

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.12–005.4–008.46616.9

ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА И ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

С.Н. Маммаев¹, С.С. Заглиева¹, С.Г. Заглиев²

¹Дагестанская государственная медицинская академия

²Медицинский центр «Гепар», Махачкала

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлено различными патофизиологическими механизмами. В течение длительного времени формировались различные концепции патогенеза ХСН. Одной из первых была предложена гемодинамическая модель, затем нейрогуморальная, которая сохраняет лидирующие позиции в настоящее время [4, 11]. В последние годы в дополнение к нейрогуморальной концепции прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации [12, 19]. Медиаторами иммунной системы, способствующими прогрессированию ХСН, являются в том числе цитокины [2, 5, 13].

Представляют интерес возможные механизмы активации цитокинов. Существуют гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов, согласно которым основными источниками цитокинов при ХСН являются миокард [16], периферические ткани и скелетная мускулатура [14, 19]. Хламидийная и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекции признаются дополнительными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 7, 8]. Выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, ассоциировалась с наличием активной ЦМВ инфекции у больных с ИБС, что косвенно подтверждает предположение о непосредственном повреждающем влиянии ЦМВ на миокард желудочков, ухудшая насосную функцию [9]. В связи с этим можно допустить возможность влияния бактериальной или вирусной инфекции на миокардиальную продукцию цитокинов. Третьей возможной причи-

ной стимулирования продукции цитокинов при ХСН считают высвобождение бактериальных эндотоксинов условно-патогенной микрофлорой кишечника в периферический кровоток вследствие увеличения проницаемости кишечной стенки в условиях венозного застоя [10, 17, 18].

Цель исследования состояла в оценке влияния ЦМВ, хламидия пневмония (ХП), вируса простого герпеса (ВПГ) на показатели про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии.

Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 90 больных ХСН, обусловленной ИБС. Средний возраст больных составлял $59,1 \pm 9,2$ года. Женщин было 36, мужчин 54. В качестве контроля обследовано 25 практически здоровых людей в возрасте $52 \pm 10,2$ года. Диагноз верифицировали на основании клинических данных, результатов дополнительных исследований, включающих лабораторные (холестерин, b-липопротеиды, глюкоза, мочевиная кислота, С-реактивный белок) и функциональные (электрокардиография в покое, холтеровское мониторирование, ЭКГ, эхокардиография) методы. Для оценки тяжести ХСН использовали функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA). Для объективизации функционального класса (ФК) ХСН применяли тест 6-минутной ходьбы и шкалу оценки клинического состояния больного (ШОКС), предложенную В.Ю. Мареевым [2, 15].

Для оценки систолической функции миокарда левого желудочка использовали такие эхокардиографи-

Таблица 1

Уровень цитокинов в крови больных в зависимости от ФК ХСН

Группы обследованных	Цитокины (пг/мл)		
	ФНО- α #	ИНФ- γ #	ИЛ-4 ##
Контрольная	102,1 $\pm$ 25,6	167 $\pm$ 38,1	93,5 (77,2;109,8)
ХСН (общая)	256,05 $\pm$ 16,2*	289,05 $\pm$ 19,1*	123,8 (110,4;135,8)
I	186,5 $\pm$ 18,5	262,5 $\pm$ 13,1	119,4 (107; 133,9)
II	325,6 $\pm$ 27,3**	315,6 $\pm$ 16,5**	128,3(108,7;136,2)

*- $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** - $p < 0,05$ с I группой; # - $M \pm SD$; ## - Me (квартили).

Содержание IgG и IgM к ЦМВ, ВПГ и ХП у больных ХСН в зависимости от ФК

Показатель	Группы обследованных			
	Контрольная	ХСН (общая)	I	II
ЦМВ: IgG #	0,450±0,03	1,690±0,07*	1,256±0,04	2,173±0,02**
IgM #	0,268±0,02	1,070±0,06*	0,842±0,03	1,305±0,015**
ВПГ: IgG #	0,521±0,08	1,260±0,06*	1,256±0,04	1,267±0,01
IgM #	0,085±0,01	0,648±0,04*	0,430±0,02	0,870±0,14**
ХП: IgG #	0,279±0,010,	0,279±0,03	0,290±0,03	0,267±0,02
IgM ##	217 (0,167:0,3)	0,247 (0,108:0,385)	0,242 (0,079:0,328)	0,248 (0,086:0,324)

* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, ** - $p < 0,05$ в сравнении с I группой; # - $M \pm SD$; ## - Me (квартили).

