

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Александр Геннадьевич Кузьмин¹*, Владимир Владимирович Горбунов¹,
Елена Владимировна Горяинова¹, Егор Владимирович Богатиков², Ольга Дмитриевна Кошечая²

¹Читинская государственная медицинская академия,

²Дорожная клиническая больница на станции Чита-2

Реферат

Цель. Определить изменения содержания цитокинов, систолического внутрижелудочкового и межжелудочкового диссинхронизма у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Методы. В исследование включены 223 пациента (174 мужчины, 49 женщин), перенёсших Q-инфаркт миокарда левого желудочка, с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Про- и противовоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6, -4 и -10, интерферон гамма) исследовали в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Диссинхронизм изучали с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования, М-модального измерения левого желудочка и импульсно-волнового режима тканевого доплеровского исследования миокарда.

Результаты. Отмечено повышение содержания фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-6, интерферона гамма, сочетающееся со снижением количества интерлейкина-4 и -10 во всех группах. Максимальное увеличение содержания фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-6 выявлено в группе эксцентрической гипертрофии и дилатации левого желудочка. Между уровнем интерлейкина-6 и степенью межжелудочковой механической задержки, систолического и диастолического миокардиального стресса обнаружены положительные связи средней силы. В группе эксцентрической гипертрофии с дилатацией левого желудочка содержание фактора некроза опухолей альфа прямо коррелировало с временным интервалом от начала зубца Q на электрокардиограмме до начала потока в выносящем тракте левого желудочка, а также концентрацией N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида человека. При ремоделировании по типу эксцентрической гипертрофии без дилатации левого желудочка отмечены положительные связи средней силы между содержанием фактора некроза опухолей альфа и внутрижелудочковой механической задержкой, конечным диастолическим давлением в левом желудочке. В группе концентрической гипертрофии количество фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-6 положительно связано с электрокардиографическим интервалом от зубца Q до начала систолического доплеровского артефакта S.

Вывод. Один из факторов, способствующих сохранению патологического уровня фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-6 в плазме крови, — внутрижелудочковый и межжелудочковый диссинхронизм; сочетание дилатации, гипертрофии миокарда, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, диссинхронизма и токсического действия провоспалительных цитокинов на миокард способствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: цитокины, диссинхронизм, хроническая сердечная недостаточность.

CHANGES IN THE CONTENT OF SOME CYTOKINES DURING CHRONIC HEART FAILURE A.G. Kuzmin¹, V.V. Gorbunov¹, E.V. Goryainova¹, E.V. Bogatikov², O.D. Koshevaya². ¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia, ²Road Clinical Hospital, station Chita-2, Russia. **Aim.** To determine the changes in the content of cytokines, systolic intraventricular and interventricular dyssynchrony in patients with chronic heart failure. **Methods.** The study included 223 patients (174 males, 49 females) who suffered a Q wave myocardial infarction of the left ventricle, with clinical manifestations of chronic heart failure with functional class III according to the classification of the New York Heart Association. Pro- and anti-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, -4, and -10, interferon-gamma) were studied in blood plasma by enzyme immunoassay. Dyssynchrony was studied by pulsed-wave Doppler investigation, M-mode measurements of the left ventricle and pulsed-wave mode of tissue Doppler investigation of the myocardium. **Results.** Noted was an elevation of levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, interferon gamma, in combination with a reduction in the content of interleukin-4 and -10 in all groups. The maximum increase in the content of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 was found in the group of eccentric hypertrophy and dilatation of the left ventricle. Positive correlation links of medium strength have been established between the levels of interleukin-6 and the degree of interventricular mechanical delay, and between systolic and diastolic myocardial stress. In the group with eccentric hypertrophy and dilation of the left ventricle the content of tumor necrosis factor alpha directly correlated with the time interval from the beginning of the Q wave on the electrocardiogram to the beginning of the flow in the left ventricular outflow tract, as well as with the concentration of N-terminal fragment of the precursor of the human brain natriuretic peptide. During remodeling according to the type of eccentric hypertrophy without dilatation of the left ventricle observed were positive correlation links of medium strength between the content of the tumor necrosis factor alpha and the intraventricular mechanical delay, end-diastolic pressure in the left ventricle. In the group of concentric hypertrophy the content of the tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 is positively associated with electrocardiographic interval from the Q wave to the beginning of the systolic Doppler artifact S. **Conclusion.** One of the factors, which contributes to the preservation of abnormal levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in blood plasma is the intraventricular and interventricular dyssynchrony; the combination of dilatation, myocardial hypertrophy, systolic and diastolic left ventricular dysfunction, dyssynchrony and the toxic effects of proinflammatory cytokines on the myocardium contributes to progression of chronic heart failure. **Keywords:** cytokines, dyssynchrony, chronic heart failure.

