

Некоторые нейрогуморальные факторы, влияющие на летальность больных с хронической сердечной недостаточностью

Ю.В.Смурова², А.С.Поскребышева¹, Е.С.Трофимов¹, М.С.Леонтьева¹

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак);

²Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, Москва (главный врач – проф. А.П.Николаев)

Обследованы 72 больных с ХСН в возрасте 32–88 лет (средний возраст $65,4 \pm 5,9$ года). Всем больным проводилось определение плазменных концентраций ФНО- α , СРБ, ИЛ-10, катехоламинов. Также у всех больных было проведено катamnестическое наблюдение. При сопоставлении кривых дожития больных с ХСН и уровня нейроиммуноэндокринных показателей выявлено, что при повышении уровня ФНО- α > 30 пг/мл и норадреналина > 700 пг/мл смертность больных в течение трех лет достоверно увеличивается на 50%, при повышении концентрации СРБ > 3 мг/л – на 22,4%.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, адреналин, норадреналин, прогноз, цитокины, СРБ, ФНО- α , воспаление

Some neurohumoral factors affecting the mortality of patients with chronic heart failure

Yu.V.Smurova², A.S.Poskrebysheva¹, E.S.Trofimov¹, M.S.Leontieva¹

¹Russian State Medical University, Department of Facultative Therapy named after Acad. A.I.Nesterov of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department – Prof. N.A.Shostak);

²Municipal Clinical Hospital №1 named after N.I.Pirogov, Moscow (Chief Doctor – Prof. A.P.Nikolaev)

72 patients with chronic heart failure (mean age – $65,4 \pm 5,9$ years) were under observation. The definition of plasma concentrations of TNF- α , DRR, IL-10, catecholamines was performed in all the patients as well as catamnestic observation. When comparing the survival curves of patients with CHF and neuroimmuno-endocrine level indicators it was identified that with the raise of TNF- α level > 30 pg/ml and noradrenaline > 700 pg/ml mortality of patients within three years significantly increased by 50%; with increaseing of DRR concentration > 3 mg/l – by 22,4%.

Key words: chronic heart failure, adrenaline, noradrenaline, prognose, cytokines, DRR, TNF- α , inflammation

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. Она приводит к потере трудоспособности, значительному уменьшению продолжительности жизни больных и остается важнейшей проблемой здравоохранения. Так, по данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в странах Европы и США варьирует от 1 до 1,5%, значительно увеличиваясь с возрастом и достигая уже 10%

среди лиц старше 60 лет [1]. Частота госпитализаций больных с ХСН достаточно высока и продолжает из года в год расти. Еще одна причина пристального внимания к ХСН связана с тем, что заболевание отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Ежегодная смертность больных с I–II ФК по NYHA составляет 10%, а при III–IV ФК достигает 60% [2]. Средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается высокой и составляет 65% для мужчин и 47% для женщин [3]. Среди больных с тяжелым течением ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35–50% в год [4].

В последнее десятилетие установилось представление о существовании единой регуляторной системы организма – нейроиммуноэндокринной [5, 6]. Но несмотря на то, что концепция нейроэндокринной гиперактивации является ключевой в патогенезе ХСН, истинная диагностическая значи-

Для корреспонденции:

Поскребышева Александра Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (495) 236-9905

E-mail: ASP.2000@ on line.ru

Статья поступила 04.05.2009 г., принята к печати 10.06.2009 г.

мость определения компонентов нейроэндокринных систем в диагностике ХСН до сих пор не выяснена. Было показано, что циркуляторный уровень норадреналина и адреналина [7–9] достаточно тесно коррелирует как с тяжестью, так и с прогнозом при ХСН. Однако концентрация нейrogормонов часто оказывается непредсказуемой даже у пациентов, сопоставимых по тяжести заболевания [10]. Проведенные до настоящего времени экспериментальные и клинические исследования не позволяют однозначно определить первичность или вторичность увеличения продукции цитокинов при развитии ХСН. Закономерны представления о том, что детерминирующую роль играет дисфункция ЛЖ, а повышение продукции цитокинов отражает вторичность системного воспаления, индуцированного тканевой гипоксией и ишемией [11–13]. Возможна и обратная закономерность: повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов ускоряет прогрессирование ХСН.

Однако повышение провоспалительных медиаторов не сопровождается соответствующим увеличением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), в результате приводя к воспалительному дисбалансу в системе цитокинов [14]. Несмотря на то, что уже есть интересные данные относительно противовоспалительного потенциала ИЛ-10 при атеросклерозе, совсем немного известно о его роли в патофизиологии ХСН (Mallat Z. et al., 1999).

