

ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ



Абдурахманов Мамур Мустафаевич, Хамраев Азамат Норкулович, Раджабова Малохат Собировна
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ПРОИНФЛАММАТОР СИТОКИНЛАР ВА С-РЕАКТИВ ОҚСИЛ ДИНАМИКАСИ КЎРСАТКИЧЛАРИ ТЕРАПИЯ ФОНИДА

Абдурахманов Мамур Мустафаевич, Хамраев Азамат Норкулович, Раджабова Малохат Собировна
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

INDICATORS OF THE DYNAMICS OF CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF THERAPY

Abdurakhmanov Mamur Mustafaeovich, Khamraev Azamat Norkulovich, Radjabova Malohat Sobirovna
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: info@bdti.uz

Резюме. Тадқиқот мақсади: қон плазмасидаги С-реактив оқсил (СРО) ва яллиғланишга қарши ситокинларнинг таркиби ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) табиати билан боғлиқлигини ва сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда комплекс даволаш натижасида динамик кўрсаткичларни ўрганиш. Материаллар ва услублар. Тадқиқотда илгари миокард инфаркти бўлган СЮЕ билан оғриган 126 бемор иштирок этди. Яллиғланиш жараёнининг фаоллигини аниқлаш учун С-реактив оқсил ва ситокинлар даражаси аниқланди; ўсимта некрози омили - α (ЎНО- α), интерлейкинлар: ИЛ-1 β ва ИЛ-6. Натижалар. Беморларда СРО ва яллиғланишга қарши ситокинлар даражаси юқори бўлган ва назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилган. С-реактив оқсил индекслари 3,9 марта, ИЛ-6 - 5,6 марта, ИЛ-1 β - 4,6 марта, ЎНО- α 3,1 марта юқори бўлган. Ангиотензинга айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторларидан фойдаланиш СЮЕ III функционал синфи бўлган беморларда яллиғланишга қарши ситокинлар даражасининг пасайишига олиб келди ва бу ушбу гуруҳдаги беморларда ААФ ингибиторларининг эришилган яхши таъсирини тушунтиради. Худди шу натижаларга β -блокаторларни (ББ) қўллаш билан эришилди. Хулоса. Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатадики, инфарктдан кейинги атеросклероз фонида СЮЕ иммуноинфламматоар ситокин фаоллашуви фонида ривожланиди, унинг ривожланиши даражаси касалликнинг оғирлигига тўғридан-тўғри пропорционалдир. ЎНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 яллиғланишга қарши ситокинлар кўрсаткичларининг сезиларли пасайиши ААФ ингибиторлари ва КА ларни қўллаган беморлар гуруҳида аниқланди.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, ситокинлар, С-реактив оқсил.

Abstract. The purpose of the study: to study the content and correlation of C-reactive protein (CRP) and pro-inflammatory cytokines in blood plasma with the nature of chronic heart failure (CHF), and dynamic indicators as a result of complex treatment in patients with heart failure. Materials and methods. The study included 126 patients with CHF who had previously had myocardial infarction. To determine the activity of the inflammatory process, the levels of C-reactive protein and cytokines were determined; tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukins: IL-1 β and IL-6. Results. The levels of CRP and pro-inflammatory cytokines in patients were high and significantly differed from the control group. The indicators of C-reactive protein were 3.9 times higher, IL-6 - 5.6 times, IL-1 β - 4.6 times, TNF- α 3.1 times. The use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors led to a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines in patients with functional class III CHF, and this explains the achieved good effect of ACE inhibitors in patients of this group. The same results were achieved with the use of β -blockers (BB). Conclusion. These studies indicate that CHF against the background of postinfarction atherosclerosis develops against the background of immunoinflammatory cytokine activation, the degree of development of which is directly proportional to the severity of the disease. A significant decrease in the indices of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6 was determined in the group of patients who used ACE inhibitors and CAs.

