

Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов, А.В. Ефремов,
И.Д. Сафронов, Е.Н. Самсонова, А.Т. Тепляков*, Ю.Ю. Торим*

Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, 630091, Новосибирск,
Красный проспект, 52,
rector@ngmu.ru
* ФГБУ «НИИ кардиологии»
СО РАМН, 634012, Томск,
ул. Киевская, 111 А

УДК 616
БАК 14.01.05

Поступила в редакцию
23 декабря 2011 г.

© Е.Н. Березикова,
М.Г. Пустоветова,
С.Н. Шилов,
А.В. Ефремов,
И.Д. Сафронов,
Е.Н. Самсонова,
А.Т. Тепляков,
Ю.Ю. Торим, 2012

Оценена взаимосвязь цитокинов интерлейкина-1 β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Установлено, что снижение уровня ИЛ-1Ра происходило по мере увеличения тяжести сердечной недостаточности и сопровождалось ростом уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β . Установлены взаимосвязи уровней цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ра в сыворотке крови с тяжестью и характером течения ХСН. Значимость и выраженность этих взаимосвязей была максимальной у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. Определение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-1Ра в сыворотке крови может быть рекомендовано для раннего прогнозирования тяжести и характера течения ХСН. Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; интерлейкин-1 β ; рецепторный антагонист интерлейкина-1.

В последние два десятилетия высокий, непрерывно возрастающий уровень распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) в экономически развитых странах и России позволяет говорить о надвигающейся «эпидемии ХСН» [7]. Развитие недостаточности кровообращения является одним из наиболее частых исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Если вспомнить о том, что 5-летняя смертность, ассоциируемая с застойной сердечной недостаточностью, сравнима с таковой при некоторых наиболее злокачественных формах рака, то легко объясняется возрастание потребности в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на разработку вопросов патогенеза, лечения и профилактики ишемической дисфункции сердца, лежащей в основе сердечной недостаточности.

В последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление о системном воспалении как предикторе неблагоприятного течения и высокого кардиоваскулярного риска [1–3, 6, 15]. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов

(фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др.), определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [4–6, 9–12].

Предполагается, что негативное действие цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения физической толерантности, уменьшения силы и выносливости скелетной мускулатуры [1–4, 14, 15].

Наиболее важны для формирования синдрома ХСН «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [1]. Ключевые механизмы реализации гемодинамического и клинического влияния цитокинов при ХСН можно сгруппировать следующим образом: 1) отрицательное инотропное действие; 2) патологическое ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоци-

тов); 3) нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол; 4) усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [1, 6, 11, 12].

Все большее число авторитетных кардиологов склонны считать, что застойная ХСН, нарастающая гипоксия миокарда и тканевая гипоксия на периферии вполне могут приводить к повышению концентрации ФНО- α и других провоспалительных цитокинов. Такой сценарий событий убедительно иллюстрирует выраженную пропорциональную зависимость уровня ФНО- α от тяжести ХСН [8, 11]. Существуют экспериментальные доказательства важной роли цитокинов в развитии и прогрессировании ХСН при длительной инфузии ФНО- α , проявляющейся не только снижением сократимости миокарда, но и необратимой дилатацией полостей сердца [10]. При этом в сердечной мышце, как правило, обнаруживаются лишь минимальные воспалительные изменения, что, возможно, указывает на медиаторную, независимую от воспаления роль цитокинов в патогенезе ХСН [1, 11]. Эти данные имеют особое значение для расшифровки патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХСН при ишемической и дилатационной кардиомиопатии, при которых часто выявляют минимальные воспалительные изменения миокарда [4]. В ряде работ подтверждалась тесная корреляция уровня провоспалительных цитокинов с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона больных ХСН [5, 6, 10, 12].

Интерлейкин 1 (ИЛ-1) является одним из основных регуляторных факторов, обладает не менее 50 различными биологическими функциями с мишенями в клетках практически всех органов и тканей. ИЛ-1 β , входящий в состав семейства ИЛ-1, представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий как локальное тканевое действие, так и влияние на системном уровне. ИЛ-1 α известен как единственный природный цитокин – антагонист ИЛ-1, который структурно родственен ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , что позволяет ему конкурировать с ними за связывание с рецептором ИЛ-1, не вызывая сигнальной трансдукции. ИЛ-1 α действует как ингибитор ИЛ-1, являясь, таким образом, фактором физиологического механизма, контролирующего влияние потенциально вредных эффектов ИЛ-1 [12, 13]. В связи с этим целью нашей работы было оценить взаимосвязь цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1 α с тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 94 (57 мужчин и 37 женщин) больных ИБС со стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), по классификации Канадской ассоциации кардиологов, в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $57,3 \pm 6,7$) с ХСН II–IV ФК, по NYHA. В группу контроля вошли 32 здоровых волонтера без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хроничес-

ких заболеваний (17 мужчин и 15 женщин). Средний возраст в контрольной группе составил $54,2 \pm 4,3$ лет.