Несмотря на активное многолетнее изучение, роль кортизола в генезе ХСН до сих пор остается не до конца ясной. Существуют различные взгляды, согласно которым кортизол может оказывать как отрицательную (посредством активации минералокортикоидных рецепторов и стимуляции развития кахексии) [15, 16], так и положительную роль (через подавление активности ФНО- α и ИЛ-10). Однако ни одна из этих точек зрения не может считаться окончательно доказанной или опровергнутой; требуется дальнейшее изучение данного вопроса [17, 18].

Таким образом, патогенетические аспекты ХСН остаются мало изученными. Не изученными остаются пусковые факторы повышения провоспалительных цитокинов при ХСН, не до конца ясны пути их повреждающего действия на миокард и механизмы взаимодействия с нейrogормональными системами. Недостаточно ясной остается прогностическая ценность повышения уровня цитокинов или взаимосвязанных с ними гормонов, относящихся к симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам (САС и РААС). Это обуславливает актуальность изучения роли цитокинов (как про-, так и противовоспалительных) при ХСН, смещая акцент на их взаимодействие с эндокринной системой. При этом особый интерес вызывает изучение нейроиммуноэндокринных взаимодействий при ХСН.

Именно поэтому в своей работе мы поставили перед собой цель оценить выживаемость больных с ХСН в сопоставлении с клиническими и лабораторными показателями за три года.

Пациенты и методы

Нами были обследованы 72 больных с ХСН (средний возраст $65,4 \pm 5,9$ года). У всех больных были исключены онкологические, инфекционные заболевания, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа и другие иммуновоспалитель-

ные формы патологии, а также любые острые формы ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия).

Тяжесть ХСН оценивалась с позиций различных классификаций ХСН: Н.Д.Стражеско – В.Х.Василенко (1935), NYHA (1964, 1979), Шкала оценки клинического состояния больного (Мареев В.Ю., 2000). Наибольшее число больных имели IIВ стадию (42%); I, IIА и III стадии имели соответственно 6%, 34%, 18% больных. Распределение больных по NYHA выглядело следующим образом: I ФК – 6%, II ФК – 29%, III ФК – 31%, IV ФК – 34%.

- Количественное определение ФНО- α и ИЛ-10 осуществлялось с помощью набора реагентов ProCon путем твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Анализ проводился в лаборатории патологии эритронов Гематологического научного центра РАМН (к.б.н. Левина Л.А. и с.н.с. Цибульская Л.М.).

- Количественное определение СРБ проводилось высокочувствительным методом лазерной нефелометрии. Использовали лазерный нефелометр BN-100. Чувствительность метода – 0,175 мг/л.

- Адреналин и норадреналин определялись методом жидкостной хроматографии высокого давления или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией.

У всех больных было проведено катamnестическое наблюдение.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами был проведен анализ выживаемости в течение трех лет всех 72 пациентов с учетом нейроиммуноэндокринных показателей.

Анализ выживаемости в зависимости от концентрации ФНО- α выявил значительное снижение этого показателя во всех группах, достоверно более выраженное в группе, где концентрация ФНО- α превышала 30 пг/мл ($p < 0,001$; рис. 1).

Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от концентрации ИЛ-10 (пг/мл) в плазме при ХСН показал,

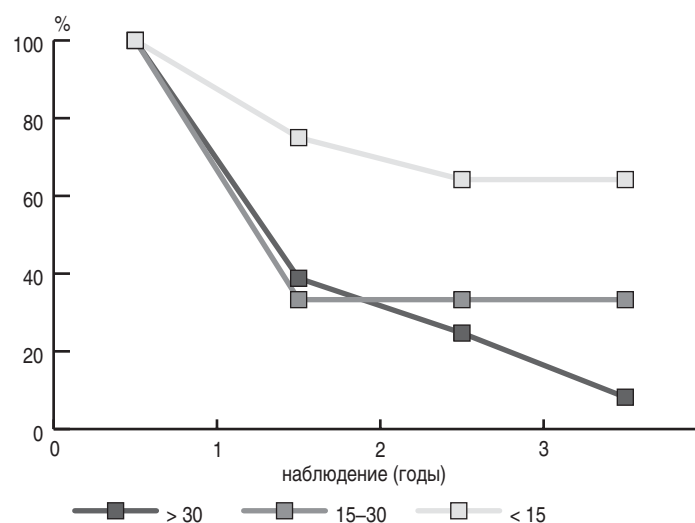


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от концентрации ФНО- α (пг/мл) в плазме при ХСН.

что лучшая выживаемость у пациентов с нормальным значением ИЛ-10 – 100–300 пг/мл (100%). В группе как с низким, так и с высоким содержанием ИЛ-10 – большой процент летальности (рис. 2).

