

**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–IIБ 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 <sub>1</sub> >0,5	2,13±0,09 p<0,001 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> <0,2	22,68±2,04 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,5
СРБ (до 5 мг/л)	16,39±1,82	6,85±0,35 p<0,001	17,08±2,02 p <sub>1</sub> >0,5	4,97±0,16 p<0,001 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	1,50±0,04 p<0,001 p <sub>2</sub> <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 <sub>1</sub> >0,5	3,62±0,17 p<0,001 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	1,62±0,04 p<0,001; p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	0,21±0,01 p<0,05 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	2,71±0,15 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,2
Альбумины (51,0–61,0%)	50,13±1,13	53,73±0,32 p<0,01	49,86±0,92 p <sub>1</sub> >0,5	53,71±1,24 p<0,01 p <sub>2</sub> >0,2
α <sub>1</sub> -Глобулины (3,5–6,0%)	6,92±0,15	5,49±0,24 p<0,001	7,02±0,16 p <sub>1</sub> >0,5	5,15±0,14 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,05
α <sub>2</sub> -Глобулины (6,9–10,5%)	10,46±0,12	9,24±0,27 p<0,001	10,57±0,11 p <sub>1</sub> >0,5	8,57±0,35 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,1
β-Глобулины (7,3–12,5%)	13,82±0,39	12,61±0,13 p<0,01	13,68±0,42 p <sub>1</sub> >0,5	12,93±0,34 p>0,1 p <sub>2</sub> >0,5
γ-Глобулины (12,8–19,0%)	20,43±0,41	18,80±0,37 p<0,01	20,53±0,42 p <sub>1</sub> >0,5	18,81±0,39 p<0,01 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	3,88±0,27 p>0,1 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	12,30±0,45 p<0,01 p <sub>2</sub> >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 <sub>1</sub> >0,5	0,93±0,05 p>0,2 p <sub>2</sub> >0,2
СОЭ (до 15 мм/ч)	13,0±2,3	14,06±1,36 p>0,5	13,12±2,13 p <sub>1</sub> >0,5	12,54±2,12 p>0,5 p <sub>2</sub> >0,2
Лейкоциты (4,0–9,0·10 <sup>9</sup> /л)	7,18±0,44	6,78±0,21 p>0,2	7,28±0,41 p <sub>1</sub> >0,5	7,26±0,29 p>0,5 p <sub>2</sub> >0,5

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

ФН, СРБ, С3-комплемента, гаптоглобина, серомукоида, α<sub>1</sub>-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, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, 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, α<sub>1</sub>-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, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, 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 α<sub>2</sub>-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-білкових комплексів, складаються из білків, относящихся к ОФ-білкам. Підвищення их концентрації в плазмі крові відзначають при всіх запальних і некробіотических процесах, состояниях, зв'язаних с руйнуванням кліток [2].

Визначений нами С3-компонент комплемента входить в склад фракції  $\beta$ -глобуліна, являється ключовим компонентом системи комплемента і відноситься к білкам ОФ-воспалення [4]. Її концентрація в крові підвищується при гострому запаленні і, навпаки, знижується при іммунокомплексній патології і аутоімунних процесах. При визначенні нами в крові больних с ХСН С3-компонента комплемента виявлено підвищену його концентрацію до початку терапії у 21,57% пацієнтів. Чіткої взаємозв'язи рівня С3-компонента комплемента с характером терапії ХСН не встановлено.

Трансферрин, относящийся к білкам  $\beta_1$ -глобулінової фракції, гликопротеїнам [2], в отличие от других ОФ-білків, на гострі стани реагує не підвищенням, а зниженням концентрації. Нами виявлена знижена концентрація цього білка до початку терапії. Зниження концентрації трансферрина, имевшее місце на фоні дефіциту заліза у 27,45% больних, указує на запалення як можливу причину зниження. Крім того, к причинам зменшення содержания трансферрина относятся гепатопатії, розвиваючіся у больних с ХСН. 12-місячна підтримуюча комбінірована фармакотерапія при ХСН без застосування препаратів Fe привела к підвищенню концентрації трансферрина в обох групах.