В патофизиологии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) важную роль играет иммуновоспалительный процесс, опосредованный провоспалительными цитокинами [12]. Причины повышения активности цитокинов при ХСН пока неясны. Существует несколько теорий иммуновоспалительной активации: иммунологическая, теория миокардиального синтеза цитокинов, теория периферического синтеза и эндотоксинавая теория [2].

Наиболее изученный провоспалительный цитокин — фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), доказанными точками приложения его считают отрицательное инотропное действие на миокард, индукцию гипертрофии кардиомиоцитов, поражение их мембран и усиление процессов апоптоза, разрушение межклеточного коллагенового матрикса миокарда, усиление дисфункции эндотелия. Конечным исходом таких влияний становится ремоделирование сердца в виде дилатации и гипертрофии желудочков, миопатии скелетной мускулатуры, кахексии и др. [4]. Показана тесная связь между повышением активности провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и интерлейкин-6 (IL-6), в сыворотке крови и тяжестью ХСН [7]. Высокая концентрация ФНО α — независимый неблагоприятный прогностический фактор у больных с ХСН, превосходящий по своей точности и специфичности даже фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) [10].

Цель работы — исследование содержания некоторых цитокинов, систолического внутри- и межжелудочкового диссинхронизма у больных с ХСН III функционального класса.

В исследование включены 223 пациента (мужчин — 174, женщин — 49), средний возраст $60 \pm 8,7$ лет, перенёвших Q -инфаркт миокарда ЛЖ, с клиническими проявлениями ХСН III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. У 13% больных при эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностирована хроническая аневризма ЛЖ, в 42% случаев ИБС сочеталась с гипертонической болезнью.

Критериями включения служили перенесённый Q -инфаркт миокарда ЛЖ давностью 3–5 лет, по данным электрокардиографии (ЭКГ) синусовый ритм, признаки Q -инфаркта миокарда ЛЖ, при ЭхоКГ гиперэхогенность, истончение, гипокинезия, акинезия или дискинезия миокарда ЛЖ различной локализации.

Критериями исключения были перенесённый не Q -инфаркт миокарда ЛЖ, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет, по данным ЭКГ атрио-вентрикулярная блокада II–III степени, полная блокада ножки или ножек пучка Гиса, фибрилляция-трепетание предсердий.

Контрольную группу составили 30 условно здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений ИБС и ХСН.

Наличие ХСН доказывали на основании клинических признаков, объективных данных дисфункции сердца (ЭКГ, ЭхоКГ). Тяжесть клинических проявлений и функциональный класс ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния [5]. Функциональный класс ХСН устанавливали в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Все больные с учётом функционального класса, сопутствующей патологии и возраста получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты.