ческие показатели, как фракция выброса (ФВ) левого желудочка, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (КСО и КДО). Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли: отклонение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), время замедленного раннего диастолического наполнения (D/t), время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР). Нарушение систолической функции проявлялось увеличением КДО и КСО, снижением ФВ, а диастолической – увеличением отношения Е/А > 2, уменьшением ВИР и D/t.

Учитывая, что результаты основных клинических (ШОКС, тест 6-минутной ходьбы) и эхокардиографических показателей ФВ, характеризующих тяжесть ХСН, достоверно не различались у больных I, II ФК и III, IV ФК они были распределены на 2 группы. В I группу вошли больные, имеющие I и II ФК ХСН, а во II – с III и IV ФК ХСН.

Исследование ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-4, иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM) ХП, ВПГ, ЦМВ в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «ВекторБест» (Новосибирск).

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica». Параметры, которые соответствуют распределению Гаусса, представлены через среднюю ± стандартное отклонение. Непараметрические данные – через медиану (квартили). В случае несоответствия нормальному распределению значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для параметрических данных – критерий Стьюдента. Связь между параметрами определяли с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Повышенный уровень ФНО-α в сыворотке крови определялся у 90 (100%) больных ХСН, ИНФ-γ, у 72 (80%), ИЛ-4 у 38 (42,2%) пациентов.

Как видно из таблицы 1, у больных ХСН вне зависимости от ФК наблюдалось достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИНФ-γ) ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению противовоспалительного ИЛ-4 ($p > 0,05$). Выявлено закономерное возрастание концентрации цитокинов в зависимости от выраженности сердечной недостаточности с наличием достоверности различий показателей между сравниваемыми группами. Так, уровень ФНО-α, ИНФ-γ у больных II группы был выше, чем в I, тогда как содержание ИЛ-4 в сравниваемых группах больных достоверно не различалось.

Сравнительный анализ, проведенный с учетом результатов исследования основных показателей систолической функции левого желудочка (ФВ, КДО, КСО),

показал, что уровень цитокинов повышался с увеличением объемных параметров и снижением ФВ левого желудочка. У пациентов со сниженной ФВ показатели ФНО-α, ИНФ-γ были выше ($p < 0,05$) по сравнению с соответствующими значениями у больных с сохранной ФВ ($p > 0,05$), содержание ИЛ-4 при этом не различалось. При изучении взаимосвязи уровня цитокинов с величиной фракции выброса левого желудочка установлена достоверная обратная связь между содержанием ФНО-α, ИНФ-γ, с одной стороны, и величиной фракции выброса, с другой ($r = -0,57$, $p < 0,05$; $r = -0,50$, $p < 0,05$ соответственно).

Концентрация ФНО-α, ИНФ-γ достоверно повышалась с увеличением объемных параметров – КДО и КСО левого желудочка ($p < 0,05$). Достоверные прямые корреляционные связи были выявлены между ФНО α и КДО ($r = 0,58$, $p < 0,05$), ФНО α и КСО ($r = 0,61$, $p < 0,05$), между ИНФ-γ и КДО ($r = 0,53$, $p < 0,05$), ИНФ-γ и КСО ($r = 0,49$, $p < 0,05$). Связь между КДО и КСО левого желудочка и ИЛ-4 оказалась слабой и недостоверной ($r = 0,20$, $p > 0,05$).

Анализ взаимосвязи уровня цитокинов в крови с параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию, достоверных значений коэффициента корреляции не выявил ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные данные выявили повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных ХСН, коррелирующее с ФК заболевания и основными эхокардиографическими показателями, отражающими нарушение систолической функции, что служит косвенным доказательством роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН [3, 5, 6].

У всех больных и в группе контроля были изучены наличие и активность ЦМВ, ВПГ и ХП.

Уровни IgG к ЦМВ были выявлены у 90 (100%) больных ХСН, а IgM к ЦМВ – у 68 (75,5%). IgG к ВПГ обнаружены у 88 (97,7%), IgM к ВПГ – у 28 (31,1%) больных, IgG к ХП установлен у 17 (18,8%) больных, Ig M к ХП – у 12 (13,3%).

