

# ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*В.К. Серкова, О.В. Майко*

*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

**Ключові слова:** серцева недостатність, фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін 6.

Механізм реалізації гемодинамічного і клінічного впливу прозапальних цитокінів при серцевій недостатності є предметом спеціальних досліджень. На сьогодні очевидно, що цей вплив має принаймні чотири ключові складові [3]: 1) негативна інотропна дія; 2) ремоделювання серця (необоротна дилатація порожнин і гіпертрофія кардіоміоцитів (КМЦ); 3) порушення ендотеліязалежної дилатації артеріол; 4) посилення процесу апоптозу КМЦ та клітин периферичної мускулатури. Логічно припустити, що негативна інотропна дія цитокінів може лежати в основі таких характерних гемодинамічних ознак ХСН, як низький серцевий викид і високий внутрішньосерцевий тиск, а в поєднанні з порушенням регуляції тону периферичних артеріол — бути причиною гіпотонії, властивої пізнім стадіям серцевої недостатності. З так званих прозапальних цитокінів при ХСН обговорюється патогенетична роль насамперед фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6 і 8 [2, 4, 9, 10], однак подібних робіт мало, часом вони суперечливі, в них не наведено безпосереднього порівняння показників імунозапальної реакції та функціонального стану міокарда.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення показників гемодинаміки і структурних змін міокарда залежно від рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих із серцевою недостатністю різного генезу.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Рівень прозапальних цитокінів і СРП у сироватці крові визначали в 77 хворих із ХСН віком 31—60 років та у 18 здорових осіб аналогічного віку, що становили контрольну групу. Відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), у 22 пацієнтів діагностовано II і в 55 — III функціональний клас ХСН, яку в 48 випадках спричинила ішемічна хвороба серця (ІХС) і в 29 — дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Діагноз ІХС

встановлено після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВОЗ та верифіковано в умовах стаціонару із застосуванням додаткових методів дослідження (велоергометрія, холтеровське моніторування ЕКГ, у частини пацієнтів — коронарографія). 34 пацієнти перенесли документований інфаркт міокарда. Діагноз ДКМП встановлювали на підставі клінічних особливостей захворювання, результатів ультразвукового дослідження серця і виключення інших причин розвитку хронічної серцевої недостатності [1]. Контрольну групу для визначення нормативів показників імунозапальної реакції і структурно-функціонального стану міокарда становили 18 здорових осіб.

У дослідження не увійшли хворі на інфаркт міокарда строком менше ніж півроку, пацієнти з гемодинамічно значущими клапанними вадами серця, активними запальними захворюваннями, гострим порушенням мозкового кровообігу (менш ніж 0,5-річної давнини), системною артеріальною гіпертензією середнього та важкого ступенів (систоличний АТ > 180 мм рт. ст., діастолічний АТ > 115 мм рт. ст.), синдромом слабкості синусового вузла чи АВ-блокадою II—III ступенів, синусовою брадикардією, вираженою патологією з боку легень, нирок, печінки, декомпенсованим цукровим діабетом.

Пацієнти звернулися до клініки у зв'язку з погіршенням стану, що виявлялося наростанням задишки, зниженням фізичної працездатності, у низці випадків — появою набряків, збільшенням печінки або рефрактерністю до терапії на попередньому етапі лікування.

Рівень ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми Diaclone (Франція), вміст СРП — напівкількісним нефелометричним методом. За нормальні рівні досліджуваних показників брали величини здорових осіб в межах 5—95% центилей. Середній рівень ФНП- $\alpha$  в контрольній групі дорівнював

(4,47 ± 2,3) пг/мл (1,1—6,7 пг/мл), інтерлейкіну-6 — (4,91 ± 2,7) пг/мл (2,1—7,0 пг/мл), СРП — (1,38 ± 0,52) мкг/мл (0,34—3,1 мкг/мл). Структурно-функціональні параметри серця оцінювали за даними ехокардіографії. Для проведення ехокардіографії і доплерехокардіографії використовували сканер «SIM 7000 CFM Challenge» (Італія), що дає змогу проводити візуалізацію структур серця в М- і В-режимах та внутрішньосерцевих потоків в імпульсному й постійно хвильовому режимах.

Обробку первинного матеріалу проводили з використанням універсальних статистичних пакетів «Statistica 5.0 for Windows 95», «Excel 5.0». Для оцінки міжгрупових розбіжностей застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками — лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном і ранговий — за Спірманом, при порівнянні частоти змін — критерій Фішера. Достовірними вважали розбіжності при  $P < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Підвищення рівня ФНП-α понад 6,7 пг/мл спостерігалось у 33 (42,8%) з 77 випадків ХСН, підвищення рівня ІЛ-6 більше як 7 пг/мл — у 36 хворих (46,75%), СРП — у 41 (53,2%).