ЭхоКГ выполнена на аппарате «Vivid-7» («General Electric», США) по стандартной методике секторным мультимодальным датчиком 3S (частотный диапазон 1,5–3,6 МГц). На основании обобщённых критериев определения типа ремоделирования ЛЖ [3] нами выделены следующие типы: нормальная геометрия, эксцентрическая гипертрофия с дилатацией ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия без дилатации ЛЖ, концентрическая гипертрофия ЛЖ. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса, рассчитанной по формуле Simpson [6]. Для характеристики пред- и постнагрузки ЛЖ рассчитывали систолический миокардиальный стресс, диастолический миокардиальный стресс, конечное диастолическое давление ЛЖ и давление заклинивания лёгочной артерии [1].

Внутрижелудочковый систолический диссинхронизм, или внутрижелудочковую механическую задержку (ВЖМЗ), оценивали с помощью: (1) импульсно-волнового режима тканевого доплеровского исследования миокарда (ТДМ), (2) М-режима, (3) импульсно-волнового доплеровского исследования.

1) В импульсно-волновом режиме ТДМ из верхушечного доступа в позициях 2 и 4 камеры измеряли интервал от зубца Q до начала

Таблица 1

Показатели диссинхронизма преднагрузки и поствагрузки на левый желудочек (ЛЖ)

Показатель	Морфофункциональный тип				
	Контроль	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия с дилатацией ЛЖ	Эксцентрическая гипертрофия без дилатации ЛЖ	Концентрическая гипертрофия
	(n=30)	(n=25)	(n=38)	(n=32)	(n=30)
ВЖМЗ, мс	25±5,3	126±8#	137±11#	131±6,6#	133±5,5#
$Q-Ts$, мс	10±3,2	63±4,1#	79±6,1*#	77±5,4*#	72±5,2*#
$MЖМЗQ_{AO}-Q_{LA}$, мс	12±4,5	33±3,5#	17±8*#	11±2,9*#	15±4,8*#
$MЖМЗ_{TDM}$, мс	11±4,9	39±2,1#	51±4,4*#	49±3,3*#	48±3,5*#
ДЗЛА, мм рт.ст.	12,8±1,3	15±1,2	16,5±1,2	16,6±1,5	16±0,9
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	16,3±2,4	18±1,9	20±2,8	20±0,7	19,8±0,7
$MC_{сисст}$, дин/с	144,6±17	203±32	230±12	210±18	218±23
$MC_{диаст}$, дин/с	145±11	199±32	251±19	240±29	192±13

Примечание: *различия с нормальной геометрией ЛЖ ($p < 0,05$); #различия с контролем ($p < 0,001$); ВЖМЗ – внутрижелудочковая механическая задержка; $Q-Ts$ – интервал от зубца Q ЭКГ до начала систолического доплеровского артефакта S ; $MЖМЗQ_{AO}-Q_{LA}$ – межжелудочковая механическая задержка; $MЖМЗ_{TDM}$ – межжелудочковая механическая задержка при тканевой доплеровской миокардиальной эхокардиографии; ДЗЛА – давление заклинивания лёгочной артерии; КДД ЛЖ – конечное диастолическое давление в ЛЖ; $MC_{сисст}$ – систолический миокардиальный стресс; $MC_{диаст}$ – диастолический миокардиальный стресс.

систолического доплеровского артефакта S ($Q-Ts$) в шести базальных и шести медиальных сегментах ЛЖ с учётом его деления на 16 сегментов. Значимой ВЖМЗ считали разницу между самыми поздними и самыми ранними участками сокращения ЛЖ более 30 мс [1].

2) В М-режиме ЭхоКГ из парастерального доступа по короткой оси на уровне папиллярных мышц измеряли время от максимального систолического движения межжелудочковой перегородки до максимального систолического движения задней стенки. Значимой ВЖМЗ считали задержку движения задней стенки ЛЖ более 60 мс [9].

3) В режиме импульсно-волнового доплера ЭхоКГ, синхронно с ЭКГ, из апикального доступа в позиции 5 камер измеряли отрезок времени от начала QRS ЭКГ до начала потока в выносящем тракте ЛЖ. Значимой ВЖМЗ считали замедление интервала более 140 мс [8].