В контрольной группе IgG к ЦМВ обнаружены у 10 (40%) больных с ХСН, IgM к ЦМВ – у 2 (8%), IgG к ВПГ – у 6 (24%), а IgM – у 1 (4%), IgG к ХП – у 1 (4%) и IgM к ХП – у 3 (12%) пациентов.

В таблице 2 представлены средние значения уровней IgG и IgM к ЦМВ, ВПГ, ХП у больных ХСН общей группы и в зависимости от ФК. Во всех случаях определялся высокий уровень IgG и IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ ($p < 0,05$). Показатели IgG и IgM к ХП у больных достоверно не отличались от контроля ($p > 0,05$). Сравнение уровня IgG и IgM ЦМВ, ВПГ в зависимости от ФК показало наличие достоверной зависимости между активностью ЦМВ, ВПГ и тяжестью ХСН ($p < 0,05$). Уровень IgG, IgM к ЦМВ и IgM к ВПГ у больных II группы достоверно превышал соответствующие значения больных

I группы ($p < 0,05$). Показатели IgG к ВПГ, IgG и IgM к ХП достоверно не различались в зависимости от ФК ХСН ($p > 0,05$).

При сравнении показателей инфекции у больных со сниженной и сохраненной ФВ установлено наиболее выраженное повышение IgM к ЦМВ у пациентов с ФВ менее 50% ($p < 0,05$). Была выявлена достоверная обратная корреляционная связь между IgM к ЦМВ и ФВ ($r = -0,47$, $p < 0,05$). Степень инфицированности и активности ЦМВ инфекции ассоциировались у больных ХСН с увеличением диаметра левого желудочка – выявлено достоверное повышение уровней IgG и IgM к ЦМВ по мере увеличения показателей КДО и КСО левого желудочка ($p < 0,05$). Установлено наличие достоверных ($p < 0,05$) прямых связей между объемными параметрами левого желудочка (КСО и КДО), с одной стороны, и IgG ЦМВ ($r = 0,38$, $r = 0,33$), IgM ЦМВ ($r = 0,40$, $r = 0,37$), с другой. При проведении анализа показателей инфекции в зависимости от наличия и степени нарушения диастолической функции достоверных связей не установлено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ выявил рост содержания ФНО- α , ИНФ- γ по мере повышения показателей уровня IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ. Установлены прямые связи между ФНО- α и IgM к ЦМВ ($r = 0,56$, $p < 0,05$), ИНФ- γ и IgM к ЦМВ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), ИНФ- γ и IgM к ВПГ ($r = 0,18$, $p > 0,05$).

Высокая инфицированность ЦМВ обследованных нами пациентов была характерна для больных ИБС, что соответствовало литературным данным по этой проблеме [1, 12]. Наличие активной ЦМВ инфекции у больных с клиническими признаками ХСН, а также достоверных корреляционных связей IgM к ЦМВ с величиной ФВ и показателями КДО, КСО левого желудочка косвенно подтверждает предположение о непосредственном повреждении миокарда, обусловленном воспалением, вследствие ЦМВ инфекции [15]. Достоверная связь между ЦМВ инфекцией и уровнем провоспалительных цитокинов, также свидетельствует в пользу того, что источником провоспалительных цитокинов в данном случае является миокард, вероятно, вследствие негативного влияния ЦМВ инфекции.

Выводы

1. Хроническая сердечная недостаточность у больных ИБС сопровождается повышением уровней ФНО- α , ИНФ- γ , а также наличием и активностью ЦМВ инфекции ВПГ в сыворотке крови.

2. Сывороточные показатели ФНО- α , ИНФ- γ , IgM ЦМВ достоверно взаимосвязаны с ФК ХСН и параметрами, характеризующими систолическую дисфункцию левого желудочка.

3. У больных ХСН ишемической этиологии показатели провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИНФ- γ) достоверно связаны с IgM к ЦМВ, ВПГ, что косвенно свидетельствует о возможности продукции цитокинов при влиянии ЦМВ и ВПГ на миокард.