По статистическим данным заболеванием хронической сердечной недостаточностью (ХСН) страдают более 37,7 млн людей в мире. Появление и использование в практике современных фармакологических препаратов таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензина превращающего фермента недостаточно продлевают продолжительность жизни пациентов. Становится необходимым изучение механизмов возникновения и развития данной патологии, для определения тактики лечения и предотвращения развития у пациентов ишемической болезнью сердца (ИБС). Развитие дисфункции левого желудочка (ЛЖ) с переходом в выраженную ХСН происходит с участием иммунной активации и системного воспаления [3.5.7]. Провоспалительные цитокины, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF- α) активно участвуют в развитии системного воспаления. [2].

Целью исследования; определение уровня и связи между провоспалительными цитокинами и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с характером хронической сердечной недостаточности и в динамике проводимого лечения у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Материалы и методы. Данное исследование было проведено на 126-ти пациентах, 109 (86,5%) из них составили мужчины, а 17(13,5%), составили женщины. Средний возраст исследуемых пациентов составил 56,6 \pm 10,8 лет, которые ранее перенесли инфаркта миокарда 4 месяца назад. Функциональный класс (ФК) ХСН определяли классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) с использованием теста 6-ти минутной ходьбы. В результате ХСН I ФК установлено у 29 (23%) пациентов, у 43 (36%) пациентов диагностирована ХСН II ФК, а у 42 (33%) пациентов ХСН III ФК и IV ФК ХСН установлен у 10 (8%) пациентов. В контрольную группу вошли 30 здоровых (средний возраст которых 49,9 \pm 6,4 лет).

Все больные нами распределены на четыре группы: 1-ая группа (n=35) пациенты, которые на фоне базисной терапии дополнительно использовали β -адреноблокаторы (БАБ) (бисопролол 2,5-5 мг в сутки), 2-ая группа (n=25) - пациенты кото-

рые дополнительно использовали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (лизиноприл 10 мг в сутки), 3-я группа (n=50), которые дополнительно использовали комбинацию БАБ и иАПФ. 4-ая группа (n=16) пациенты группы сравнения, которые использовали базисную терапию, без включения БАБ и иАПФ в схему терапии. Базисная терапия составляли: гиполипидемические средства (розувостатин 20 мг в сутки), нитраты при необходимости (кардикет 20 мг/сут), антиагреганты (аспирин 75-150 мг в сутки / курантил 200 мг в сутки), антагонисты кальция (нормадин 10 мг в сутки). Исследования пациентов осуществляли перед началом лечения и после 9-ти недель проводимой консервативной терапии. Активность воспалительного процесса оценивалась уровнем С-реактивного белка в плазме крови. Цитокиновый профиль определяли по уровню TNF- α , IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови, иммуноферментным твердофазным методом с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург),

Результаты и обсуждение. Нами определено, что содержание провоспалительных цитокинов и СРБ у больных были повышены и достоверно отличались в отношении содержания цитокинов группы контроля. Определено, что содержание СРБ было повышено в 3,9 раза, IL-1 β — 4,6 раза, IL-6 — в 5,6 раза, TNF- α в 3,1 раза (табл. 1).

В результате проведенного лечения в группе больных основной группы уровень провоспалительных цитокинов и СРБ снижался, будучи повышенным в сравнении с показателями контрольной группы.

Содержание СРБ у пациентов в результате терапии уменьшилось на 26% и было достоверным в отношении исходных данных (p < 0,01). Уровень IL-1 β у пациентов снижалась на 48% и было достоверным в отношении от исходных показателей (p < 0,001). Значения IL-6 снизилась на 19% (p < 0,05). Показатели TNF- α снизились в общей группе пациентов на 45% (p < 0,001), было достоверным в отношении от исходных показателей.

