

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Любовь Михайловна Василец¹, Наталья Евгеньевна Григориади², Римма Николаевна Гордийчук³,
Наталья Сергеевна Карпунина¹, Владимир Михайлович Щербенев³

(¹Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера, ректор – д.м.н., проф. И.П. Корюкина, кафедра госпитальной терапии №1, зав. – д.м.н., проф. А.В. Туев; ²Пермская краевая клиническая больница, гл. врач – В.А. Блинов, отделение кардиологии, зав. – В.Г. Тудакова; ³Пермская краевая клиническая больница №2 «Институт сердца», гл. врач – С.А. Наумов, отделение кардиологии, зав. – д.м.н. В.М. Щербенев)

Резюме. Изучены показатели С-реактивного протеина (СРП) и цитокинового спектра: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-17 (ИЛ-17) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ПрФП) и без нарушений ритма сердца. Относительно стабильное течение ИБС, а именно стенокардии напряжения (СН), характеризовалось средним содержанием провоспалительных цитокинов с закономерной корреляцией между продукцией ИЛ-6 и СРП. ПрФП в межприступный период характеризовалась аналогичной СН продукцией провоспалительных цитокинов. Предикторной ценностью в отношении развития ПрФП обладают все изучаемые маркеры воспаления: СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, но особенно ИЛ-17. При многофакторном регрессионном анализе независимую прогностическую значимость сохранил только СРП ($\beta=0,323$, $p=0,048$). Проведенное исследование подтверждает участие воспаления в патогенезе ИБС как без нарушения ритма, так и ассоциированной с фибрилляцией предсердий. ПрФП ассоциирована с максимальным содержанием ИЛ-17.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 β , 6, 17, прогнозирование.

THE PREDICTOR FACTORS OF THE SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

L.M. Vasilez¹, N.E. Grigoriadi², R.N. Gordiuchuk³, N.S. Karpunina¹, V.M. Scherbenev³

(¹Perm State Medical Academy named after academician E.A.Wagner, ²Perm Regional Clinical Hospital; ³Perm Regional Clinical Hospital №2 «The Heart Institute», Perm)

Summary. The level of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF- α) were studied in the group of the patients with coronary heart disease, with persistent form of atrial fibrillation and without arrhythmias. The stable course of coronary heart disease – effort angina – had the middle level of inflammation indicators with correlation between the CRP and TNF α . The patients with persistent form of atrial fibrillation without paroxysm had the same level of pro-inflammatory factors, like patients with effort angina. The high prognostic importance in promotion of paroxysm had the level of CRP, TNF α , IL-1 β , IL-6. In multiple-factor regression analysis the CRP only had the prognostic importance ($\beta=0,323$, $p=0,048$). Our study confirms inflammation participation in pathogenesis of coronary heart disease with atrial fibrillation and without it. Atrial fibrillation was associated with the high level of IL-17.

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-17, prediction.

В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) и стенокардии напряжения (СН) рассматривается системная воспалительная активность, проявляющаяся взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов [5].

Результаты многоцентровых исследований (SOLVD, VEST) продемонстрировали тесную связь между повышением уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) – и тяжестью хронической СН. Изменения цитокинового профиля при ИБС и, в частности, при стенокардии напряжения, опосредуются высокой активностью симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, обусловленной хронической гипоксией и усилением катаболических процессов. Показано, что регуляторные эффекты цитокинов характеризуются разнонаправленным действием интерлейкинов в атеросклеротическом процессе. Так, провоспалительные цитокины – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 рассматриваются как атерогенные, а противовоспалительные факторы – ИЛ-4 и ИЛ-10 – как атеропротекторные медиаторы [1].

Согласно современным представлениям, иммуновоспалительная активация является не только маркером дестабилизации течения атеросклеротического процесса, но и независимым фактором высокого сердечно-сосудистого риска. Однако если роль цитокиновой активации при острых формах ИБС убедительно продемонстрирована в многочисленных исследованиях [5,6],

то актуальным остается вопрос о значимости иммунного воспаления в развитии пароксизмов ФП у данного контингента больных, поскольку этот вид аритмии является не только маркером прогрессирования заболевания, но и независимым фактором сердечно-сосудистого риска.

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная форма нарушения сердечного ритма. Она регистрируется у 0,5-1% взрослого населения, а у лиц старше 80 лет ее частота достигает более 10% [5]. Примерно 30% среди всех госпитализированных больных с расстройствами сердечного ритма приходится на различные формы ФП. Риск смертности при ФП увеличивается на 1,5-1,9% независимо от сопутствующих факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний.

Наиболее простым и информативным методом определения выраженности системного воспаления и фиброза миокарда на сегодняшний день является определение сыровоточных показателей воспаления.