Верификация диагноза основывалась на тщательном анализе клинических данных, а также данных инструментальных исследований, включавших электрокардиографию (ЭКГ) в покое в 12 общепринятых отведениях, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), общеклинические и биохимические исследования крови и мочи.

Все пациенты, включенные в исследование, по функциональному классу ХСН были разделены на 3 группы. Разделение пациентов на ФК проводилось по классификации NYHA, с использованием теста с 6-минутной ходьбой. В 1-ю группу вошли 35 пациентов с ФК 2, во 2-ю группу – 31 пациент с ФК 3, в 3-ю группу – 28 пациентов с ФК 4. Больные ХСН получали базисную терапию. В начале исследования и через 12 мес. наблюдения в сыворотке крови определяли уровень цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1 α методом иммуноферментного анализа. На каждого больного заполнялась клиническая карта. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес. с анализом частоты комбинированной конечной точки, включающей: летальность, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН.

С целью выявления возможности ассоциации цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-1 α с характером течения ХСН больные были разделены по итогам годовичного наблюдения на две группы: группа А (49 чел.) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (45 чел.) – пациенты с неблагоприятным течением патологии. При этом в течение проспективного наблюдения оценивалось: состояние гемодинамических показателей, частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу СН, динамика фракции выброса (ФВ) левого желудочка.

Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное у больных, вошедших в группу А, если в течение исследуемого периода (12 мес.) на фоне адекватно проводимой терапии состояние пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН, отсутствие госпитализаций по поводу СН или не более 1 раза в год, отсутствие снижения ФВ ЛЖ, сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение; более высокое качество жизни по результатам Миннесотского опросника через 12 мес. наблюдения.

Критерии неблагоприятного течения ХСН: увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения, госпитализация по поводу СН более одного раза на протяжении 12 мес. наблюдения, прогрессивное снижение ФВ ЛЖ в течение исследуемого периода, снижение качества жизни по результатам Миннесотского опросника через 12 мес. наблюдения,

Таблица 1

Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-1Ра у больных ХСН (начало исследования)

Показатель	ФК 2 n = 35	ФК 3 n = 31	ФК 4 n = 28	Контроль n = 32
ИЛ-1 β , пг/мл	15,2 $\pm$ 3,6*#	18,6 $\pm$ 4,9*	25,5 $\pm$ 4,2*	7,3 $\pm$ 3,1
ИЛ-1Ра, пг/мл	487,6 $\pm$ 69,0#	311,8 $\pm$ 52,2*	231,6 $\pm$ 62,6*	629,6 $\pm$ 82,5

$p < 0,05$ показатель достоверности по отношению к: * группе контроля; # ФК 4

Таблица 2

Изменение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-1Ра в динамике (через 12 мес. наблюдения) в зависимости от характера течения ХСН

Показатель	Точка	Течение ХСН благоприятное (группа А), n = 49	неблагоприятное (группа Б), n = 45
ИЛ-1 β , пг/мл	1	17,1 $\pm$ 2,8	23,6 $\pm$ 2,5#
	2	11,2 $\pm$ 2,4*	28,7 $\pm$ 4,2#
ИЛ-1Ра, пг/мл	1	418,7 $\pm$ 56,7	323,2 $\pm$ 41,8
	2	557,3 $\pm$ 45,8*	253,0 $\pm$ 61,3#

$p < 0,05$ показатель достоверности по: * сравнению с исходным уровнем цитокина внутри группы; # отношению к группе А

летальность либо другие неблагоприятные клинические события (повторные ИМ, мозговой инсульт, ТЭЛА и др.).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5. Сравнение средних величин осуществляли с применением критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования уровня цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1Ра в группе контроля и в группе больных показали, что у больных ХСН уровень ИЛ-1 β в крови был достоверно выше, чем в группе контроля, и возрастал по мере увеличения ФК заболевания (табл. 1). Так у пациентов с ФК 2 уровень ИЛ-1 β был в 2,1 раза выше группы контроля ($p < 0,05$), при этом в 1,7 раза меньше, чем у пациентов с ФК 4 ($p < 0,05$). У пациентов с ФК 3 данный показатель составил 18,6 $\pm$ 4,9 пг/мл, что 2,5 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень ИЛ-1 β в начале наблюдения был отмечен в крови пациентов с ФК 4 – 25,5 $\pm$ 4,2 пг/мл, что в 3,5 раза выше этого показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-1Ра у больных с ФК 2 ХСН существенно не отличался от группы контроля. Тогда как у пациентов с ФК 3 и 4 он был значительно меньше по сравнению с контролем (в 2,0 и 2,7 раза; $p < 0,05$) и по сравнению с ФК 2 ХСН (в 1,6 и 2,1 раза; $p < 0,05$). При анализе ассоциации цитокинов с характером течения ХСН оказалось, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале наблюдения уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови был значительно выше (23,6 $\pm$ 2,5 и 17,1 $\pm$ 2,8 пг/мл, $p < 0,05$), а уровень ИЛ-1Ра ниже (323,2 $\pm$ 41,8 и 418,7 $\pm$ 56,7 пг/мл), чем у пациентов с благо-