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов, СРБ в сыворотке крови на фоне проводимой терапии (Ме (25% - 75%))

Показатели	Контрольная группа, n=30	Больные с ХСН, n=126		P, до и после лечения*
		До лечения	После лечения	
СРБ, мг/л	1,15 (0,49-1,72)	4,52 (3,46-6,51)	3,35 (2,5-4,3)	p<0,01
TNF- α , пг/мл	36,51 (32,73-39,6)	113,35 (72,2-219,7)	62,91 (32,6-102,4)	p<0,001
IL - 1 β , пг/мл	34,34 (31,71-36,6)	156,71 (110,4-275,4)	82,43 (47,7-118,8)	p<0,001
IL - 6, пг/мл	17,24 (14,7-20,4)	97,01 (68,6-149,7)	79,02 (55,6-118,2)	p<0,05

* - достоверность различий рассматривалась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок

Таблица 2. Динамические показатели содержания провоспалительных цитокинов и СРБ в результате терапии в зависимости от ФК ХСН (Ме (25% — 75%))

Показатели		I ФК ХСН n=29 (23%)	II ФК ХСН n=45 (36%)	III ФК ХСН n=42 (33%)	IV ФК ХСН n=10 (8%)
СРБ, мг/л	До леч	3,4 (2,1-3,7)	4,9 (3,5-8,2)	5,9 (4,0-6,9)	4,1 (3,6-5,8)
	После леч	2,8 (1,7-5,2)	2,8 (1,8-3,78)	4,1 (3,1-5,3)	3,9 (3,3-4,3)
	%	-15,6	-42,5	-31,3	-5,0
	P д-п*	<0,05	<0,01	<0,01	"0,05
TNF-α пг/мл	До леч	74,7 (49,2-159,7)	99,4 (58,1-239,8)	157,4 (108,8-240,0)	111,8 (85,7-172,5)
	После леч	36,10 (13,0-82,9)	62,90 (42,8-197,7)	80,70 (38,8-137,2)	51,41 (10,6-118,5)
	%	-51,7	-36,7	-36,7	-54,0
	P д-п	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-1β пг/мл	До леч	133,0 (104,0-150,4)	156,7 (102,9-203,1)	160,5 (110,2-287,2)	282,0 (224,3-356,2)
	После леч	82,4 (53,3-100,0)	103,8 (48,3-168,3)	94,6 (45,4-116,7)	59,8 (54,6-72,4)
	%	-38,3	-27,4	-41,0	-74,7
	P д-п	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
IL-6, пг/мл	До леч	87,6 (51,4-111,6)	92,1 (71,7-114,5)	128,5 (94,5-194,3)	59,5 (21,1-102,2)
	После леч	83,1 (70,8-129,8)	79,0 (65,3-112,3)	89,9 (47,1-114,3)	52,0 (3,3-274,2)
	%	-3,1	-14,9	-30,0	-12,6
	P д-п	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

* - достоверность различий рассматривалась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок

Таблица 3. Динамика уровней С-реактивного белка и цитокинов в зависимости от использования разных схем лечения (Ме (25% — 75%))

Показатели		Препараты			
		Стандартная терапия n=16	Бисопролол n=35	Лизиноприл =25	Бисопролол+лизиноприл+ n=50
СРБ, мг/л	До леч	4,7 (4,3-6,3)	3,7 (3,4-6,5)	4,8 (3,2-6,3)	5,1 (3,4-74)
	После леч	5,4 (2,9-8,2)	2,9 (1,6-4,1)	3,4 (2,7-4,0)	2,9 (1,9-5,1)
	% динамики	+14,8	-21,4	-30,1	-43,1
	рд-п	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
TNF-α, пг/мл	До леч	100,0 (72,3-85,7)	100,1 (56,0-187,9)	138,2 (74,7-338,1)	157,4 (82,9-241,2)
	После леч	94,7 (86,1-105,8)	84,6 (54,9-102,4)	32,6 (13,2-89,2)	67,4 (44,4-218,3)
	% динамики	-5,3	-19,5	-76,3	-57,2
	P д-п	>0,05	<0,05	<0,001	=0,001
IL-1β, пг/мл	До леч	210,8 (102,9-292,6)	133,0 (87,9-155,6)	284,6 (134,7-338,1)	174,6 (110,3-335,7)
	После леч	199,4 (56-569,3)	113,1 (84-384,7)	63,5 (45,4-95,3)	68,9 (47,2-101,8)
	% динамики	-5,4	-14,9	-77,9	-60,0
	P д-п	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01
IL-6, пг/мл	До леч	89,9 (81,4-101,6)	92,0 (54,8-111,6)	122,1 (75,0-186,2)	102,4 (75,7-170,7)
	После леч	85,6 (78,6-96,1)	90,5 (76,9-128,1)	45,2 (31,8-88,8)	79,0 (68,2-118,2)
	% динамики	-4,7	-1,6	-63,0	-22,9
	P д-п	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05

