

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

В.Г. НЕСТЕРОВ
Е.В. НЕСТЕРОВА
О.А. ОСИПОВА

*Белгородский
государственный
университет*

e-mail: nesterov@bsu.edu.ru

В настоящее время лечение ХСН основано на нейрогуморальной теории патогенеза. Целью работы стало изучение динамики уровня провоспалительных цитокинов при прогрессировании ХСН у больных перенесших ОИМ. В исследование было включено 126 больных ХСН на фоне ПИКС, и 34 практически здоровых человека, которые составили контрольную группу. Было обнаружено, что наличие ПИКС сопровождается резким повышением уровня ИЛ6 и ИЛ1b. Однако, в начальных стадиях развития ХСН значительной реакции иммунной системы не наблюдается. Вовлечение иммунной системы в развитие ХСН происходит только на поздних стадиях развития.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, интерлейкины.

Хроническая сердечная недостаточность довольно часто осложняет течение ИБС. По данным Фремингемского исследования, хроническая сердечная недостаточность развивается у 42% мужчин и 25% женщин страдающих ишемической болезнью сердца. Cowie M.R et al. отметили, что ИБС в 61% (у 68% мужчин и 38% женщин) случаев выступает как этиологический фактор ХСН [1,2].

В настоящее время лечение ХСН основано на нейрогуморальной теории патогенеза. Однако, появляется все больше доказательств её неполноценности. Основным из которых являются результаты лечения ХСН путем блокады влияния избытка нейрогормонов с помощью ИАПФ. Эффективность такого лечения должна быть близка к 100%, но в действительности она составляет в среднем 23% [3]. Также результаты исследования SOLVD показали, что применение ИАПФ снижает риск смерти только в первые 18 месяцев и теряет свою эффективность в последующем [4].

Это объясняется невозможностью полной блокады влияния всех нейрогуморальных систем участвующих в патогенезе ХСН и тем, что современные нейрогормональные модуляторы теряют свой эффект при длительном применении (так называемый феномен ускользания синтеза альдостерона при применении ИАПФ и развитие "привыкания" при применении бета-блокаторов). Другим объяснением может стать участие других систем в патогенезе ХСН, в частности иммунной.

Одним из наиболее изученных в патогенезе сердечной недостаточности классов веществ являются провоспалительные цитокины. Основными из которых являются ФНО α , ИЛ1, ИЛ6 [5,6,7]. Активация их синтеза происходит не только при инфекционных воздействиях, но реагирует также на ишемию, гемодинамическую перегрузку. Также предполагается их значительная роль в развитии гиперкоагуляции крови, нарушении регуляции тонуса сосудов, развитии острого коронарного синдрома, дисфункции эндотелия [8,9].

Однако, роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании ХСН у больных перенесших ОИМ остается изученной недостаточно.

Целью данной работы стало изучение значения провоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и развившейся ХСН.

Материалы и методы.

В исследование было включено 126 больных ХСН на фоне ПИКС, и 34 практически здоровых человека, которые составили контрольную группу. Средний возраст больных составил $57,72 \pm 9,97$ года. Больные были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили 24 больных ПИКС без признака ХСН, 2-ю группу 29 больных с I ФК ХСН, 3-ю 45 больных с ХСН II ФК, 4-ю - 52 пациента III и IV ФК.



У больных обеих групп наблюдали различные нарушения ритма и проводимости ритма. Пациентов с активным воспалительным процессом, онкологическими заболеваниями, нарушениями иммунного статуса в исследование не включали.

Все больные получали адекватную терапию, включавшую гепарин натрия (или низкомолекулярные гепарины), ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, нитропрепараты, диуретики.

Исследование сывороточных концентраций цитокинов проводили с использованием наборов для определения содержания ИЛ-1?, ИЛ-6, произведенных фирмой «Протеиновый контур» (Россия), руководствуясь инструкцией производителя. Уровни ИЛ-1?, ИЛ-6 измеряли твердофазовый иммуоферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программе Statistica 6.0. Для проверки статистической значимости различий были использованы критерии Манн-Уитни и Крускала-Уолиса. Для оценки корреляционных связей использовался непараметрический коэффициент Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Сывороточные уровни ИЛ-1b и ИЛ-6 у больных всех групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметр	Группы больных				
	контроль	ПИКС без ХСН	ХСН, ФК I	ХСН, ФК II	ХСН, ФК III-IV
ИЛ6 (нг/мл)	5,48±2,41	64,32±9,42	72,41±12,31	73,12±13,12	96,35±14,09
ИЛ1b (пг/мл)	14,54±3,76	85,34±9,12	87,15±10,45	94,66±11,03	128,43±13,12

