

УДК: 616.12

Роль запалення в первинних і вторинних механізмах патогенезу хронічної серцевої недостатності

О.С. Шевченко

Харківський державний медичний університет, Харків

Ключові слова: серцева недостатність, індекси крові, цитокіни, пероксидація білків, молекули середньої маси

Незважаючи на успіхи, досягнуті в медикаментозному лікуванні хворих на ХСН, прогноз життя залишається несприятливим [1, 2]. Це визначає актуальність досліджень, присвячених вивченню патогенезу цього захворювання. Домінуюча в наш час нейрогормональна теорія до кінця не оправдала покладених на неї надій. В основі цієї теорії лежать порушення в функціонуванні симпатoadреналової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Незважаючи на позитивні ефекти від використання в клініці -адреноблокаторів і інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, ХСН продовжує прогресувати, що пов'язано з неможливістю повної блокади "заінтересованих" нейрогуморальних систем. Реальна практика показує, що інгібітори АПФ замість очікуваних 100%

дозволяє добитися зниження ризику смерті в середньому всього лише на 23% [3].

На сьогодні стало очевидним, що наряду з класичними нейрогормонами, гіперекспресія другого класу біологічно активних речовин, названих цитокінами, може вносити суттєвий вклад в розвиток і прогресування серцевої недостатності. Дійсно, наряду з циркуляторними порушеннями, у хворих на застійну серцеву недостатність спостерігаються клінічні симптоми, характерні для хронічного запалення і злоякісних новоутворень. До них в першу чергу відноситься синдром кардіальної кахексії, який проявляється прогресуючим зниженням маси тіла, анорексією і рядом біохімічних порушень, характерних для недостатності харчування (анемія, гіпоальбумінемія, лейкопенія, гіпохолестеринемія) і запалення

(підвищення СОЕ, фібриногену і гострофазних білків). [4, 5, 6].

На сьогодні імунна теорія патогенезу СН залучає все більше прибічників. Відповідно цієї концепції неспецифічна активація макрофагів і моноцитів в плазмі і міжтканинної рідині, яка відбувається при тяжких розладах мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, визначаючих еволюцію дисфункції лівого шлуночка [7]. Проте до кінця не встановлена роль системної запальної реакції в виникненні порушень гемодинаміки, ендотеліальної і міокардіальної дисфункції.

Отже, факт патогенетичного взаємозв'язку серцевої недостатності і підвищеної експресії цитокінів вже ні у кого не викликає сумніву. Основна дискусія ведеться навколо питання о причино-наслідкованом характері цього зв'яз-

$$IAG = \frac{\% \text{лімфоцитів} * 10}{\% \text{сегментоядерних} + \% \text{несегментоядерних} + \% \text{еозинофілів} + \% \text{базофілів}}$$

ку.

Посилення застою і гіпоксія периферичних тканин і міокарду можуть стати першопричиною активації імунної системи зі зростанням рівней ФНП і інших цитокінів. Така послідовність подій підтверджується прямопропорційною залежністю рівня ФНП від тяжкості ХСН, чим вище ФК ХСН, тим вище рівень цитокінів [8]. Однак більшість дослідників віддають цитокінам роль першопричинного фактору в розвитку і

рих. Артеріальна гіпертензія в анамнезі була у 87 % хворих, інфаркт міокарду перенесений більш ніж пів року тому у 41 % хворих (серед них Q – інфаркт – 33 %, не Q – інфаркт – 8 %), постійна форма миготливої аритмії – у 22 % хворих. У контрольну групу увійшли 20 практично здорові особи віком від 38 до 68 років, у середньому (54,3 ± 4,4) років.

Діагностику і визначення тяжкості ХСН проводили на підставі типових скарг, даних

при рості грубодисперсних білків в крові, тобто антитіл [13]

Тому було доречним визначити індекс лімфоцити – ШОЕ за формулою 2, де позначено:

І потім загальний індекс: ЗІ = IAG + ІЛШ.