* - достоверность различий рассматривалась на основании критерия Краскела-Уоллиса для связанных выборок

В результате исследования динамических показателей цитокинов и СРБ в зависимости от тяжести сердечной недостаточности (ФК ХСН) выявлено (таблица 2), что у пациентов с I ФК

ХСН имеется достоверное уменьшение показателей ФНО-а в результате терапии, до показателя в группе контроля, на 51,7% от исходных данных (p<0,001), показатель СРБ снизился на 15,6%

(<0,05), IL-1 β - на 38,3% (p<0,01), IL-6 - на 3,1% (p>0,05), в сроки через 9 недель от начала лечения. У пациентов со II ФК ХСН, показатель СРБ уменьшился на - 42,5%, IL-1 β - на 27,4% и IL-6 - на 14,9%, TNF- α - на 36,7%. В группе пациентов с III ФК ХСН, показатель IL-1 β уменьшился - на 41,0%, IL-6 - на 30,0%, TNF- α - на 36,7%. Уровень СРБ в плазме крови пациентов в этой группе, в результате терапии уменьшилась на 31,3% от исходных данных (p<0,01). В крови пациентов с IV ФК ХСН отмечено не достоверное снижение уровня содержания СРБ. Концентрация СРБ снизилась на 5% (p>0,05). Установлено достоверное снижение содержания IL-1 β на 74,7% (p<0,001) и ФНО- α — на 54,0% (p<0,001), уровень IL-6 на фоне проводимого лечения уменьшился на 12,6% (p<0,05). Учитывая вышеизложенное, можно сделать выводы, что проведенная терапия приводила к снижению уровней СРБ, TNF- α , IL-1 β и тенденция к снижению ИЛ-6 в общей группе наблюдения.

У больных при использовании комплексного лечения более значительное и достоверное уменьшение уровня определено цитокина ФНО- α , снижение IL-1 β наблюдали в группе пациентов с III и IV ФК ХСН, и IL-6 – в группе пациентов с IV ФК ХСН.

Уровень исследуемых цитокинов и СРБ у пациентов с ХСН в результате использования различных схем лечения во всех группах снижалась (табл. 3).

В 1-й группе пациентов, при использовании БАБ, данные СРБ достоверно уменьшились на 21,4%, TNF- α — на 19,5% и IL-1 β — на 14,9%, в отношении от исходных данных. А уровень IL-6 снижался мало, всего на 1,6%. Во 2-ой группе где использовали иАПФ, динамические показатели уровня СРБ в результате терапии достоверно уменьшились на 30,1%, TNF- α - на 76,3%, IL-1 β - на 77,9%, IL-6 - на 63,0%, в отношении от исходного уровня.

У пациентов получавших в комплексе со стандартным лечением БАБ и иАПФ (группа 3), уровни СРБ, TNF- α и IL-1 β были достоверно снижены от показателей исходных данных. Показатели СРБ в сыворотке крови пациентов снизились на 43,1% (p<0,01), TNF- α — на 57,2% (p<0,001), IL-1 β — на 60,0% (p<0,001) и уровень IL-6 уменьшился на 22,9% (p<0,05).

В группе пациентов не использовавших β -адреноблокаторы и иАПФ, показатели СРБ повышались на 14,8%, а уровень провоспалительных цитокинов уменьшалась: TNF- α на 5,31%, IL-1 β на 5,4%, IL-6 на 4,7%, но эти изменения были недостоверны (p>0,05).

