

¹Ж.А. Садырова, ¹В.Ж. Кудабаяева, ²Р.У. Мухамбетова

¹Казахстанско-Российский медицинский университет

²Городской больницы скорой неотложной помощи

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

Целью исследования явилось изучение провоспалительных и противовоспалительного цитокинов при хронической сердечной недостаточности у больных ревматической болезнью сердца с систолической дисфункцией левого желудочка. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о патогенетической связи между активацией системы цитокинов и прогрессированием систолической дисфункции левого желудочка у больных ревматической болезнью сердца при выраженной хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: цитокины, хроническая сердечная недостаточность, ревматическая болезнь сердца.

В настоящее время проблема ревматической болезни сердца как исход острой ревматической лихорадки, по-прежнему привлекает к себе внимание из-за высокой распространенности и инвалидизации у большей части лиц трудоспособного возраста [1,2]. Несмотря на то, что с середины XX века отмечалось резкое снижение заболеваемости ревматической лихорадкой, вспышки заболевания наблюдались даже в развитых странах мира [3]. Основным и тяжелым осложнением ревматической болезни сердца, приводящей к смерти пациентов, является развивающаяся хроническая сердечная недостаточность [4]. Патогенез хронической сердечной недостаточности связывают с нейрогормональной теорией, включающей чрезмерную активность ренин – ангиотензин – альдостероновой и симпатoadреналовой систем [5]. За последние годы нейрогормональная теория дополнилась данными об участии в патогенезе заболевания провоспалительных цитокинов [6]. Особый интерес представляет изучение взаимосвязей систолической дисфункции левого желудочка у больных ревматической болезнью сердца и системы цитокинов при хронической сердечной недостаточности.

Целью исследования явилось изучение провоспалительных (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) и противовоспалительного (интерлейкин-4) цитокинов при хронической сердечной недостаточности у больных ревматической болезнью сердца с систолической дисфункцией левого желудочка.

Материалы и методы исследования

Обследованы 42 больных мужского и женского пола, с ревматической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса (по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца). Диагноз ревматической болезни сердца выставлялся по критериям, предложенным Ассоциацией ревматологов России (2003). В группу больных с II функциональным классом хронической сердечной недостаточности вошли 16 больных ревматической болезнью сердца. Из них у 6 больных наблюдались поражения митрального клапана с преобладанием стеноза. У 5 человек поражения митрального клапана с преобладанием недостаточности. У 3 больных – поражения аортального клапана с преобладанием недостаточности. У 2 пациентов – комбинированные поражения митрального и аортального клапанов сердца. В группу больных с III функциональным классом вошли 26 больных. Из них у 4 больных наблюдались поражения митрального клапана с преобладанием стеноза. У 8 человек – поражения митрального клапана с преобладанием его недостаточности. У 5 больных – поражения аортального клапана с преобладанием его недостаточности. У 9 пациентов – комбинированные поражения митрального и аортального клапанов сердца. Возраст обследованных от 38 лет до 64 лет.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Из исследования исключались больные с сопутствующей ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, обструктивными заболеваниями легких.

Цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-4) определяли в сыворотке крови с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы «ProCon» (Россия). Эхокардиографические исследования проводили на аппарате «Алока-1700» (Япония). Для оценки систолической функции левого желудочка определяли конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), который рассчитывали по формуле L. Teicholz и соавторы (1976 г.), и фракцию выброса (ФВ).

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTIKASoftIns, (США).

Результаты и их обсуждение

Исследование уровня фактора некроза опухоли- α выявило достоверное его повышение у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса ($p < 0.01$), по сравнению с показателями практически здоровых лиц (таблица 1). Максимальная концентрация интерлейкина-1 β наблюдалась также у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Однако по сравнению с больными II функционального класса увеличение интерлейкина-1 β было небольшим. Достоверное увеличение этого показателя было только относительно показателя практически здоровых лиц ($p < 0.05$).

Изменения уровня интерлейкина-6 у больных ревматической болезнью сердца в сыворотке крови были недостоверными (см. таблицу 1).

Изучение уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 у больных ревматической болезнью сердца выявило его увеличение при хронической сердечной недостаточности. У больных с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса увеличение этого показателя было несущественным. Высокий уровень активности интерлейкина-4 наблюдался у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по сравнению с контрольной группой ($p < 0.001$) и больными II функционального класса ($p < 0.01$).