приятным течением ХСН (группа А) (табл. 2). В динамике через 12 мес. наблюдения у больных ХСН группы А отмечалось достоверное снижение ИЛ-1 β (в 1,5 раза по отношению к исходному уровню, $p < 0,05$). Одновременно с этим к концу наблюдения повышался уровень ИЛ-1Ра (в 1,3 раза по отношению к исходному уровню, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате исследования установлено, что уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови пациентов с ХСН возрастал по мере прогрессирования заболевания. Так, чем исходно был выше функциональный класс пациентов, тем выше был уровень ИЛ-1 β . В группе с неблагоприятным течением исходный уровень ИЛ-1 β был выше, чем в группе с благоприятным течением. У пациентов с благоприятным течением заболевания уровень ИЛ-1 β к концу наблюдения достоверно снижался, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением, напротив, имел тенденцию к повышению (нд).

Противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении воспалительного ответа, в частности, ИЛ-1Ра конкурирует с ИЛ-1 β за связывание с рецептором, регулируя тяжесть повреждения тканей. Установлено, что снижение уровня ИЛ-1Ра происходило по мере увеличения тяжести сердечной недостаточности и сопровождалось ростом уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β . Значимость и выраженность этих взаимосвязей была максимальной у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания.

Возможно, повышение системной продукции цитокинов при сердечной недостаточности может быть обусловлено системной тканевой гипоксией, которая обуславливает возникновение системного воспаления.

Кроме того, активация иммунной системы при сердечной недостаточности может быть обусловлена хронической активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, играющих ключевую роль в патогенезе ХСН. Начальное повышение системной секреции цитокинов может быть связано непосредственно с патогенезом заболеваний, обуславливающих ХСН (атеросклероз, ИБС), способствуя инициации сердечной недостаточности. На последующих этапах течения ХСН включаются один или несколько перечисленных механизмов. В целом, определение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra в сыворотке крови может быть рекомендовано для повышения надежности раннего прогнозирования тяжести и характера течения ХСН у больных ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 4. С. 135–138.
2. Визир В.А., Березин А.Е. // Терапевтический архив. 2000. Т. 4. С. 77–80.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. и др. // Кардиология. 1999. Т. 3. С. 66–73.
4. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. // Сердечная недостаточность. 2000. Т. 4. С. 139–143.
5. Ребров А.П., Толстов С.Н. // Кардиология. 2007. № 5. С. 14–18.
6. Тепляков А.Т., Болотская Л.Я., Дибиров М.М. и др. // Терапевтический архив. 2008. Т. 11. С. 52–57.
7. Фомин И.В. // Хроническая сердечная недостаточность / Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. М., 2010. С. 7–77.
8. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al. // Circulation. 1999. V. 100. P. 1983–1991.
9. Anker S.D., von Haehling S. // Heart. 2004. V. 90. P. 464–470.
10. Bozkurt B. // Ann. Rheum Dis. 2000. V. 59. P. 90–93.
11. Devaux B., Scholz D., Hirche A. et al. // Eur. Heart J. 1997. V. 18. P. 471–479.
12. Dinarello C.A. // Cytokine Growth Factor Reviews. 1997. V. 8 (4). P. 253–265.
13. Dinarello C.A. // Blood. 1991. V. 77. P. 1627–1652.
14. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. // Eur. Heart J. 1998. V. 19. P. 761–765.
15. Torre-Amione G. // Am. J. Cardiol. 2005. V. 95 (11 A). P. 3c–8c.

Екатерина Николаевна Березикова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Новосибирского государственного медицинского университета.

Мария Геннадьевна Пустоветова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая ЦНИЛ Новосибирского государственного медицинского университета.

Сергей Николаевич Шилов – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Анатолий Васильевич Ефремов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Игорь Дмитриевич Сафронов – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Елена Николаевна Самсонова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Александр Трофимович Тепляков – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (Томск).

Юлия Юрьевна Торим – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (Томск).