Маркер ендотоксикозу - молекули середньої маси (МСМ) визначали скринінговим методом [14].

Серед імунозапальних показників визначали ФНП-а, ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-4 імуноферментним ме-

Формула 2

$$IЛШ = \frac{\% \text{лімфоцитів}}{100} * ШОЕ$$

прогресуванні ХСН [9, 10, 11].

Тому, питання про роль клітинних і гуморальних факторів імунної системи в патогенезі ХСН, їх вклад в первинні і вторинні механізми патогенезу, не набуло розвитку і мало вивчене.

Виходячи з викладеного, метою дослідження було визначення вкладу запальних процесів в тяжкість ХСН, та виділення імунологічних реакцій, які грають роль в механізмах розвитку і прогресування ХСН.

Матеріал і методи дослідження

Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 94 пацієнтів з ХСН II-IV функціонального класу (ФК) (за класифікацією Нью-йоркської асоціації серця - NYHA), середній вік яких - (66,4 ± 3,5) років, чоловіки склали 69 % від числа обстежених. Із них ХСН II ФК була у 44, III ФК - у 32, IV ФК – у 28 хво-

анамнезу, об'єктивного огляду, оцінки результатів клінічного й інструментального обстеження хворих.

Крім загальноприйнятих методів оцінки імунного статусу з метою діагностики імунологічної дисфункції, нами використані різні співвідношення клітин крові, які приймають участь імунній відповіді. [12]. Індекс співвідношення агранулоцитів к гранулоцитам вчислили за формулою 1.

Збільшення IAG у хворих ХСН дозволяє провести диференційну діагностику аутоінтоксикації від бактеріальної інтоксикації, при якій спостерігається зворотня тенденція, зменшення величин індексу. У хворих на ХСН часто виявляється зростання ШОЕ с прогресуванням захворювання при відсутності паралельного зростання числа лейкоцитів, в т.ч. нейтрофілів, що спостерігається при інфекційних процесах в організмі. Можна припустити, що збільшення ШОЕ спостерігається

тодом з використанням наборів «ProCon», («Протеиновый контур», С.-Петербург).

Одним із методів оцінки ступеня окислювальної модифікації білкових молекул є дослідження кількості в їх складі карбонільних груп, таких як: 2,4-днітрофенілкетогідразони (ДФК), 2,4-днітрофенілальдо-гідразони (ДФА) [15]. Вміст даних груп в циркулюючих і тканинних білках вважається раннім, чутливим і доволі стабільним маркером вільнорадикального пошкодження.

Результати клініко-лабораторних досліджень оброблені статистично, в процесі їх аналізу застосовано принципи та методи параметричної та непараметричної статистики, кореляційний аналіз та кількісне моделювання стану функціональних систем [16], алгоритми яких містяться у стандартному наборі статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "Excel".

Табл. 1

Коефіцієнти кореляції між тяжкістю ХСН і показниками запалення

Показник	Коефіцієнт кореляції, r	P
ДФА, од.опт.плот /г білка л-570нм	0,07	>0,05
ДФК, од.опт.плот /г білка л-380нм	0,23	>0,05
Альбумін, г/л	-0,15	>0,05
МСМ, ум. од	0,29	<0,05
ФНП, пкг/мл	0,68	<0,05
ІЛ-1, пкг/мл	0,35	<0,05
ІЛ-4, пкг/мл	-0,37	<0,05
ІЛ-6, пкг/мл	0,16	<0,05
ІАГ	-0,29	<0,05
ІЛШ	0,20	>0,05
ЗІ	0,02	>0,05

Результати і їх обговорення:

Аналіз динаміки ступеня відхилення показників від нормативу в міру наростання тяжкості ХСН встановив, що відзначається загальна для всіх показників, крім альбуміну і ІЛ-4, закономірність, яка полягає в тому, що активність запального процесу, яка виникла в процесі розвитку ХСН (II ФК), підсилюється при наростанні тяжкості ХСН (III ФК) або залишається на тому же рівні.