Изменение уровня этих маркеров как в сыровотке, так и в тканях при различных сердечно-сосудистых заболеваниях до конца не изучены, кроме того, нет убедительных данных о возможности существования взаимосвязей между маркерами фиброза и воспаления в сыровотке и возможностями прогнозирования течения фибрилляции предсердий у больных с различными нозологиями.

Вышеприведенные данные определили цель исследования: изучить иммунный статус у больных с ИБС

в сравнении с практически здоровыми ровесниками с помощью определения провоспалительных цитокинов в сыворотке, оценить прогностическую значимость факторов воспаления в развитии у данных больных фибрилляции предсердий.

Материалы и методы

Обследовано 72 больных с ИБС, из них 40 больных имели персистирующую форму фибрилляции предсердий. В группу сравнения вошли 33 человека – практически здоровые лица. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. У всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: нарушения ритма сердца по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолией (классификация В. Lowп), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ф. к. NYHA; уровень креатинина более 150 мкмоль/л; сахарный диабет 1 типа и 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением специального комплекса методов оценки структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности сердечного ритма, вариабельности артериального давления, показателей воспаления.

На базе лаборатории «МедЛабЭкспресс» определяли количество С-реактивного протеина высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень CRP считали нормальным, если он не превышал 5 мг/л. Определялись уровни показателей воспаления: интерлейкинов-1 β , -6, -17 и ФНО- α (показатель местного воспаления миокарда). Применялся метод иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ», г. Новосибирск. Уровень ФНО- α считали нормальным, если он не превышал 2,5 пг/мл, ИЛ-1 β - 15 пг/мл, ИЛ-6 - 30 пг/мл, ИЛ-17 - 50 пг/мл.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось согласно рекомендациям Объединенного национального комитета по лечению повышенного артериального давления, 1997г. (ОНК VI, 1997). Измерение производилось с интервалами 15 минут днем (во время бодрствования больного) и 30 минут ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна [4]. Использовались портативные регистраторы производства фирмы «Петр Телегин» (г. Н. Новгород), анализ данных производился с помощью программы VPLab на совместимом компьютере.

Длительное мониторирование ЭКГ (ДМ ЭКГ) проводили всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Медитек», Россия, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере, программа Astrocord [2].

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараме-

трический критерий Манн-Уитни. При множественных сравнениях пользовались методом дисперсионного анализа Крускал-Уоллиса (выявление различий в совокупности групп, если их число превышало 2). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмана для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Эффективность диагностических тестов, в частности CRP и ФНО- α в отношении такой нозологии, как фибрилляция предсердий проводилась по следующим параметрам: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN), индекс диагностической эффективности (ИДЭ), точка разделения, априорные шансы, апостериорные шансы.

Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты и обсуждение

Характеристика показателей CRP и цитокинового спектра у лиц, вошедших в исследование, отражающая некоторые особенности их цитокинового статуса, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Показатели цитокинового спектра в исследуемых группах ($M \pm \delta$)						
Параметры	CRP, мг/л	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-17, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл
СН II-III ФК (n=32)	3,7 \pm 1,90	4,3 \pm 6,18	1,9 \pm 1,80	6,2 \pm 4,17	0,02 \pm 0,06	1,9 \pm 2,23
ПрФП + ИБС (n=40)	3,8 \pm 2,02	4,1 \pm 3,16	1,5 \pm 0,96	5,9 \pm 3,79	8,7 \pm 9,53	2,2 \pm 3,61
Контроль (n=33)	1,6 \pm 1,27	1,0 \pm 1,74	0,8 \pm 1,46	3,0 \pm 3,82	1,5 \pm 5,52	1,8 \pm 1,12

Примечания: $p_{1,3} = 0,000001$ (CRP), $= 0,0002$ (ФНО- α), $= 0,001$ (ИЛ-1 β), $= 0,00001$ (ИЛ-6); $p_{2,3} = 0,000001$ (CRP), $= 0,00$ (ФНО- α), $= 0,0001$ (ИЛ-1 β), $= 0,00002$ (ИЛ-6).

Изучены уровни CRP, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 в сыворотке крови – показателей, которые рассматривали многие наши предшественники. Особый научный интерес представляло определение ИЛ-17 – цитокина, продуцируемого новым классом Th-17, роль которого в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний практически не изучена. Все больные значимо отличались от здоровых ровесников по всем изучаемым параметрам, что позволяет говорить о существовании связи между развитием ишемической болезни сердца и воспалительной реакцией с участием определенного набора медиаторов воспаления.

Относительно стабильное течение ИБС, а именно стенокардии напряжения, характеризовало среднее содержание провоспалительных цитокинов с закономерной корреляцией между продукцией ИЛ-6 и CRP и отсутствием значимых связей с показателями липидограммы и гемостазиограммы. Уровень CRP в многофакторном регрессионном анализе CRP выступил в качестве независимого предиктора развития СН.