Альбумин, як і трансферрин, відноситься к групі негативних реактантів: при запаленні його концентрація знижується [4]. При ХСН спостерігається вихід из мікрососудів води, білків, в першу чергу — альбумінів. Це приводить к підвищенню онкотического тиску в міжклітковому просторі, затримці в нем води. Зниження рівня альбуміна при тривалому запаленні відображає також порушення білково-синтетической функції печінки. Зниження серцевого викиду, порушення відтоку крові по печеночним венам супроводжується пошкодженням гепатоцитів, порушенням функцій печінки, зниженням синтезу білка, особливо альбумінів. В стани компенсації припиняється вихід альбуміна в ткани, покращується синтетическая функція печінки. Комбінірована терапія при ХСН у наших больних супроводжувалась підвищенням содержания альбумінів в крові. Результати нашого дослідження показують наявність у них диспротеїнемії: зниження доли альбумінів при одночасному зрості  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\beta$ -глобулінів. В склад  $\alpha_1$ -глобулінів входять білки:  $\alpha_1$ -ліпопротеїни (ліпопротеїни високої щільності),  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -антихимотрипсин, орозомукоид ( $\alpha_1$ -кислий гликопротеїн). Білки  $\alpha_2$ -

глобулінів представлені  $\alpha_2$ -макроглобуліном, гаптоглобіном,  $\beta$ -ліпопротеїнами, гемопексином, антитромбіном III, церулоплазмином, тиреоїдзв'язуючим глобуліном, С1-естеразы ингибитором, А-2-Н5-гликопротеїном. По-скільки фракції  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобулінів включають в себе ОФ-білки, то их содержание зростає при гострих, підострих і хроніческих запальних процесах, гострому некрозі [2, 3]. В наших дослідженнях максимальні величини середніх показувальників  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобулінів і кількість больних с підвищеним их рівнем відзначались в групах до лікування і знижались в результаті комбінірованої терапії. Доля  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - і  $\beta$ -глобулінів у значительного числа больних через 12 міс продовжувала зберігатися підвищеною, незважаючи на досягнення клінічної компенсації. Фракція  $\beta$ -глобулінів також містить ряд білків:  $\beta$ -ліпопротеїни (ліпопротеїни низької щільності), С3-компонент комплемента, трансферрин, СРБ, комплемент С1-С, компоненти комплемента С3, С4 і С5,  $\beta$ -мікроглобулін, пропердин-фактор В. Содержание  $\beta$ -глобулінів в сировотці крові підвищується при порушенні функції печінки, атерогенної гиперліпопротеїнемії, залізодефіцитній анемії, котрі мали місце у значительного числа наших пацієнтів.  $\gamma$ -Глобуліни визначають специфічну реактивність організму, підвищення их содержания в крові супроводжує інфекційні процеси (бактеріальні, вірусні) і відсутність зсувів их рівня в наших дослідженнях на фоні одночасного зростання содержания  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -глобулінів свідчить на користь асептичного характеру запалення як наслідку венозного застою, гіпоксії тканин і некрозів в міжоточної з'єднаної тканині органів [5]. Содержание IgG і IgM в крові досліджуваних нами больних було нормальним і таким зоставалось при вивчаємих варіантах фармакотерапії при ХСН. Показувальник IgG нескілько знизились через 12 міс во 2-й групі. Концентрація IgA була високою в групах до початку комбініованного лікування і знижувалась після 12-місячної комбініованої терапії (в 1-й групі достовірно). Підвищення концентрації IgA в сировотці крові больних частіше всего відзначають при запальних процесах с залученням слизової оболонки, в даному випадку, помітно, в бронхолегочній системі [2, 4].

Результати проведених досліджень дають підставу вважати, що підвищення концентрації маркерів запалення в крові больних с ХСН обумовлено нейроендокринною активацією, венозним застоєм, системною гіпоксією, порушеннями мікроциркуляції, розвитком очагов некрозу в тканих (особливо в легких і печінки, де вихід такого процесу являється фіброзом) [1, 5]. Це пояснює причину негативних результатів антицитокинової терапії при ХСН в дослідженнях с застосуванням етанерцепта, нейтралізуючого ФНО в крові (рандомізовані дослідження RENAISSANCE, RECOVER), і инфліксимаба

(моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ ) (исследование АТТАСН), а также других противовоспалительных препаратов. Становится понятным нормализующий эффект по отношению к уровню маркеров воспаления современной терапии при ХСН, сочетающей применение  $\beta$ -АБ, снижающих активность симпато-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 судина, 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 → 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. Kazymyryk, 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 → 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