Среди пациентов, у которых концентрация СРБ (мг/л) в плазме при ХСН выше 3 мг/л, наблюдается достоверное увеличение смертности на 22,4% ($p < 0,05$; рис. 3). Дальнейшее повышение СРБ уже не вызывало изменений показателей выживаемости.

При концентрации норадреналина и повышении его выше 700 пг/мл достоверно увеличивается смертность больных с ХСН на 43% ($p < 0,02$; рис. 4). В группе больных с концентрацией норадреналина 350–700 пг/мл, хотя концентрация и превышала нормальные значения, повышения процента смертности не наблюдалось.

Полученные нами данные хорошо соотносятся с имеющимися на сегодняшний день теориями развития ХСН. Повышение концентрации провоспалительных медиаторов, таких как СРБ и ФНО- α , закономерно ведет к снижению выживаемости больных с ХСН. При этом если для ФНО- α наблюдалась типичная прямая связь, то есть с увеличением концентрации маркера в плазме крови снижалась выживаемость больных, то для СРБ такая закономерность наблюдалась только до концентрации 3,0 мг/л. Дальнейший рост концентрации маркера не играл значительной роли. Эти данные свидетельствуют не только о том, что оба медиатора являются достоверными маркерами более тяжелого прогноза ХСН, но и позволяют косвенно судить об их роли в патогенезе заболевания. Так, ФНО- α тесно связан с повреждением кардиомиоцитов, и при росте его концентрации закономерно снижается выживаемость больных с ХСН. СРБ, с одной стороны, может являться исключительно неспецифическим маркером воспалительного процесса и тогда при расчете имеет значение повышение его концентрации выше определенного значения (в нашей работе $> 3,0$ мг/л), с другой стороны, он может непосредственно участвовать в патогенезе ХСН, но в этом случае не до конца понятно, почему смертность не увеличивается при росте концентрации СРБ более 3,0 мг/л.

Сходные с ФНО- α данные были получены для норадреналина. Так, повышение концентрации норадреналина более 700 пг/мл достоверно увеличивало смертность больных с ХСН на 43%. Это может быть связано с повреждающим действием этого медиатора на кардиомиоциты с развитием фиброза миокарда и оксидативного стресса.

Интересная закономерность была выявлена для ИЛ-10. Согласно полученным данным лучшая выживаемость была в группе больных с ХСН с нормальными значениями медиатора 100 – 300 пг/мл. Увеличение или, наоборот, уменьшение его концентрации вело к увеличению смертности. Вероятно, высокая концентрация ИЛ-10 – это компенсаторное повышение, которое отражает тяжесть ХСН. Активацию противовоспалительного компонента можно рассматривать как реакцию организма на повреждение кардиомиоцитов. Однако в условиях прогрессирования заболевания наблюдается доминирование повреждающих воздействий и срыв компенсаторных механизмов. Большую смертность при низких значениях ИЛ-10 в данном контексте можно рассматривать как проявление недостаточности противовоспалительной системы и компенсаторной реакции организма.

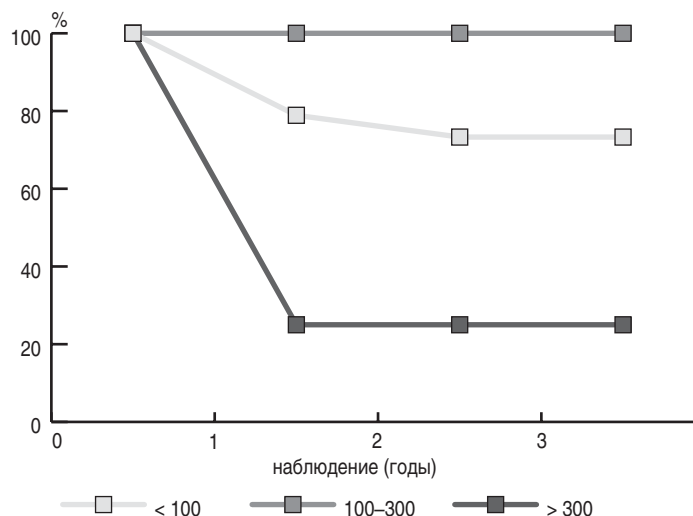


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от концентрации ИЛ-10 (пг/мл) в плазме при ХСН.