Сывороточный уровень ИЛ-1b был статистически значимо выше у больных с ХСН и больных без ХСН, чем в группе контроля ($p < 0,05$). У больных с I ФК ХСН уровень ИЛ 1b статистически значимо не отличался от такового у больных без ХСН ($p > 0,05$). Концентрация ИЛ1b статистически значимо повышалась у больных со 2 и 3-4 ФК ХСН на 8% и 13% соответственно. Определена прямая зависимость между уровнем ИЛ 1b и тяжестью ХСН ($r = 0,53$ $p < 0,05$).

Уровень ИЛ6 в группе больных без ХСН был статистически значимо выше чем в группе контроля ($p < 0,01$). Больные с I ФК ХСН имели уровень ИЛ6 на, чем больные без ХСН. У больных со II ФК ХСН уровень ИЛ6 имел тенденцию к повышению, однако различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). У больных уровень ИЛ6 III-IV ФК ХСН повышался на %.

Аналогичная динамика уровней ИЛ6 и ИЛ1b отмечена в работе Волкова и соавт. [10].

Наличие прямой корреляции между уровнем ИЛ1b и степенью тяжести ХСН, говорит о возможности использования этого показателя в прогностических целях у больных ПИКС.

В начальных стадиях развития ХСН изменение уровня провоспалительных цитокинов было или статистически незначимым или относительно малым. В наибольшей степени повышение провоспалительных цитокинов происходило у группы больных с ПИКС без ХСН в сравнении с группой контроля и у больных с ПИКС и ХСН 3-4 ФК в сравнении с группой больных с ПИКС и начальными стадиями болезни. Это свидетельствует в пользу мнения, что причиной повышения провоспалительных цитокинов являются ишемические и дистрофические процессы в миокарде, системная гипоксия и нарушение микроциркуляции у больных с тяжелой степенью ХСН [7]. Таким образом наличие ПИКС сопровождается резким повышением уровня ИЛ6 и ИЛ1b. В начальных стадиях развития ХСН значительной реакции иммунной системы не наблюдается. Иммунная система вовлекается в развитие ХСН только на поздних стадиях.



Литература

1. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.C. et al. Incidence and etiology of heart failure // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 6, № 20. – P. 421-442.
2. Comini L., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Induction of functional nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure link with tumor necrosis factor- α // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 6, № 20. – P. 1503-1513.
3. Carg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
5. Е.Л.Насонов, М.Ю.Самсонов, Ю.Н.Беленков, Д.Фукс. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999; 3: 66-73.
6. Rauchhaus M., Dohner W., Koloczek V. et al. Systemically measured cytokines are independently predictive for increased mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl. A): 1183.
7. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-5.
8. Katz S.D., Rao R., Berman J. et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 2626-2632.
9. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of pro-inflammatory cytokines // *Chest.* – 1994. – Vol. 105. – P. 897-904.
10. Волков В.И., Серик С.А. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на воспалительную активность при ИБС // Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни: Материалы науч. тр. респ. науч.-практ. конф. (апрель 2002 г.). – Харьков, 2002. – С. 32.

INTERLEUKIN CIRCULATING LEVELS AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND POSTINFARCT CARDIOSCLEROSIS

V.G. NESTEROV
E.V. NESTEROVA
O.A. OSIPOVA

Belgorod State University

e-mail: nesterov@bsu.edu.ru

All modern schemes of congestive heart failure (CHF) treatment are based on the neuro-humoral theory of CHF pathogenesis. We studied interleukin circulating levels at patients with postinfarction cardiosclerosis (PC) and CHF. It was 126 PC patients with CHF of different stages and 34 apparently health people, which served as normal controls. It was estimated that PC is followed by sharp rise in IL6 & IL1b levels. However there isn't any significant immune system reaction during initial stages of CHF developing. So, immune system implicated in CHF pathogenesis only on advanced stages.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, congestive heart failure, cytokines, interleukins.