Персистирующая форма ФП в межприступный период характеризовалась аналогичной СН продукцией провоспалительных цитокинов, что на наш взгляд, закономерно. Обращает, однако, внимание максимальное содержание ИЛ-17 в сыворотке крови больных из данной группы. В связи с открытием нового класса Т-хелперов – Th 17 – активно изучаются механизмы индукции и эффекторные реакции, обусловленные продукцией ИЛ-17. Этот цитокин относится к семейству провоспалительных, проявляет синергизм с TNF- α и ИЛ-1 β , «контролирует» внеклеточные бактерии и грибы и способствует деструкции коллагенового матрикса [7,8], что может вносить вклад в дестабилизацию атеросклеротической бляшки. В этой же группе обнаружено наибольшее количество наиболее тесных взаимосвязей между продукцией различных цитокинов: CRP и ФНО- α ($R=0,83$, $p=0,00$), CRP и ИЛ-1 β ($R=0,41$, $p=0,01$), CRP и ИЛ-6 ($R=0,57$, $p=0,0004$), CRP и ИЛ-17 ($R=0,89$, $p=0,02$), ФНО- α и ИЛ-1 β ($R=0,61$, $p=0,00005$), ФНО- α и ИЛ-6

($R=0,70$, $p=0,000005$), ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($R=0,55$, $p=0,0009$); СРП и количество лейкоцитов ($R=0,46$, $p=0,01$), СРП и количество нейтрофилов ($R=0,68$, $p=0,00005$), ФНО- α и количество лейкоцитов ($R=0,48$, $p=0,006$), ФНО- α и количество нейтрофилов ($R=0,61$, $p=0,0004$), ИЛ-6 и количество лейкоцитов ($R=0,55$, $p=0,003$), ИЛ-6 и количество моноцитов ($R=0,41$, $p=0,04$).

Предикторной ценностью в отношении развития ПрФП обладают все изучаемые маркеры воспаления: СРП ($Beta=0,569$, $p=0,04$), ФНО- α ($Beta=0,506$, $p=0,00$), ИЛ-1 β ($Beta=0,268$, $p=0,00$), ИЛ-6 ($Beta=0,370$, $p=0,0008$). При многофакторном регрессионном анализе независимую прогностическую значимость сохранил только СРП ($Beta=0,323$, $p=0,048$).

Полученные значимые межгрупповые отличия по уровню провоспалительных цитокинов и результаты регрессионного анализа явились основанием для проведения расчета априорных и апостериорных шансов развития некоторых прогностически неблагоприятных ситуаций, в частности ПрФП у лиц с ИБС.

Для СРП получена точка разделения 2,6 мг/л, превышение которой считали достаточным основанием для качественной оценки риска развития ПрФП ($p=0,001$). Диагностическая эффективность для значения 2,6 мг/л была максимальной и составляла 0,54. Анализ апостериорных шансов продемонстрировал тенденцию увеличения риска развития ФП с повышением уровня СРП: рост СРП с 2,6 до 5,7 мг/л сопровождался увеличением шанса развития ФП в 3,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Шпак Я.В., Недожид А.В., Продусевич Л.В. Изменение содержания цитокинов в сыворотке у больных с диастолической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №4. – С.62-64.
2. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. – Пер. с польск. – М.: Медпрактика, 1998. – 208 с.
3. Дранкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №8. – С.8-10.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999.

Информация об авторах: Григориади Наталья Евгеньевна – врач-кардиолог, к.м.н., тел. (342)2988555, e-mail: grigoriadinata@mail.ru; Василец Любовь Михайловна – профессор кафедры, д.м.н.; Карпунина Наталья Сергеевна – доцент кафедры, д.м.н.; Гордийчук Римма Николаевна – врач-кардиолог; Щербенев Владимир Михайлович – врач-кардиолог, д.м.н.

© МАРКЕЛОВА Е.И., КОРСАКОВА Ю.О., БАРСКОВА В.Г. – 2013
УДК: 616.12-07

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Евгения Иннокентьевна Маркелова, Юлия Олеговна Корсакова, Виктория Георгиевна Барскова
(НИИ ревматологии РАМН, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов)

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных подагрой молодого и среднего возраста (< 55 лет). Обследовано 57 больных мужского пола с кристалл верифицированным диагнозом подагры. Всем больным (находящимся в межприступном периоде заболевания) было выполнено эхокардиографическое исследование сердца в М и В режимах, рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). За гипертрофию левого желудочка принимали увеличение ИММЛЖ > 115г/м². В результате исследования ГЛЖ была выявлена у 23 (40,4%). Она ассоциировалась с возрастом, артериальной гипертензией, ожирением, гиперурикемией, повышением уровня С-реактивного белка.

Ключевые слова: подагра, гипертрофия миокарда левого желудочка, эхокардиографическое исследование сердца, артериальная гипертензия, гиперурикемия, С-реактивный белок, ожирение.

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH GOUT

E.I. Markelova, J.O. Korsakova, V.G. Barskova