

В.К. Казимирко
В.В. Кутовой
И.А. Гаврилюк

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, воспаление, маркеры воспаления, лечение.

Результаты изучения комплекса маркеров и белков в острую фазу у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) дают основания полагать, что воспаление развивается в межтканевой ткани органов с наиболее выраженными застойными явлениями. Это подтверждается возникновением у больных цирроза печени и индукции легких: развитие соединительной ткани в строме этих органов представляет собой следствие цепочки воспаление → фиброз. Фармакотерапия при ХСН приводит к снижению активности воспаления.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН) существенную роль играет воспаление; известны несколько гипотез в отношении причины и механизма повышения уровня цитокинов в крови пациентов с ХСН. Основная задача настоящего исследования — установить с помощью различных маркеров и белков острой фазы возможную локализацию воспаления и как меняется его активность под влиянием фармакотерапии.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 59 больных в возрасте от 52 до 88 (в среднем — 74,79±2,39) лет (28 мужчин и 31 женщина) с ХСН IIA–IIB стадии вследствие сочетания эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) III стадии и ишемической болезни сердца (проявляющейся стабильной стенокардией напряжения). В исследование не включали лиц с активными воспалительными заболеваниями. Сравнили две группы больных, получавших разные комбинации лекарств: 1-ю группу составили 37 пациентов (18 мужчин, 19 женщин; средний возраст — 75,36±2,0 лет), применявших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы β-адренорецепторов (β-АБ), диуретики (Д); во 2-ю группу вошли 22 больных (10 мужчин, 12 женщин; средний возраст — 74,22±2,77 года), применявших те же лекарственные средства, дополненные лозартаном.

Достоверной разницы между показателями среднего возраста в группах обследованных больных не было; по гендерному составу группы пациентов существенно не отличались. Показатели средней длительности ХСН и АГ в группах больных также достоверно не отличались. Осуществлялось комплексное лабораторно-биохимическое обследование пациентов. В том числе определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

(микрометод Панченкова, 1972), количество лейкоцитов (подсчет в камере Горяева), уровень фибриногена (ФН) (метод Рутберга (1961) в модификации З.С. Баркагана). На биохимическом анализаторе «Cobas Fara» (Швейцария) в сыворотке крови измеряли показатели общего белка, альбумина, подсчитывали белковый коэффициент. Также осуществляли хроматографический анализ белковых фракций; все использованные реактивы производства фирмы «Cormay» (Польша). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в крови пациентов определяли иммунотурбодиметрическим методом с использованием диагностического набора компании «Cormay» на многофункциональном биохимическом анализаторе «Cobas Fara». Применяя диагностические наборы фирмы «Cormay» на автоматическом анализаторе «Prestige-24i» (Польша), также определяли в сыворотке крови трансферрин, гаптоглобин, С3-компонент комплемента, серомукоид, иммуноглобулины (Ig)G, IgA, IgM. Содержание интерлейкина (ИЛ)-1β и фактора некроза опухоли (ФНО)-α исследовали иммуноферментным методом с использованием набора реактивов фирмы «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия). Исследования проводили до начала фармакотерапии ХСН и через 12 мес лечения. Для статистической обработки результатов использовали пакет статистических программ STATISTICA for Windows 5.1. Достоверность показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и Mann-Whitney U-теста. Значение p<0,05 рассматривали как критерий достоверности разницы. Цифровые результаты проведенных исследований представлены в таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных в табл. 1 данных, исходно (до начала комбинированной фармакотерапии) в обеих группах показатели ИЛ-1β, ФНО-α,