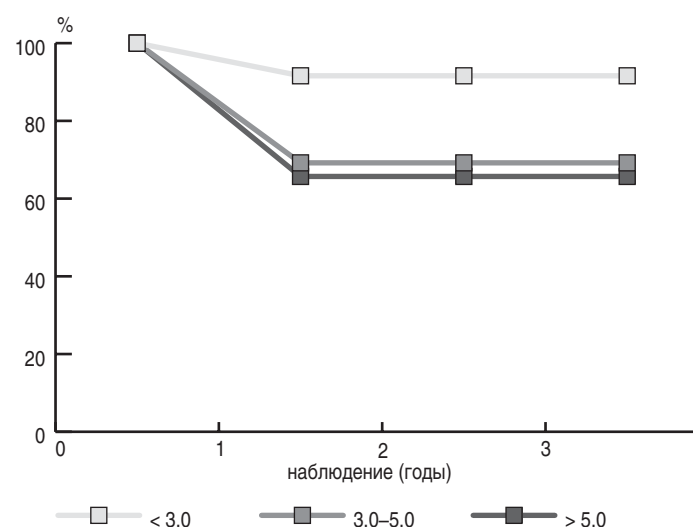


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от концентрации СРБ (мг/л) в плазме при ХСН.

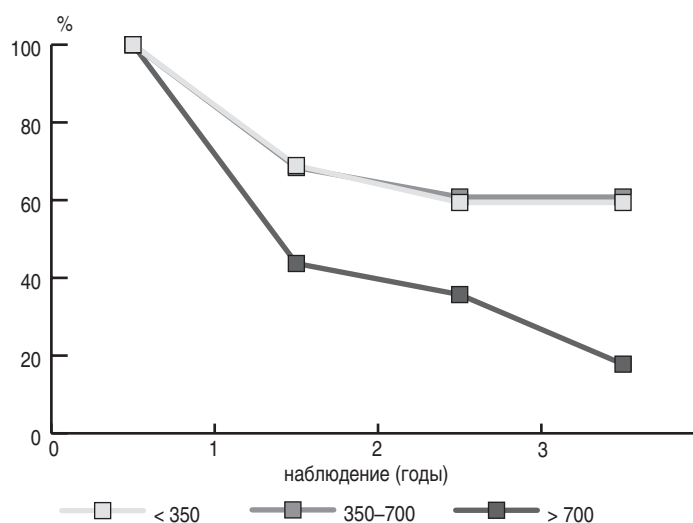


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов в зависимости от концентрации норадреналина (пг/мл) в плазме при ХСН.

Выводы

При сопоставлении кривых дожития больных с ХСН и уровня нейрои́ммуноэндокринных показателей выявлено, что при повышении уровня ФНО- α > 30 пг/мл и норадреналина > 700 пг/мл смертность больных в течение трех лет достоверно увеличивается на 50%, при повышении концентрации СРБ > 3 мг/л – на 22,4%.

Литература

1. Dargie H.J., McMurray J., Poole-Wilson P.A. Managing Heart Failure in Primary Care. Blackwell Healthcare Communication, London. – 1997. – P.23–34.
2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т.7. – №1 (35). – С.4–7.
3. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – V.22. – P.6A–13A.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // Consilium medicum. – 2002. – Т.4. – №3. – С.112.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности; возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // Кардиология. – 2001. – Т.41 (5). – С.100–104.
6. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной и иммунной систем // Symposium, 2004.
7. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе. Возможности коррекции // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т.3. – №1 (11). – С.20–21.
8. Cohn J.N., Levine T.B., Olivati M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // New. Engl. J. Med. – 1984. – V.311. – P.819–823.
9. Isnard R., Pousset F., Trochu J. et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure // Am. J. Cardiol. – 2000. – Aug. 15. – V.86(4). – P.417–421.
10. Васюк Ю.А., Даренко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза ХСН и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т.4. – С.63–70.
11. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium // Circ. Res. – 1997. – V.81. – P.187–195.
12. Keith M., Geranmayegan A., Sole M. et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – V.31. – P.1352–1356.
13. Adams V., Jiang H., Yu J. et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – V.33. – P.959–965.
14. Gullestad L., Kjekshus J., Damas J.K. et al. Agents targeting inflammation in heart failure // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2005. – May. – V.14 (5). – P.557–566.
15. Guder G., Bauersachs J. et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure // Circulation. – 2007. – V.115. – P.1754–1761.
16. Gallina S. et al. The prognostic value of activation of the hypothalamic and adrenal cortical systems in severe heart failure // Cardiologia. – 1997. – Jan. – V.42 (1). – P.77–82.
17. von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumour necrosis factor- α and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implication // Basic. Res. Cardiol. – 2004. – V.99. – P.18–28.
18. Лобзова В.И. с соавт. Адаптивные резервы миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1990. – Т.30 (9). – С.22–24.

Информация об авторах:

Смурова Юлия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, врач-терапевт сомато-психиатрического отделения Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 236-9229

Трофимов Евгений Сергеевич, клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
Телефон: (495) 952-3822

Леонтьева Мария Станиславовна, врач-терапевт 1-го хирургического отделения Городской клинической больницы №1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 5
Телефон: (495) 954-7956