Оскільки рівні ФНП-α і ІЛ-6 підвищувалися, як правило, паралельно, порівнюючи їх зі структурно-функціональними показниками міокарда, ми взяли за основу рівень ФНП-α (таблиця).

Як видно з таблиці, при збільшеному вмісті ФНП-α спостерігався його негативний інотропний вплив, що виявлялося достовірним зниженням фракції викиду, підвищенням ІКСО і ІҚДО, збільшенням діаметра лівого передсердя. Паралельно зафіксовано дещо значніший ступінь збільшення товщини стінок і маси міокарда ЛШ у хворих з підвищеним вмістом ФНП-α, хоча відносна товщина стінки ЛШ мало відрізнялася в обох групах обстежених. Високий рівень ФНП-α асоціювався зі збільшенням індексу сферичності і пікового систолічного стресу, що свідчило про дезадаптивний характер ремоделювання серця у хворих цієї групи.

Встановлено досить виражений зворотній взаємозв'язок між рівнем ФНП-α і ФВ ЛШ ( $r = -0,62$ ,  $P < 0,01$ ) та прямий зв'язок значень ФНП-α з ІҚДО, ІКСО, діаметром лівого передсердя ( $r = 0,55$ ;  $0,43$ ;  $0,48$  відповідно;  $P < 0,01$ ). Зв'язок між показниками гіпертрофії ЛШ та рівнем ФНП-α був менше вираженим (для ІММЛШ  $r = 0,29$  і для ТЗС ЛШ  $r = 0,28$ ;  $P < 0,05$ ). Характер кореляційних зв'язків може свідчити про негативний вплив ФНП-α на структурно-функціональні показники ЛШ.

Крім того, ФНП-α впливав і на діастолічну функцію ЛШ. У хворих з підвищеним рівнем ФНП-α переважав рестриктивний, більш несприятливий тип діастолічної дисфункції (39,4% проти 27,3% у пацієнтів з нормальним значенням ФНП-α;  $P < 0,05$ ).

Кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 і структурно-функціональними показниками ЛШ були вира-

Таблиця. Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у хворих на СН залежно від рівня ФНП-α (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 18)	Група хворих (n = 77)	Хворі з ФНП-α < 6,7 пг/мл (n = 44)	Хворі з ФНП-α ≥ 6,7 пг/мл (n = 33)
КСР, см	3,34 ± 0,11	5,21 ± 0,32*	4,69 ± 0,24*	5,81 ± 0,31**
ҚДР, см	4,92 ± 0,14	6,52 ± 0,25*	6,11 ± 0,20*	7,06 ± 0,19**
ІКСО, мол/м <sup>2</sup>	25,81 ± 1,3	73,91 ± 3,57*	57,87 ± 2,75*	93,41 ± 3,73**
ІҚДО, мол/м <sup>2</sup>	66,60 ± 1,4	123,58 ± 3,94*	106,59 ± 3,61*	144,91 ± 7,26**
ФВ, %	60,71 ± 2,1	40,19 ± 1,54*	43,59 ± 1,64*	35,79 ± 2,17**
ТМЗЛШ, см	0,89 ± 0,04	1,12 ± 0,06*	1,11 ± 0,03	1,13 ± 0,04*
ТМШП, см	0,95 ± 0,03	1,13 ± 0,08*	1,12 ± 0,05	1,14 ± 0,02*
ВТС	0,37 ± 0,01	0,35 ± 0,02	0,36 ± 0,05	0,32 ± 0,03
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	78,67 ± 2,12	115,2 ± 4,6*	101,2 ± 3,2*	118,9 ± 4,7**
Діаметр ЛП	33,55 ± 1,18	42,1 ± 0,5*	40,5 ± 1,54*	44,6 ± 1,19**
ҚДО/ММЛШ	0,85 ± 0,05	1,89 ± 0,07**	1,85 ± 0,04	2,14 ± 0,06**
Піковий систолічний стрес, кПа	15,12 ± 0,97	22,56 ± 2,31*	20,23 ± 1,96 *	24,09 ± 1,67*
Індекс сферичності ЛШ	0,64 ± 0,03	0,73 ± 0,04*	0,71 ± 0,02*	0,74 ± 0,02*

Примітка: \* — достовірність розбіжностей порівняно з контрольною групою; \*\* — достовірність розбіжностей у групах з різним рівнем ФНП-α.

жені менше. Так, коефіцієнт кореляції між вмістом ІЛ-6 і величиною ФВ дорівнював 0,46 ( $P < 0,05$ ), між рівнем ІЛ-6 і величинами ІКСО, ІКДО, діаметром ЛП відповідно 0,28; 0,35; 0,24 ( $P < 0,05$ ). Взаємозв'язок рівня ІЛ-6 з іншими структурно-функціональними показниками ЛШ був непереконаливим.