Таблиця

Влияние фармакотерапии ХСН
на уровень некоторых маркеров воспаления

Изучавшиеся показатели, референтные величины	Уровень средних показателей			
	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=17)	
	До лече- ния	Через 12 мес	До лече- ния	Через 12 мес
ИЛ-1β (0–11,1 пг/мл)	4,55±0,1	1,98±0,04 p<0,001	4,58±0,07 p ₁ >0,5	2,13±0,09 p<0,001 p ₂ >0,5
ФНО-α (0–5,8 пг/мл)	37,44±1,89	23,31±2,48 p<0,001	39,37±1,88 p ₁ <0,2	22,68±2,04 p<0,001 p ₂ >0,5
СРБ (до 5 мг/л)	16,39±1,82	6,85±0,35 p<0,001	17,08±2,02 p ₁ >0,5	4,97±0,16 p<0,001 p ₂ >0,1
С3-комплемента (0,83–1,77 г/л)	2,31±0,09	1,81±0,06 p<0,001	2,39±0,1 p ₁ >0,5	1,50±0,04 p<0,001 p ₂ <0,001
ФН (2,0–4,0 г/л)	4,33±0,12	3,61±0,08 p<0,001	4,35±0,11 p ₁ >0,5	3,62±0,17 p<0,001 p ₂ >0,2
Гаптоглобин (0,26–1,85 г/л)	2,38±0,1	1,93±0,07 p<0,001	2,36±0,12 p ₁ >0,5	1,62±0,04 p<0,001; p ₂ >0,5
Серомукоид (0,13–0,20 ед. опт. пл.)	0,27±0,03	0,22±0,01 p>0,1	0,28±0,03 p ₁ >0,5	0,21±0,01 p<0,05 p ₂ >0,5
Трансферрин (2,0–4,0 г/л)	1,93±0,09	2,71±0,04 p<0,001	1,95±0,12 p ₁ >0,5	2,71±0,15 p<0,001 p ₂ >0,2
Альбумины (51,0–61,0%)	50,13±1,13	53,73±0,32 p<0,01	49,86±0,92 p ₁ >0,5	53,71±1,24 p<0,01 p ₂ >0,2
α ₁ -Глобулины (3,5–6,0%)	6,92±0,15	5,49±0,24 p<0,001	7,02±0,16 p ₁ >0,5	5,15±0,14 p<0,001 p ₂ <0,05
α ₂ -Глобулины (6,9–10,5%)	10,46±0,12	9,24±0,27 p<0,001	10,57±0,11 p ₁ >0,5	8,57±0,35 p<0,001 p ₂ >0,1
β-Глобулины (7,3–12,5%)	13,82±0,39	12,61±0,13 p<0,01	13,68±0,42 p ₁ >0,5	12,93±0,34 p>0,1 p ₂ >0,5
γ-Глобулины (12,8–19,0%)	20,43±0,41	18,80±0,37 p<0,01	20,53±0,42 p ₁ >0,5	18,81±0,39 p<0,01 p ₂ >0,5
IgA (0,4–3,5 г/л)	4,22±0,13	3,58±0,11 p<0,001	4,35±0,17 p ₁ >0,5	3,88±0,27 p>0,1 p ₂ >0,5
IgG (5,65–17,65 г/л)	13,73±0,27	13,26±0,30 p>0,2	13,82±0,31 p ₁ >0,5	12,30±0,45 p<0,01 p ₂ >0,2
IgM (0,5–3,0 г/л)	1,0±0,1	1,04±0,03 p>0,5	1,03±0,12 p ₁ >0,5	0,93±0,05 p>0,2 p ₂ >0,2
СОЭ (до 15 мм/ч)	13,0±2,3	14,06±1,36 p>0,5	13,12±2,13 p ₁ >0,5	12,54±2,12 p>0,5 p ₂ >0,2
Лейкоциты (4,0–9,0·10 ⁹ /л)	7,18±0,44	6,78±0,21 p>0,2	7,28±0,41 p ₁ >0,5	7,26±0,29 p>0,5 p ₂ >0,5

p – степень достоверности разницы между величинами исходных показателей в группах и через 12 мес лечения; p₁ – степень достоверности разницы показателей в 1-й и 2-й группах, имевшихся до начала лечения; p₂ – степень достоверности разницы величины показателей, наблюдавшихся в группах через 12 мес лечения.