Выявленные нами клинические проявления отмечают, что TNF- α и IL-6 дополнительно способствуют выделению стресс-активированных

цитокинов в большом количестве при прогрессировании сердечной недостаточности. Поэтому антицитокиновая терапия является патогенетически обоснованной частью комплексного лечения ХСН [1,3,6].

Результаты использования иАПФ уменьшало высвобождения провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН III функционального класса, и приводило положительным клиническим результатам при комбинированном использовании иАПФ и АК. Также достигнуты хорошие результаты при использовании БАБ. Эффективность использования БАБ во многом связана иммунокорригирующим действием на активированную дизрегуляцию цитокинового звена иммунитета у больных ХСН.

Данные исследования проведенное нами показывает что если включить иАПФ в курс лечения приводит к снижению высвобождения провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН III ФК, что подтверждает очень хороший эффект иАПФ и АК пациентов данной группы. Хороший эффект БАБ может быть связано с их иммунорегулирующим влиянием на активированную при хроническом сердечном недостаточностью не регулируемого цитокинового звена.

Выводы:

1. Определено, что хроническая сердечная недостаточность на фоне постинфарктного кардиосклероза обусловлена иммуновоспалительной цитокиновой активацией, которая прямо пропорционально связана с тяжестью клинических проявлений.

2. Показатели цитокинов сыворотки крови, могут чувствительно использоваться для своевременной диагностики, прогноза, а так же для динамического наблюдения течения ХСН и определения эффективности и прогнозирования проводимого комплексного лечения, в том числе использования иАПФ и бета-блокаторов.

Литература:

1. Драпкина О. М., Концевая А. В.1, Кравченко А. Я.2, Будневский А. В., Токмачев Р. Е., Черник Т. А. Биомаркеры ST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью Российский кардиологический журнал 2021;26(S3):4530
2. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. — 2010. — № 2. — С. 69-72.
3. Кручинкина Е. В., Рябов В. В Иммуный ответ при декомпенсации ишемической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2018; 1 (153): 72-77.

4. Ольбинская, Л. И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью β -адреноблокаторов / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова, С. Б. Игнатенко // Серд. недостаточность. — 2006. - Т. 7, №3 (37). - С. 116-120.
5. Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Терапевтический Архив. 2016;88(9):106-110. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
6. Van Tassell BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). Clin Cardiol. 2017 Sep; 40 (9): 626-32. DOI: 10.1002/clc.22719
7. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016;13(6):368-78. doi:10.1038/nrcardio.2016.25.

ПОКАЗАТЕЛИ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Абдурахманов М.М., Хамраев А.Н., Раджабова М.С.

Резюме. Цель исследования: изучить содержа-

ние и корреляцию С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов в плазме крови с характером хронической сердечной недостаточности (ХСН), и динамические показатели в результате комплексного лечения у пациентов с сердечной недостаточностью. Материалы и методы. В исследование были включены 126 больных с ХСН, ранее перенесших инфаркт миокарда. Для определения активности воспалительного процесса определяли уровни С-реактивного белка, цитокинов; фактора некроза опухоли - α (TNF- α), интерлейкинов: IL-1 β и IL-6. Результаты. Показатели СРБ и провоспалительных цитокинов у больных, были высокими и достоверно отличались от контрольной группы. Показатели С-реактивного белка было больше в 3,9 раза, IL-6 - в 5,6 раза, IL-1 β - 4,6 раза, TNF- α в 3,1 раза. Использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) приводило к уменьшению уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН III функционального класса, и это объясняет достигнутый хороший эффект иАПФ у пациентов данной группы. Такие же результаты достигнуты и при использовании β -адреноблокаторов (БАБ). Заключение. Данные исследования свидетельствуют о том, что ХСН на фоне постинфарктного атеросклероза развивается на фоне иммуновоспалительной цитокиновой активации, степень развития которой прямо пропорционально тяжести заболевания. Определено, достоверное уменьшение показателей провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 в группе больных у которых использованы иАПФ и АК.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, С-реактивный белок.