Взаимосвязь активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных ревматической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса характеризовалась положительной корреляцией между интерлейкином -1 β и интерлейкином-4 ($r=+0.54$), ($p<0.05$). У больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса уровни фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 β положительно коррелировали между собой ($r=+0.56$), ($p<0.05$), и с уровнем интерлейкина-4 ($r=+0.64$), ($p<0.05$).

Таблица 1 - Уровень цитокинов при хронической сердечной недостаточности у больных ревматической болезнью сердца (M \pm m)

группы больных	фактор некроза опухоли - α (пг/мл)	интерлейкин -1 β (пг/мл)	интерлейкин -6 (пг/мл)	интерлейкин -4 (пг/мл)
Контроль (n=20)	56,73 \pm 5,18	33,74 \pm 3,84	40,12 \pm 4,52	50,12 \pm 5,24
ХСН II ФК(n=16)	67,82 \pm 5,36**	41,12 \pm 4,34	50,48 \pm 5,48	59,48 \pm 5,81***
ХСН III ФК(n=26)	82,82 \pm 5,03*	47,56 \pm 4,45**	42,91 \pm 5,23	92,90 \pm 7,31****

Примечание: p – достоверность различий между сравниваемыми группами

*p<0.01 по сравнению с показателями контрольной группы;

**p<0.05 по сравнению с показателями контрольной группы;

***p<0.001 по сравнению с показателями контрольной группы;

****p<0.001 по сравнению с показателями группы II функционального класса.

Изучение гемодинамических параметров систолической дисфункции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса при ревматической болезни сердца показало увеличение конечного диастолического объема до 267.93 \pm 14.18 мл; конечного систолического объема до 168.25 \pm 11.12 мл; снижении фракции выброса до 34.30 \pm 2.04%. У больных с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса конечный диастолический объем составил 170.58 \pm 12.65 мл; конечный систолический объем – 78.66 \pm 10.71 мл; фракция выброса – 59.66 \pm 1.78%, по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0.001$).

Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями активности цитокинов у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса при ревматической болезни сердца и систолической функцией левого желудочка выявил отрицательную корреляционную связь между уровнем фактора некроза опухоли- α и фракцией выброса ($r=-0.44$), ($p<0.05$). Уровень интерлейкина-1 β положительно коррелировал с конечным диастолическим объемом ($r=+0.39$), ($p<0.05$), и конечным систолическим объемом ($r=+0.41$), ($p<0.05$). У больных хронической сердечной недостаточностью II функционального класса наблюдалась также отрицательная корреляционная связь между уровнем фактора некроза опухоли- α и фракцией выброса ($r=-0.42$), ($p<0.05$). Уровень фактора некроза опухоли- α положительно коррелировал с конечным диастолическим объемом ($r=+0.42$), ($p<0.05$) и конечным систолическим объемом ($r=+0.46$), ($p<0.05$).

Для изучения взаимосвязи активности цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса все обследуемые больные были поделены на 3 группы: 1-ю группу составили 17 пациентов с фракцией выброса более 40%, во 2-ю группу вошли 14 больных с фракцией выброса от 30 до 40%. 3-ю группу составили 11 пациентов с фракцией выброса менее 30%.

Анализ данных показал, что наибольшая концентрация фактора некроза опухоли- α наблюдалась у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, достоверно превышая аналогичный показатель у больных 1-й ($p<0.01$), 2-й ($p<0.05$) и контрольной групп ($p<0.001$), (таблица 2).

Таблица 2 - Уровень цитокинов при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса у больных ревматической болезнью сердца (M \pm m)

группы больных	фактор некроза опухоли - α (пг/мл)	интерлейкин -1 β (пг/мл)	интерлейкин -6 (пг/мл)	интерлейкин -4 (пг/мл)
Контроль (n=20)	56,73 \pm 5,18	33,74 \pm 3,84	40,12 \pm 4,52	50,12 \pm 5,24
1 группа (ФВ>40%) (n=17)	63,56 \pm 5,71	38,23 \pm 3,54	49,48 \pm 5,88	54,14 \pm 6,45
2 группа (ФВ 30-40%) (n=14)	75,82 \pm 6,12	50,56 \pm 4,55	39,96 \pm 5,19	87,71 \pm 8,21
3 группа (ФВ 30<30%) (n=11)	92,35 \pm 7,43***	47,37 \pm 4,64	47,92 \pm 5,76	99,43 \pm 8,96

Примечание: p – достоверность различий между сравниваемыми группами

*p<0.01 по сравнению с показателями первой группы;

**p<0.05 по сравнению с показателями второй группы;

***p<0.001 по сравнению с показателями контрольной группы;

****p<0.05 по сравнению с показателями контрольной группы;

****р<0.01 по сравнению с показателями контрольной группы;
***** р<0.001 по сравнению с показателями контрольной и первой групп.