ФН, СРБ, С3-комплемента, гаптоглобина, серомукоида, α₁-глобулина, β- и γ-глобулина, JgA были выше референтных. Ниже были только показатели трансферрина и альбумина. Через 12 мес лечения в 1-й группе показатели ИЛ-1β, ФНО-α, ФН, СРБ, С3-комплемента, гаптоглобина, серомукоида, α₁-, α₂-, β- и γ-глобулина, JgA снизились соответственно на 56,48% (p<0,001); 37,74% (p<0,001); 16,63% (p<0,001); 58,21% (p<0,001); 21,65% (p<0,001); 19% (p<0,001); 18,52% (p>0,1); 20,66% (p<0,001); 11,66% (p<0,001); 8,76% (p<0,01); 8% (p<0,01); 15,17% (p<0,001). Выросли показатели трансферрина (на 40,42%; p<0,001) и альбумина (на 7,18%; p<0,01), не изменились показатели IgM и JgG, СОЭ и количество лейкоцитов в крови. Такую же динамику под влиянием 12-месячной терапии претерпели показатели в участников 2-й группы (дополнительно получавшей лозартан), но по сравнению с 1-й группой показатели С3-комплемента, α₁-глобулинов снизились более значительно, остальные достоверно не отличались от аналогичных показателей 1-й группы, отмечавшихся через 12 мес.

Пользуясь таким набором индикаторов воспаления, мы преследовали цель определить с их помощью ориентировочную локализацию воспалительного процесса при ХСН. Применяющийся авторами термин «системное воспаление», на наш взгляд, некорректный, правильным является термин «системная фаза воспаления», отражающий распространение медиаторов из очага воспаления. Как и ожидалось, наиболее демонстративные изменения у наших пациентов претерпевали цитокины — ФНО-α и ИЛ-1β. Выраженные сдвиги выявлены со стороны концентрации СРБ и ФН. Последний, помимо роли в процессах свертывания крови, является чувствительным острофазовым (ОФ)-белком с ростом концентрации в плазме крови во время воспаления или некроза тканей [2, 4]. Анализ результатов определения гаптоглобина, серомукоида, α₁-, α₂-, β-глобулинов, отражающих, в частности, степень активности процесса воспаления и деструкции в соединительной ткани органов, позволяет думать о том, что ведущей причиной развития воспаления при ХСН является венозный застой, нарушение микроциркуляции, гипоксия, некрозы в межтканевой ткани в первую очередь легких и печени [5]. Известно, что систолическая и диастолическая дисфункция приводит к ишемии, застою крови, тяжелым нарушениям микроциркуляции, гипоксии. В проведенном исследовании выявили повышение содержания в крови больных гаптоглобина (транспротейна, гликопротеина), входящего в состав α₂-глобулинов, что в определенной степени объясняет наблюдавшийся в наших исследованиях параллелизм в изменениях показателей этих двух маркеров воспаления. Повышение концентрации гаптоглобина в сыровотке крови является результатом индукции его синтеза ИЛ и наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах, некрозе тканей, инфекциях различной этиологии, стрессовых состояниях [2, 3].

В крові больних ХСН нами виявлено підвишене содержание серогликоидов, комбінірована терапія привела к достовірному зниженню их концентрації. Вони представляють собою фракції углеводно-белкових комплексів, состоящую из белков, относящихся к ОФ-белкам. Повышение их концентрации в плазме крови отмечают при всех воспалительных и некробиотических процессах, состояниях, связанных с разрушением клеток [2].

Определявшийся нами С3-компонент комплемента входит в состав фракции β -глобулина, является ключевым компонентом системы комплемента и относится к белкам ОФ-воспаления [4]. Его концентрация в крови повышается при остром воспалении и, наоборот, снижается при иммунокомплексной патологии и аутоиммунных процессах. При определении нами в крови больных с ХСН С3-компонента комплемента выявлено повышенную его концентрацию до начала терапии у 21,57% пациентов. Четкой взаимосвязи уровня С3-компонента комплемента с характером терапии ХСН не установлено.

Трансферрин, относящийся к белкам β_1 -глобулиновой фракции, гликопротеинам [2], в отличие от других ОФ-белков, на острые состояния реагирует не повышением, а снижением концентрации. Нами выявлена сниженная концентрация этого белка до начала терапии. Снижение концентрации трансферрина, имевшее место на фоне дефицита железа у 27,45% больных, указывает на воспаление как возможную причину снижения. Кроме того, к причинам уменьшения содержания трансферрина относятся гепатопатии, развивающиеся у больных с ХСН. 12-месячная поддерживающая комбинированная фармакотерапия при ХСН без применения препаратов Fe привела к повышению концентрации трансферрина в обеих группах.