Межжелудочковый диссинхронизм, или межжелудочковую механическую задержку (МЖМЗ), исследовали с помощью: (1) импульсно-волнового доплера ЭхоКГ и (2) импульсно-волнового режима ТДМ.

1) В режиме импульсно-волнового доплера ЭхоКГ из парастерального доступа по короткой оси на уровне корня аорты и апикального доступа в позиции 5 камеры изме-

ряли время от начала комплекса QRS ЭКГ до начала потока в выносящем тракте ЛЖ и правого желудочка. Полученную разницу между пресистолическими интервалами более 40 мс трактовали как значимую межжелудочковую задержку ($MЖМЗQ_{AO}-Q_{LA}$) [8].

2) В режиме импульсно-волнового доплера ТДМ из апикального доступа в позиции 4 камеры измеряли время от начала комплекса QRS ЭКГ до начала систолического движения базальных сегментов правого желудочка и ЛЖ, разницу более 40 мс считали значимой межжелудочковой механической задержкой ($MЖМЗ_{TDM}$) [11].

Содержание провоспалительных (ФНО α , IL-6, интерферон гамма) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов исследовали при помощи иммуноферментного анализа в плазме крови с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест» (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 7.0 и пакета программ «Biostat». Распределения вариационных рядов морфологических показателей и концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида человека подчинялись критериям нормального и представлены в виде $M \pm \sigma$, при сравнении средних величин использовали параметрические методы анализа. Для сравнения сред-

Содержание исследуемых цитокинов

Показатель	Морфофункциональный тип				
	Контроль	Нормальная геометрия	Эксцентрическая гипертрофия с дилатацией ЛЖ	Эксцентрическая гипертрофия без дилатации ЛЖ	Концентрическая гипертрофия
	(n=30)	(n=25)	(n=38)	(n=32)	(n=30)
IL-6, пг/мл	[2,8] 2,48; 3,03	[5,29]# 3,25; 6,05	[7,4]##* 5,28; 8,06	[7,4]# 5; 7,4	[7,01]# 5,13; 7,62
ФНО α , пг/мл	[6,63] 5,61; 7,79	[8,36] 6; 10	[10,03]##* 4,55; 14,57	[9,2]# 5,2; 14,57	[9,4]# 9,27; 14,5
ИФН γ , пг/мл	[5,2] 4,2; 6,2	[5,78] 3,13; 6,48	[5,73] 3,33; 6,61	[5,2] 4,01; 5,72	[5,72] 3,6; 7,45
IL-4, пг/мл	[0,58] 0,31; 0,88	[0,48] 0,37; 0,55	[0,45] 0,16; 0,69	[0,44] 0,12; 0,51	[0,48] 0,25; 0,86
IL-10, пг/мл	[0,87] 0,81; 0,97	[0,61] 0,19; 0,69	[0,5]# 0,24; 0,69	[0,47]# 0,26; 0,56	[0,45]# 0,31; 0,55

Примечание. Результаты выражены в виде медианы [Me] с интерквартильным размахом (25-75-й перцентиль). *Различия с нормальной геометрией левого желудочка (ЛЖ) $p < 0,05$; #различия с контролем $p < 0,05$. IL – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухолей альфа; ИФН γ – интерферон гамма.

них величин использовали критерий Стьюдента (t), различия считали достоверными при $p < 0,05$. Распределение вариационных рядов цитокинов не подчинялось критериям нормальности, поэтому применены непараметрические методы анализа. Для оценки различий использовали критерий Краскела-Уоллиса, с последующим сопоставлением групп с помощью критерия Даннета. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Известно, что после Q-инфаркта миокарда ЛЖ на фоне нормальной длительности комплекса QRS наряду со структурными изменениями сердца и нарушениями внутрисердечной гемодинамики в 51% случаев регистрируется систолический диссинхронизм [13]. В предыдущих исследованиях мы выявили, что внутри- и межжелудочковый диссинхронизм ассоциируется с тяжестью клинических проявлений. Во всех изучаемых группах с ХСН III функционального класса в сравнении с контролем регистрировался внутри- и межжелудочковый диссинхронизм (табл. 1).