При переході до IV ФК ХСН

значення частини ознак продовжують збільшуватися, досягаючи максимуму, а іншої частини знижується.

До ознак, у яких прогресивно збільшуються значення, відносяться ІЛ-1 і ФНП. Значення таких показників, як МСМ, ДФК і ДФА, досягши максимуму в хворих з III ФК ХСН, залишаються на цьому рівні в хворих з IV ФК ХСН, а значення ІЛ-6, ЗІ, ІАГ, ІЛШ після максимуму в III ФК ХСН знижуються в хворих з IV ФК ХСН.

Отримані результати свідчать про те, що вивчені фактори запалення

відіграють визначну роль у патогенезі як розвитку, так і тяжкості ХСН, однак ступінь такого зв'язку з тяжкістю ХСН у них різна (табл. 1).

З табл. 1 видно, що найбільш тісний зв'язок з тяжкістю ХСН виявив ФНП. Цей зв'язок прямий і наближається до сильного ($r=+0,58$) і підтверджує дослідження, у яких встановлений кореляційний зв'язок рівня ФНП з тяжкістю ХСН [17, 18].

Слабкий за силою зв'язок з тяжкістю ХСН знайшли: прямий – ІЛ-1 ($r=0,35$) і МСМ ($r=0,29$) і зворотний – ІЛ-4 ($r=-0,37$) і ІАГ ($r=-0,29$).

У відношенні інших показників запалення достовірних зв'язків з тяжкістю ХСН не встановлено ($P>0,05$).

Слід зазначити, що з всіх ознак найбільш тісний зв'язок з тяжкістю ХСН виявили цитокіни (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-4), які володіють як прозапальною так і проти-запальною активністю, а також беруть участь в індукції імунної відповіді (ІЛ-1, ІЛ-4). Ці дані вказують, що в наростанні тяжкості ХСН домінуючим стає варіант імунного, а не асептичного запалення. На користь такого положення свідчить негативна кореляція індексу агранулоцити/гранулоцити (ІАГ) з тяжкістю ХСН. З характеру зазначеної кореляції виходить, що при наростанні тяжкості ХСН збільшується домінування гранулоцитів над агранулоцитами.

Аналіз частки внеску в активність запальних процесів первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН показав (табл. 2), що для всіх ознак, крім ФНП, за ступенем відхилення їх значень від нормативу переважне значення належить первинним механізмам ХСН, тобто вони виникають в основному внаслідок розвитку ХСН. Частка внеску первинних механізмів в активності запального процесу при ХСН коливається від 36,6 (ФНП) до 86,9 % (ЗІ).

Таблиця 2
Частка внеску в активність запалення первинних і вторинних механізмів ХСН

Показник	Частка внеску механізмів ХСН, %	
	Первинні	Вторинні
ДФА, од.опт.плот /г білка л-570нм	74,5	25,5
ДФК, од.опт.плот /г білка л-380нм	66,2	33,8
Альбумін, г/л	–	–
МСМ, ум. од	80,4	19,6
ФНП, пкг/мл	36,6	63,4
ІЛ-1, пкг/мл	58,8	41,2
ІЛ-4, пкг/мл	–	–
ІЛ-6, пкг/мл	55,2	44,8
ІАГ	78,6	21,4
ІЛШ	84,4	15,6
ЗІ	86,9	13,1

Звертає увагу, що ФНП принципово виділяється з усіх ознак, тому що його роль у патогенезі тяжкості ХСН у 2 рази перевищує його роль у патогенезі розвитку ХСН.

Також важливу, хоча і не таку як ФНП, роль у патогенезі тяжкості ХСН грають цитокіни ІЛ-1 (41,2 %) і ІЛ-6 (44,8 %), однак роль первинних механізмів патогенезу ХСН у них виявилася вище, ніж вторинних.

Таким чином, проведена вперше кількісна оцінка впливу первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН на активність запалення встановила, що активність клітинних імунних реакцій (ЗІ, ІЛШ), ступінь порушення метаболізму окислених білків (ДФА,ДФК) і МСМ у більшому ступені пов'язаний з розвитком ХСН, цитокінів ІЛ-1 і ІЛ-6 - залежить у приблизно однаковому ступені від первинних і вторинних, ФНП – від вторинних механізмів патогенезу ХСН.