Альбумин, как и трансферрин, относится к группе негативных реактантов: при воспалении его концентрация снижается [4]. При ХСН наблюдается выход из микрососудов воды, белков, в первую очередь — альбуминов. Это приводит к повышению онкотического давления в межклеточном пространстве, задержке в нем воды. Снижение уровня альбумина при длительном воспалении отражает также нарушение белково-синтетической функции печени. Снижение сердечного выброса, нарушение оттока крови по печеночным венам сопровождается повреждением гепатоцитов, нарушением функций печени, снижением синтеза белка, особенно альбуминов. В состоянии компенсации прекращается выход альбумина в ткани, улучшается синтетическая функция печени. Комбинированная терапия при ХСН у наших больных сопровождалась повышением содержания альбуминов в крови. Результаты нашего исследования показывают наличие у них диспротеинемии: снижение доли альбуминов при одновременном росте α_1 -, α_2 - и β -глобулинов. В состав α_1 -глобулинов входят белки: α_1 -липопротеины (липопротеины высокой плотности), α_1 -антитрипсин, α_1 -антихимотрипсин, орозомукоид (α_1 -кислый гликопротеин). Белки α_2 -

глобулинов представлены α_2 -макроглобулином, гаптоглобином, β -липопротеинами, гемопексином, антитромбином III, церулоплазмином, тиреоидсвязывающим глобулином, С1-эстеразы ингибитором, А-2-Н5-гликопротеином. Поскольку фракции α_1 - и α_2 -глобулинов включают в себя ОФ-белки, то их содержание возрастает при острых, подострых и хронических воспалительных процессах, остром некрозе [2, 3]. В наших исследованиях максимальные величины средних показателей α_1 - и α_2 -глобулинов и количество больных с повышенным их уровнем отмечались в группах до лечения и снижались в результате комбинированной терапии. Доля α_1 -, α_2 - и β -глобулинов у значительного числа больных через 12 мес продолжала оставаться повышенной, несмотря на достижение клинической компенсации. Фракция β -глобулинов также содержит ряд белков: β -липопротеины (липопротеины низкой плотности), С3-компонент комплемента, трансферрин, СРБ, комплемент С1-С, компоненты комплемента С3, С4 и С5, β -микроглобулин, пропердин-фактор В. Содержание β -глобулинов в сыворотке крови повышается при нарушении функции печени, атерогенной гиперлипопротеинемии, железодефицитной анемии, которые имели место у значительного числа наших пациентов. γ -Глобулины определяют специфическую реактивность организма, повышение их содержания в крови сопровождается инфекционными процессами (бактериальные, вирусные) и отсутствие сдвигов их уровня в наших исследованиях на фоне одновременного роста содержания α_1 - и α_2 -глобулинов свидетельствует в пользу асептического характера воспаления как следствия венозного застоя, гипоксии тканей и некрозов в межклеточной соединительной ткани органов [5]. Содержание IgG и IgM в крови обследованных нами больных было нормальным и таким оставалось при изучаемых вариантах фармакотерапии при ХСН. Показатель IgG несколько снизился через 12 мес во 2-й группе. Концентрация IgA была высокой в группах до начала комбинированного лечения и снижалась после 12-месячной комбинированной терапии (в 1-й группе достоверно). Повышение концентрации IgA в сыворотке крови больных чаще всего отмечают при воспалительных процессах с вовлечением слизистой оболочки, в данном случае, по видимому, в бронхолегочной системе [2, 4].

Результаты проведенных исследований дают основание полагать, что повышение концентрации маркеров воспаления в крови больных с ХСН обусловлено нейроэндокринной активацией, венозным застоном, системной гипоксией, нарушениями микроциркуляции, развитием очагов некроза в тканях (особенно в легких и печени, где исходом такого процесса является фиброз) [1, 5]. Это объясняет причину негативных результатов антицитокиновой терапии при ХСН в исследованиях с применением этанерцепта, нейтрализующего ФНО в крови (рандомизированные исследования RENAISSANCE, RECOVER), и инфликсимаба