Вивчення показників біоелектричної активності серця у хворих із СН залежно від рівня ІЛ-6 показало, що в разі підвищеного рівня ФНП- $\alpha$  величина дисперсії інтервалу Q—T і Q—T<sub>c</sub> достовірно більша, ніж при його нормальному рівні. Припускається, що прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у прогресуванні СН, визначаючи інтенсивність процесів патологічного ремоделювання міокарда за допомогою регулювання рівня апоптозу. Можна вважати, що участь ФНП- $\alpha$  у процесах апоптозу кардіоміоцитів сприяє виникненню електрофізіологічних зрушень, це і виявляється несприятливими в прогностичному відношенні змінами величин дисперсії інтервалу Q—T і Q—T<sub>c</sub>.

Таким чином, патогенетичні механізми, що лежать в основі цитокініндукованої патології міокарда, доволі різноманітні. Вони можуть бути пов'язані із синергічною активністю ФНП- $\alpha$  та інших

прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, у відношенні експресії індукцибельної форми синтази оксиду азоту в кардіоміоцитах і ендотеліальних клітинах мікросудин міокарда, на що вказують деякі автори [5, 10]. Оксид азоту і токсичний продукт, що утворюється в процесі взаємодії оксиду азоту і супероксидних аніонів, пероксинітрид, мають здатність значно знижувати скоротливу здатність міокарда [9, 11].

Наступним важливим механізмом зниження скорочувальної здатності міокарда може бути апоптоз кардіоміоцитів, про що свідчать експериментальні дослідження [6, 7, 8]. Індукція апоптозу може бути зумовлена як впливом прозапальних цитокінів, так і активацією вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран.

### ВИСНОВКИ

Збільшення вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих із серцевою недостатністю сприяє виникненню дезадаптивного ремоделювання лівого шлуночка з порушенням його систолічної і діастолічної функцій, електричної неоднорідності міокарда і прогресуванню серцевої недостатності.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика.— 2000.— № 2.— С. 7—12.
2. Воронков А.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунологический и дисметаболический синдром // Укр. терапевт. журн.— 2001.— № 1.— С. 17—20.
3. Насонов Е.А., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. и др. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология.— 1999.— № 3.— С. 66—73.
4. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2000.— Vol. 35.— P. 537—544.
5. Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J. et al. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy // Lancet.— 1996.— Vol. 93.— P. 704—711.
6. Krown K.A., Page M.T., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // J. Clin. Invest.— 1996.— Vol. 98.— P. 2854—2865.
7. Kubota T., Miyagishima M., Alvarez R.J. et al. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure // J. Heart Lung Transplant.— 2000.— Vol. 19, N 9.— P. 819—824.
8. MacLellan W.R., Schneider M.D. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease // Circ. Res.— 1997.— Vol. 81.— P. 137—144.
9. Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy — role of viruses, cytokines, and nitric oxide // Japan. Circ. J.— 1997.— Vol. 61, N 4.— P. 275—291.
10. McTiernan C.F., Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure // Curr. Cardiol. Rep.— 2000.— Vol. 2, N 3.— P. 189—197.
11. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in myocardium in human dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol.— 1997.— Vol. 29.— P. 716—724.
12. Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 // Int. J. Cardiology.— 2000.— Vol. 72, N 2.— P. 175—186.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**В.К. Серкова, Е.В. Майко**

У 77 больных с ХСН (48 больных ИБС и 29 пациентов с ДКМП) определен уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и интерлейкин 6) и содержание С-реактивного протеина в плазме. Отмечено увеличение изучаемых показателей, причем эти изменения наблюдались как у больных с тяжелым течением ХСН (ФК — III—IV), так и при умеренно выраженной СН. Степень повышения уровня провоспалительных цитокинов и СРП коррелировала со степенью выраженности СН, оцениваемой по толерантности к физической нагрузке. Влияние этиологического фактора на уровень цитокинов и СРП разнонаправленное, но менее выраженное. Содержание СРП больше у больных ИБС, чем у пациентов с ДКМП, что, возможно, связано с ролью воспаления в развитии атеросклероза коронарных сосудов.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES LEVELS AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MYOCARDIUM ALTERATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**V. Serkova, L. Mayko**

The TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor), IL-6 (interleukine-6) and CRP (C -reactive protein) levels in blood plasma were measured in 77 patients with chronic heart failure (CHF): 48 patients with ischaemic heart disease (IHD) and 29 patients with dilated cardiomyopathy (DCM). The increase of the investigated indexes is marked, these changes were observed both in the severe heart failure patients (functional class III-IV) as well as at the moderate heart failure patients.

Elevated levels of the pro-inflammatory cytokines, CRP were demonstrated to be correlated to the heart failure severity level and were evaluated with the help of physical training tests. The effects of etiological factor on the cytokine and CRP levels had different directions and were not very strong. CRP level have been found to be greater in IHD patients in comparison with the DCM patients that was possible related to the coronary artery atherosclerosis.