Литература

1. Ватутин, Н.Т. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т. Ватутин, В.А. Чулина // Кардиология. – 2000. – №2. – С. 67-71.
2. Малая, Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. – М.: Эксмо, 2004. – 960 с.
3. Мустафина, Д.М. Клинико-диагностическое значение цитокинов и «белков острой фазы» у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.М. Мустафина. – 2003. – 28 с.
4. Мухарлямов, Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации / Н.М. Мухарлямов. – М.: Медицина, 1978. – 247 с.
5. Насонов, Е.Л. Иммунология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1999. – №3. – С. 66-70.
6. Оранский, С.П. Изменение цитокинового профиля и возможности его коррекции традиционной терапией у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.П. Оранский. – 2002. – 22 с.
7. Ребров, А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2004. – №1. – С. 78-82.
8. Чазов, Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // Сердечная недостаточность. – 2003. – №4(1). – С. 6-8.
9. Шварц, Ю.Г. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией / Ю.Г. Шварц, Н.А. Маршалкина, Э.А. Федотов // Сердечная недостаточность. – 2004. – №5. – С. 22-24.
10. Anker, S.D. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / S.D. Anker, K. Egerer, H-D. Volk, W.J. Kox // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79. – P. 997-1001.
11. Arnal, J-F. Low angiotensin levels are related to the severity and Liver dysfunction of congestive heart failure: implication for renin measurements / J-F. Arnal, P. Cudek, P-F. Plonin // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 90. – P. 17-22.
12. Feldman, A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A.M. Feldman, A. Combes, D. Wagner // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, №3. – P. 537-544.
13. Genth-Zotz, S. Immunactivation in chronic heart failure. Inflammatory mediators / S. Genth-Zotz, S. von Haehling, S. Blankenberg // Z. Kardiol. – 2004. – Vol. 93, № 4. – P. 24-30.
14. Hasper, D. Systemic inflammation in patient with heart failure / D. Hasper, F.X. Kleber, M. Hummel // Eur. Heart. J. – 1998. – Vol. 19, №5. – P. 761-765.
15. Hendrican, M.C. Factor relating to 6 minute walk performance in heart failure patients / M.C. Hendrican, R.C. McKelvie, N. McCarthy // New York: Kluwer Academic Publisher. – 1995. – P. 315-325.
16. Kapadia, S. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and pronein expression in adult feline myocardium / S. Kapadia, H. Oral, J. Lee // Circ. Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 187-195.
17. Niebauer, J. Endoxin and immune activation: a prospective cohort study / J. Niebauer, H-D. Volk, M. Kemp // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1838-1842.
18. Sharma, R. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / R. Sharma, A.P. Bolger, W. Li // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, №2. – P. 188-193.
19. Vandemeydey, M. Proinflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm / M. Vandemeydey, E. Kersschot, W.J. Paulus // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 7. – P. 47-52.

**ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА И ИНФЕКЦИОННЫЕ
ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ****С.Н. МАММАЕВ, С.С. ЗАГЛИЕВА, С.Г. ЗАГЛИЕВ**

Изучено содержание цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и иммуноглобулинов класса G (IgG) и M (IgM) цитомегаловируса (ЦМВ), хламидия пневмония (ХП), вируса простого герпеса (ВПГ) у 90 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Контролем служили 25 практически здоровых лиц. Установлено достоверное повышение уровня ФНО- α ИНФ- γ , IgG, IgM ЦМВ и IgM ВПГ у больных ХСН с нарастанием по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН. Выявлены достоверные корреляционные связи между содержанием ФНО- α , ИНФ- γ , IgM ЦМВ с ЭхоКГ признаками, отражающими систолическую дисфункцию левого желудочка. Полученные результаты свидетельствуют об активации провоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии вследствие влияния ЦМВ и ВПГ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, инфекционные факторы

**CYTOKINE SYSTEM AND INFECTION IN PATIENTS
WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART FAILURE****MAMMAYEV S.N., ZAGLIYEVA S.S., ZAGLIEV S.G.**

Concentration of cytokines – tumor necrosis factor- α (TNO- α), interferon- γ (IF- γ), interleukine-4 (IL-4), immunoglobulin G (IgG) and M (IgM) of cytomegalovirus (CMV), Chlamydia pneumonia (CP), and Herpes simplex virus (HSV) was detected in 90 ischemic heart disease (IHD) patients with chronic heart failure (CHF). 25 controls were examined. Reliable increase of TNO- α , IF- γ , IgG, and IgM, CMV and IgM HSV plasma concentrations and correlations with left ventricular systolic function were revealed in patients with CHF according to its functional class. The authors concluded that CMV and HSV infection influences proinflammatory cytokines activation in patients with chronic ischemic heart failure.

Key words: chronic heart failure, cytokines, infection