Тобто, первинним механізмом є ендогенна інтоксикація, проявами якої є зростання рівнів лімфоцитів і ШОЕ в крові, а також МСМ, основною складовою яких є імуноглобуліни. Як відомо [19], активовані лімфоцити і макрофаги стимулюють продукцію цитокінів, а ті, в свою чергу, збільшують синтез адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дозволяє нейтрофілам активно прикріплюватись до стінки судин. ФНП індукуює нейтрофіли до вивільнення ряду біологічно активних молекул: радикалів кисню, NO, H₂O₂, еластази. Це призводить до активації процесів перекисного окислення білків (ПОБ) і ліпідів (ПОЛ), стимуляції ангіотензину II і вторинному пошкодженню клітин, тобто апоптозу кардіоміоцитів і розвитку серцевої декомпенсації.

ІЛ-6, як відомо, є модулятором хронічного запалення. При хронічному запаленні, на відміну від гострого, іде каскад взаємопродуруючих впливів, які дозволя-

ють знизити інтенсивність деструктивної реакції. Відомо, що ІЛ-6 знижує інтенсивність запалення шляхом індукції синтезу гострофазових білків, що стимулюють утворення лімфоїдними клітинами рецепторного антагоніста ІЛ-1 (РАІЛ) і розчинних рецепторів ФНП-б, які зв'язують циркулюючі цитокіни і знижують їхню діючу концентрацію. Наприклад, під впливом СРБ й інших гострофазових білків у макрофагів утвориться в 5-10 разів більше РАІЛ, ніж ІЛ-1в. Це, у свою чергу, знижує ступінь ушкоджуючої дії активованих нейтрофілів на нирки, легені й інші органи і тканини [20]. Тим часом ІЛ-1 і ФНП-б придушують синтез деяких білків гострої фази (фібриноген, гаптоглобін), індукуємих ІЛ-6. [21].

Характер зв'язків між тяжкістю ХСН і цитокінами вказує на те, що подальше збільшення ФНП відбувається на фоні зниження концентрації протизапальних цитокінів (ІЛ-4). В літературі зазначається, що у хворих з тяжкою застійною ХСН знижується концентрація протизапальних цитокінів при підвищенні ФНП [22].

Звідси випливає, що цитокіни виконують важливу роль як у захисті ХСН, так і в її прогресуванні. Це надає право вважати їх важливими індикаторами як для діагностики тяжкості ХСН, такі для визначення ефективності терапії даного контингенту хворих.

Висновки

1. В наростанні тяжкості ХСН домінуючим стає варіант імунного, а не асептичного запалення. При наростанні тяжкості ХСН збільшується домінування гранулоцитів над агранулоцитами.

2. Проведена кількісна оцінка впливу первинних і вторинних механізмів патогенезу ХСН на активність запалення встановила, що активність клітинних імунних реакцій (ЗІ, ІЛШ), ступінь порушення метаболізму окислених

білків (ДФА,ДФК) і МСМ у більшому ступені пов'язаний з розвитком ХСН, активність цитокінів ІЛ-1 і ІЛ-6 - залежить у приблизно однаковому ступені від первинних і вторинних, ФНП – від вторинних механізмів патогенезу ХСН.