Концентрация интерлейкина-1 β у больных 2-й и 3-й групп достоверно превышала показатели контрольной группы (р<0.01, р<0.05). Достоверных различий между 2-й и 3-й группой не наблюдалось (см. таблицу 2).

При исследовании уровня интерлейкина-6 в группах больных в зависимости от фракции выброса статистически достоверных изменений не наблюдалось.

Исследование концентрации интерлейкина-4 выявило его достоверное повышение по мере снижения фракции выброса у больных 2-й и 3-й групп, по сравнению с контрольной и 1-й группой (р<0.001, р<0.001 соответственно), (см. таблицу 2).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о повышении активности провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 у больных с хронической сердечной недостаточностью II и III функциональных классов при ревматической болезни сердца. Уровень интерлейкина-6 значимо не менялся. Сопоставление показателей систолической функции левого желудочка у больных ревматической болезнью сердца свидетельствуют о том, что признаки дисфункции левого желудочка тесно связаны с увеличением уровней фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-4.

Выводы.

1. У больных ревматической болезнью сердца при выраженной хронической сердечной недостаточности наблюдается повышение концентрации провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β), взаимосвязанных с активацией противовоспалительного цитокина (интерлейкина-4).
2. Увеличение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка у больных коррелирует с активностью интерлейкина-1 β и интерлейкина-4.
3. Снижение сократительной функции левого желудочка менее 40% у больных ревматической болезнью сердца взаимосвязано с повышением уровней фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и интерлейкина-4.
4. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической связи между активацией системы цитокинов и прогрессированием систолической дисфункции левого желудочка у больных ревматической болезнью сердца при выраженной хронической сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Романенко В.В., Романенко З.В. Хронические ревматические болезни сердца: первичная и вторичная профилактика, тактика ведения и лечения // Медицинские новости. – 2009. – № 9. – С. 32-37.
2. Armstrong C. AHA Guidelines on Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis// Am. Fam. Physician. - 2010. - №81(3). - P. 346-359.
- 3 Насонова Е.Л., Ревматология: национальное руководство. РАМН. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 642 с.
- 4 Машкунова О.В. Острая ревматическая лихорадка и хронические ревматические болезни сердца в современном аспекте // Учебно-методическое пособие. – Алматы: 2008. – С. 73-75.
- 5 Осипова О.Я., Суязова С.Б. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности // Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. - 2013. - №2. – С.130-135.
- 6 Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В. Роль цитокиновой агрессии в развитии хронической сердечной недостаточности // Кубанский научный вестник. - 2011. - №4. - С. 215-221.

Ж.А. Садырова, Р.У. Мухамбетова, В.Ж. Кудабеева

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІМЕН АУЫРАТЫН РЕВМАТИКАЛЫҚ ЖҮРЕК АУРУЛАРЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЦИТОКИН БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Түйін: Зерттеудің мақсаты сол жақ қарыншаның систоликалық дисфункциясы бар науқастардың созылмалы жүрек жеткіліксіздігімен асқынған ревматикалық жүрек ауруының қабыну қоздыратын және қабынуды басатын цитокиндердің зерттеуі болды. Өткізілген зерттеудің нәтижелері аса қатты асқынған созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар ревматикалық жүрек ауруының сол жақ қарыншаның систоликалық дисфункциясымен цитокин жүйесінің күшеюінің арасындағы патогенетикалық байланысты куәландырады.

Түйінді сөздер: цитокиндер, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, ревматикалық жүрек аурулары.

Zh.A. Sadyrova, R.U. Mukhambetova, V.Zh. Kudabaeva

STUDY OF CYTOKINE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART DISEASE, COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE

Resume: Research purpose was studying pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines at patients with rheumatic heart disease and chronic heart failure with systolic dysfunction of the left ventricle. Results of the conducted research show pathogenesis communication between of cytokines system activation and progressing of systolic dysfunction of the left ventricle at patients with a rheumatic heart disease complicated by the expressed chronic heart failure.

Keywords: cytokines, chronic heart failure, rheumatic heart disease.