При изучении содержания цитокинов мы отметили повышение количества ФНО α , IL-6 и интерферона гамма, сочетающееся со снижением IL-4 и IL-10 во всех группах (табл. 2). Однако в сравнении с контролем достоверно увеличен уровень ФНО α , IL-6 и снижен IL-10. Максимальное увеличение со-

держания ФНО α и IL-6 выявлено в группе эксцентрической гипертрофии и дилатации ЛЖ.

Предполагая, что одним из пусковых механизмов синтеза провоспалительных цитокинов является систолический внутри- и межжелудочковый диссинхронизм, мы провели корреляционный анализ между изучаемыми показателями. В группе с нормальной геометрией ЛЖ установили положительные связи средней силы между содержанием ФНО α и показателями Q_{AO} (временной интервал, измеряемый от начала зубца Q на ЭКГ до начала потока в выносящем тракте левого желудочка), $MЖМЗQ_{AO}-Q_{ЛА}$ и давлением заклинивания лёгочной артерии ($r=0,33$, $r=0,38$ и $r=0,36$ соответственно). Между количеством IL-6 и величинами $MЖМЗ_{TDM}$, систолического и диастолического миокардиального стресса обнаружены положительные связи средней силы ($r=0,4$, $r=0,39$ и $r=0,33$ соответственно). В группе эксцентрической гипертрофии с дилатацией ЛЖ содержание ФНО α прямо коррелирует с показателем Q_{AO} ($r=0,31$) и концентрацией N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида человека ($r=0,38$). Содержание IL-6 связано положительно с диастолическим и систолическим миокардиальным стрессом ($r=0,39$ и $r=0,35$ соответственно). При ремоделировании по типу

эксцентрической гипертрофии без дилатации ЛЖ отмечены положительные связи средней силы между содержанием ФНО α и ВЖМЗ, КДД ЛЖ ($r=0,39$ и $r=0,42$). В группе концентрической гипертрофии содержание ФНО α и IL-6 положительно связано с Q-Ts ($r=0,37$ и $r=0,32$ соответственно).

ВЫВОД

Один из факторов, способствующих сохранению патологического уровня ФНО α и IL-6 в плазме крови, — внутрижелудочковый и межжелудочковый диссинхронизм. Сочетание дилатации, гипертрофии миокарда, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, диссинхронизма и негативного действия на миокард провоспалительных цитокинов способствует прогрессированию ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин М.Н. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. — М.: Инсвязьиздат. — 2006. — 104 с.
2. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И. Микрофлора кишечника у больных с хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Сердеч. недост. — 2003. — №4. — С. 256–260.
3. Кузьмин А.Г., Горбунов В.В., Гoriaинова Е.В., Кузьмина О.В. Систолический диссинхронизм как один из показателей дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — №1 (77), часть 1. — С. 91–97.
4. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. — 1999. — №3. — С. 66–73.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) // Сердеч. недост. — 2010. — Т. 11, №1. — С. 69–160.
6. Нелсон Б., Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е издание. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
7. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST) // Circulation. — 2001. — Vol. 103, N 16. — P. 2055–2059.
8. Lane R.E., Chow A.W.C., Chin D. et al. Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 10–16.
9. Popovic Z.B., Grimm R.A., Perlic G. et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2002. — Vol. 13, N 12. — P. 1203–1208.
10. 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. — Vol. 35, suppl. A. — P. 1183.
11. St. John Sutton M., Scott C.N. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23. — P. 509–511.
12. Von Haehling S., Jankowska E.A., Anker S.D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart pathophysiology and therapeutic implications // Basic Res. Cardiol. — 2004. — Vol. 99, N 1. — P. 18–28.
13. Yu C.M., Chan Y.S., Zhang Q. et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 2251–2257.