Література

1. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность. – К., 2002. – 136 с.
2. Ольбинская Л.И. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности //Врач. – 2000. – № 2. – С. 11–13.
3. Беленков Ю., Мареев В.Ю., Агеев Ф. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса //Журн. серд. недостаточн. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 57–58.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью //Сердечная недостаточность. – 2001. -Т2. -№3. – с. 16-21.
5. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? //Журн. серд. недостаточность. – 2001. - Т2. - №3. – с.4-9.
6. Покровский Ю.А., Грызунов Ю.А. Эндотоксикоз у больных с хронической сердечной недостаточностью с и без синдрома сердечной кахексии //Сердечная недостаточность. – 2001. - Т2. - №3. – с.34-38.
7. Benjamin E., Leibowitz A.B., Oropello J. et al. (1992) Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for 'sepsis' syndrome. //Crit. Care Med., 20: 680–683
8. Murray D.R., Prabhu S.D., Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P.2338-2341.
9. Dulka D.P., Elborn J.S., Delamere F., et al. Tumor necrosis factor- α in severe congestive cardiac failure. //Br. Heart J. 1993;70: 141-143
10. Alain Tedgui, Ziad Mallat Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall //Circulation Research. 2001;88:877.

11. Ohkawa F., Ikeda U., Kanbe T. *Effect of inflammatory cytokines on vascular tone // Cardiovasc. Res.* — 1995. — Vol. 30. — P. 711-715.
12. Петров Р.В. *Иммунология.* — М.: Медицина, 1982. — 368с.
13. *Immunology and Inflammation. Basic mechanisms and clinical consequences.* / Ed. Sigal L.H., Ron Y. — 1994. — Mc Graw-Hill Inc. — USA. — 800 p.
14. Парфенова Г.А., Чернядыва И.Ф., Ситина В.К. *Средние молекулы — маркер эндогенной интоксикации // Врач. дело.* — 1987. - №7. — с.8 — 9.
15. Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О., Хадив Д.А., Порохов И.Г., «Окислительная модификация белка сыворотки крови человека и методы ее определения». *Вопросы мед. химии*, 1996, т.41, 61с.24-26.
16. Петрович М.Л., Данилович М.И. *Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики* — М.: Наука, 1988. — 410 с.
17. *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. // N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 236-241.
18. ARC, an inhibitor of apoptosis expressed in skeletal muscle and heart that interacts selectively with caspases / Koseki T., Inohara N., Cnen S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 5156-5160.
19. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология.* — М.:ОО-О" Медицинское информационное агентство", 2003. — 604с.
20. D'Inarello Ch.A. // *Blood.* — 1991. — Vol. 77. — № 8. — P. 1627-1652.
21. Гомес Л.А., Ярцев М.Н. // *Иммунология.* — 1995. — № 4. — С. 53-58.
22. Поскребышева А.С., Гриневич В.В., Смурова Ю.В. *Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук.* — 2003. — Т.34. - №3. — С.3-20.

Роль воспаления в первичных и вторичных механизмах патогенеза хронической сердечной недостаточности

О.С. Шевченко

Цель исследования — определить вклад воспалительных процессов в тяжесть ХСН, и выделить иммунологические реакции играющие роль в механизмах развития и прогрессирования ХСН.

Выявлено, что в нарастании тяжести ХСН доминирующим является вариант иммунного, а не асептического воспаления. При этом наблюдается преобладание гранулоцитов над агранулоцитами.

Установлено, что активация клеточных иммунных реакций, степень нарушения метаболизма окисленных белков и МСМ в большей степени связаны с развитием ХСН, активность цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 — зависит приблизительно в одинаковой степени от первичных и вторичных, а ФНО — от вторичных механизмов патогенеза ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, индексы крови, цитокины, пероксидация белков, молекулы средней массы.

Role of an inflammation in initial and secondary mechanisms pathogenesis chronic heart failure

O.S. Shevchenko

The aim of research was the study role of inflammatory processes to weight HF and allocated role immunologic reactions in mechanisms of development and progressing CHF.

The main role in increased of CHF weight is dominating the immune inflammations instead of aseptic inflammations. Thus prevalence granulocytes above agranulocytes are observed. It is established, that activation of cellular immune reactions, the infringement metabolism of a protein oxidized and MMM in the greater degree are connected to development CHF; IL-1 and IL-6 activity - depends approximately to the same extent from initial and secondary, and TNF - on secondary mechanisms pathogenesis CHF.

Key words: chronic heart failure, indexes of blood, cytokines, protein peroxidations, molecule middle mass.