(моноклональных антител к ФНО- α) (исследование АТТАСН), а также других противовоспалительных препаратов. Становится понятным нормализующий эффект по отношению к уровню маркеров воспаления современной терапии при ХСН, сочетающей применение β -АБ, снижающих активность симпатно-адреналовой системы, иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также диуретиков, уменьшающих выраженность явлений венозного застоя. Результаты наших исследований показывают, что продолжающееся 12 мес лечение больных ХСН к полной нормализации уровня ряда маркеров воспаления не приводит, по-видимому, из-за сохраняющихся микроциркуляторных нарушений вследствие сниженной сократительной способности миокарда, а в случае присоединения осложнений (обострение сердечной недостаточности, пароксизм фибрилляции предсердий, пневмония) активность воспаления, судя по концентрации маркеров, возрастает. Нами выявлены более значительные концентрации маркеров воспаления у пациентов с ХСН IIБ по сравнению с IIА, а также у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий в сравнении с результатами исследований у больных, имевших синусовый ритм. Причиной этому, очевидно, являются более выраженный венозный застой и микроциркуляторные нарушения.

ВЫВОДЫ

1. Результаты изучения у больных ХСН комплекса маркеров воспаления позволяют полагать, что этот локальный патологический процесс развивается в соединительной ткани органов с наиболее выраженными застойными явлениями, в первую очередь — в легких и печени. Это подтверждается развитием у пациентов цирроза печени и индурации легких: закономерности фиброза в тканях представляются сегодня неразрывной цепью воспалительных и фиброзопролиферативных реакций.

2. Результаты проведенного исследования также объясняют, почему противовоспалительные средства, в том числе антицитокиновые, неэффективны при ХСН: основной причиной воспаления в этом случае являются венозный стаз, гипоксия, некрозы в тканях вследствие дисфункции левого желудочка. Наблюдается прямая зависимость уровня маркеров воспаления от степени тяжести ХСН. Адекватным средством снижения степени выраженности воспаления у больных ХСН является современная комбинированная лекарственная терапия, направленная на улучшение функции левого желудочка и устранение застойных явлений.

3. Определение концентрации в крови изучаемых маркеров воспаления и ОФ-белков позволяет диагностировать степень выраженности воспаления, осуществлять мониторинг лечения больных ХСН, эффективности купирования воспалительного процесса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова Е.Н., Сидорова Л.Л., Царалунга В.Н. и др. (2011) Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией. Серце і судини, 3(35): 71–80.
2. Камышников В.С. (2004) Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. МЕДпресс-информ, Москва, 920 с.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф. (2006) Биохимические показатели в клинике внутренних болезней: Справочник. 4-е изд. МЕДпресс-информ, Москва, 208 с.
4. Никулин Б.А. (2008) Оценка и коррекция иммунного статуса. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 376 с.
5. Пальцев М.А. (ред.) (2007) Патология: Курс лекций, т. 1. Общий курс. Медицина, Москва, 280 с.

ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ВПЛИВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

В.К. Казимирко, В.В. Кутовий,
І.О. Гаврилюк

Резюме. Результати вивчення комплексу маркерів та білків у гостру фазу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) дозволяють вважати, що запалення розвивається у проміжній тканині органів з максимально вираженими застійними явищами. Це підтверджується розвитком у хворих на цироз печінки та індурації легень: розвиток сполучної тканини у стромі цих органів є наслідком ланцюжка запалення \rightarrow фіброз. Фармакотерапія при ХСН зумовлює зниження активності запалення.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, запалення, маркери запалення, лікування.

INFLAMMATION WITH HEART FAILURE: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT

V.K. Kazymyrko, V.V. Kutovyi, I.O. Havryliuk

Summary: The results of the study in patients with chronic heart failure (CHF) of the complex of markers and proteins of the acute phase in dynamics, suggest that the inflammation is located in the intermediate tissue of the organs with the most expressed congestive phenomena. This is confirmed by the development of liver cirrhosis and pulmonary infertility in patients: according to actual investigation, the development of connective tissue is a consequence of the chain of inflammation \rightarrow fibrosis. Pharmacotherapy CHF reduces the activity of inflammation.

Key words: chronic heart failure, inflammation, inflammation markers, treatment.

Адрес для переписки:

Казимирко Виталий Казимирович
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика