повышение уровня иммуноглобули-

Таблица 1

### Клинические и инструментальные характеристики

Группы/Параметры	ФВ, %	Летальность, %	ЧСС, уд./мин	ЧД экскурсий/мин	САД, мм рт. ст.	Отеки
I (поступление)	$30,9 \pm 2,2^*$		$92,1 \pm 4,3^*$	$23,2 \pm 1,4^*$	$142,1 \pm 10,8^*$	$2,4 \pm 0,3^*$
I (выписка)	$36,6 \pm 2,1$	$6,4\%^*$	$82,0 \pm 3,4$	$19,8 \pm 1,5$	$137,2 \pm 11,6$	$1,3 \pm 0,1$
II (поступление)	$40,1 \pm 2,6$		$77,2 \pm 2,9$	$20,4 \pm 1,2$	$139,2 \pm 9,3$	$1,4 \pm 0,2$
II (выписка)	$40,8 \pm 2,3$	$2,5\%$	$74,5 \pm 3,0$	$19,1 \pm 2,1$	$136,5 \pm 8,5$	$1,2 \pm 0,1$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  для I и II групп при поступлении.

Таблица 2

**Биохимические и иммунологические параметры**

Группы/Параметры	BNP, пг/мл	СРБ, мг/л	IgA, г/л	IgG, г/л	CD 25, %	IL-6, пг/мл	ЦИК, у.е.	АСК, отн.ед.
I (поступление)	1120±122*	19,9±3,8*	2,9±0,3*	21,9±2,0*	28,2±3,6*	36,3±7,3*	31,5±5,7*	166±6*
I (выписка)	429±20	20,2±5,1	2,7±0,2	23,8±1,9	25,9±3,2	25,5±4,0	41,3±4,6	110±7
II (поступление)	387±24	9,3±1,3	2,1±0,4	12,0±4,8	16,2±2,9	7,9±1,1	15,9±2,4	56±4
II (выписка)	341±20	8,7±1,5	2,0±0,3	11,6±3,7	13,3±2,2	4,5±0,9	11,8±1,8	48±3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  для I и II групп при поступлении.

нов А и G, CD 25, ЦИК, IL-6 и АСК в основной группе, свидетельствующее о напряжении иммунного ответа как в гуморальном, так и клеточном звене и активации хронической инфекции. На фоне лечения ДХСН, которое не включало в себя специфические противовоспалительные препараты, все показатели нормализовались и практически не отличались от таковых в контрольной группе. Такие параметры, как ФНО, АФА, АСЛО, IL-2,10, CD-4 характеризовались значительной вариативностью. Для более точного анализа их вклада в генез и прогноз ДХСН требуется существенное увеличение размеров выборки.

Следует отметить, что у больных с максимальными отклонениями от нормы уровней BNP, IL-6, CD-25, Ig G и замедленной/неполной динамикой их восстановления или ее отсутствием – таких было всего 12 (18,5%) в основной группе и 2 (5%) в контрольной – отмечалось тяжелое клиническое течение заболевания, заключавшееся в толерантности к диуретикам, развитии полиорганной недостаточности, замедленном регрессе признаков застоя, увеличении сроков стационарного лечения и высокой летальностью в госпитальном периоде (все фатальные исходы зарегистрированы именно в этой подгруппе больных). При использовании метода многоуровневой биномиальной логистической регрессии статистически значимая связь с осложненным течением заболевания выявлена для высоких уровней BNP, СРБ, IL-6, IgG ( $p < 0,05$ ). Это совпадает с данными некоторых авторов [6, 8, 10, 11]. Неожиданным и не описанным в доступной литературе обстоятельством оказались высокие титры АСК у больных основной группы при поступлении, что, возможно, является следствием латентной активации стрептококковой инфекции или аутоиммунных процессов, роль которых в генезе декомпенсации ХСН требует уточнения. Выраженность отеочного синдрома при поступлении у декомпенсированных пациентов может косвенно свидетельствовать о возможности избыточной антигенной стимуляции из зон максимальных локальных нарушений кровообращения (кишечник, нижние конечности) [3, 6, 10]. Нельзя также исключить и прогрессирование процесса атеросклероза как одного из источников повышения уровня СРБ.

**Выводы**

1. Активация воспаления – важный элемент патогенетического механизма декомпенсации ХСН.
2. SIRS при декомпенсации ХСН не имеет классических проявлений, отмечаются лишь его компоненты, в ча-

стности тахикардия и тахипноэ, к тому же объяснимые и с других позиций.

3. При декомпенсации ХСН имеет место отчетливое повышение уровня маркеров воспаления (СРБ) и противовоспалительные сдвиги иммунологического статуса, выраженность которых напрямую коррелирует с тяжестью клинической картины и ухудшением прогноза.
4. Причины избыточного иммунного ответа являются комплексными и включают в себя усиление всасывания антигенов вследствие нарушения кровообращения кишечника и нижних конечностей, активацию латентной инфекции (в частности, по нашим данным, стрептококковой) и асептические механизмы, связанные с гиперпродукцией активирующих субстанций в условиях декомпенсации ХСН.

**Литература**

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1437 с.
2. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1232 с.
3. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Острая сердечная недостаточность. Руководство. – М.: МИА, 2012. – С. 50–69.
4. Хирургические болезни / под ред. М.И. Кузина. – 3-е изд. – М.: Медицина, 2002. – 784 с.
5. Цурко В.В., Леоненко И.В., Егоров И.В. и др. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе // Тер. архив. – 2009. – № 6. – С. 92–96.
6. Adams K., Tien M. Immune system alterations AHF // Acute Heart Failure / ed. by A. Mebazaa, M. Gheorghade, F. Zannad, J. Partillo. – Springer, 2008. – P. 134–147.
7. Braunwald's heart disease / ed. R. Bonow, D. Mann, D. Zipes, P. Libby. – 9<sup>th</sup> edition. – Philadelphia: Elsevier, 2012. – 1961 p.
8. Gheorghade M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53, No. 7. – P. 557–573.
9. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
10. Oxford textbook of heart failure / ed. T. McDonagh, R.S. Gardner, A.L. Clark, H.J. Dargie. – Oxford, 2012. – 524 p.
11. The ESC textbook of intensive acute cardiac care / ed. M. Tubaro et al. – Oxford, 2011. – 810 p.

Поступила 04.07.2014

### Сведения об авторах

**Костенко Виктор Авенирович**, канд. мед. наук, руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: vic2012tor@gmail.com

**Арискина Ольга Борисовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Осипова Ирина Викторовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Пивоварова Людмила Павловна**, докт. мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Скородумова Елена Андреевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: elskor@mail.ru

**Сорока Владимир Васильевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

**Федоров Артем Николаевич**, врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии и ревматологии ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: artem\_fedorov@inbox.ru

**Кисельгоф Олег Геннадьевич**, специалист научно-методического отделения по организации скорой помощи ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе.

Адрес: 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.

E-mail: kiselgof@emergency.spb.ru

УДК 616.127-004

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЛОКАДЫ АТ<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛЬСАКОРОМ И АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ СПИРОНОЛАКТОНОМ

**А.В. Андриянова<sup>1</sup>, А.Т. Тепляков<sup>1</sup>, Е.Ю. Пушникова<sup>1</sup>, С.И. Сазонова<sup>1</sup>, Э.А. Филиппов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России", Томск

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

## COMBINATION THERAPY WITH ANGIOTENSIN-RECEPTOR BLOCKER VALSACOR AND ALDOSTERONE BLOCKER SPIRONOLACTONE IN HEART FAILURE

**A.V. Andriyanova<sup>1</sup>, A.T. Teplyakov<sup>1</sup>, E.Yu. Pushnikova<sup>1</sup>, S.I. Sazonova<sup>1</sup>, E.A. Filippov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

Ингибиторы АПФ являются лекарственными средствами первого ряда для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время доказано, что новый класс препаратов – антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов АП (АРА) – не менее эффективны для профилактики ССЗ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) за счет снижения избыточной активности РААС. В ходе больших рандомизированных клинических исследований накапливаются данные по эффективности блокады синтеза альдостерона для профилактики ХСН. Цель исследования: изучить эффективность коррекции артериальной жесткости, нейрогормональных нарушений при ХСН посредством комбинированной блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов АП и альдостероновых рецепторов. Анализировалась долгосрочная (6-месячная эффективность) и безопасность комбинированной терапии АРА вальсакором с блока-