

Л. А. Ковалевська

РОЛЬ АКТИВАТОРІВ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Одеський державний медичний університет

Досягнення в галузі імунології та молекулярної біології вказують на важливу роль імунної активації та системного запалення у новій концептуальній позиції патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1]. Згідно з цими концептуальними уявленнями, імунна активація та системне запалення є не тільки маркерами, що вказують на прогресування захворювання і його несприятливий прогноз, але й самостійними незалежними факторами високого кардіоваскулярного ризику [2]. Як відомо, максимальна блокада симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (САС і РААС), АТІ-рецепторів за допомогою β -блокаторів, інгібіторів АПФ, АТІ-антагоністів не запобігає прогресуванню недостатності кровообігу [3].

Встановлено, що вплив гіперпродукції прозапальних цитокінів на прогресування ХСН реалізується шляхом прямої пошкоджувальної дії, чинниками якої є, перш за все, фактор некрозу пухлини α (ФНП α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), а також ІЛ-6, які діють на кардіоміоцити й інші тканини організму людини; моделювання активності САС, РААС, продукції оксиду азоту (NO) й інших факторів метаболізму [4].

Цитокіни діють неспецифічно, плейотропно та мають як локальну, так і системну активність [3].

Вважається, що активність ІЛ-1 β , ІЛ-1 α і ФНП α (кахексин) при низьких концентраціях за-

безпечує фізіологічну регуляцію імунної відповіді та тканинного гомеостазу, а при високих — патологічну ендокриноподібну дію, призводячи до мікросудинної ангіопатії та гіперкоагуляції [4; 5].

Роль ІЛ-6, ІЛ-1 β й ІЛ-1 α в генезі ІХС зумовлена ініціацією імунної відповіді, і за рахунок цього прогресує серцево-судинна патологія. Обидва цитокіни індукують гіпертрофію міокарда, справляючи негативну інотропну дію [6].

ІЛ-2 є ключовим медіатором специфічної імунної відповіді, що запускає проліферацію та диференціацію Т- і В-лімфоцитів, цитотоксичних клітин. У хворих на ІХС модифіковані ліпопротеїди з антигенними властивостями можуть викликати патологічні імунні реакції, які стимулюють продукцію ІЛ-2 [6].

ІЛ-8 належить до потужних хемоатрактантів для нейтрофілів. Його синтез стимулюють ендокриноцити, моноцити, макрофаги у відповідь на надходження до організму хворої людини чужорідних речовин [6].

Доведено, що такі цитокіни запалення, як ІЛ-1, ФНП α й інтерферони (ІФН), стимулюють синтез NO в кардіоміоцитах завдяки стимуляції індукованої синтетази iNOS [7]. Цитокінін-індукована форма NOS здатна справляти пряму токсичну дію на міокардіоцити, активує процеси інтерстиційного росту та фіброзу, потенціює негативну інотропну дію ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІФН- γ , сприяє розвитку геометричного ремоделювання серця [8].

Однак молекулярні патологічні механізми, які лежать в основі цитокінін-індукованих порушень інотропної функції серця, ішемічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), ремоделювання міокарда, лівошлуночкової СН, у хворих на ІХС до кінця не зрозумілі.

Мета дослідження — вивчення прогностичної значущості активації прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 α , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) у патогенезі ХСН у пацієнтів похилого віку з ІХС і гіпертонічною хворобою (ГХ).

Матеріали та методи дослідження

У 411-му Центральному військовому клінічному госпіталі (м. Одеса) обстежено 287 чоловіків віком 68–76 років (середній вік — 72 роки) із ХСН на фоні ІХС і ГХ. Залежно від наявності та ступеня виразності ХСН (використовували тест із 6-хвилинною ходьбою) хворі були поділені на 3 групи. У першу (n=94) ввійшли пацієнти з ХСН II функціонального класу (ФК), у другу (n = 104) — з ХСН III ФК і в третю (n = 89) — із ХСН IV ФК (табл. 1). Порівняльну групу (контрольну) склали 78 пацієнтів віком 62–73 роки з ІХС: стенокардією напруження I ФК, ГХ I стадії без ознак ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ — 54 \pm 2,5 %).

Попереднє медикаментозне лікування у 246 (85,7 %) хворих включало пролонговані нітрати, у 274 (95,5 %) — інгібітори АПФ. Більшій частині (57,8 %) пацієнтів давали ді-



Клінічна характеристика хворих

Показники	Кількість хворих	Відсоткове співвідношення, %
Попередній Q-ІМ	213	74,2
ФК ХСН (за NYHA):		
II	94	32,8
III	104	36,2
IV	89	31,0
ФК стенокардії напруження:		
I	58	20,2
II-III	157	54,7
IV	72	25,1
Шлуночкові порушення ритму серця:		
шлуночкові ектопії II-IV градації за Lowp	169	58,9
епізоди тахіаритмій	56	19,5
пароксизмальна шлуночкова тахікардія	6	2,1
ГХ I стадії	35	12,2
ГХ II стадії	171	59,6
ГХ III стадії	81	28,2
АКШ	12	4,2
ангіопластика КА	5	1,7
Попереднє медикаментозне лікування:		
інгібітори АПФ	174	95,5
продовжані нітрати	146	85,7
діуретики	166	57,8
β-блокатори	182	63,4
дигоксин	87	30,3
антагоністи кальцію	47	16,4
дезагреганти	280	97,6
міокардіопротектори	197	68,6

Примітка. АКШ — аортокоронарне шунтування; КА — коронарна артерія.

уретики, дигоксин — 87 (30,3 %) хворим, високоселективні β-адреноблокатори — 182 (63,4 %) чоловікам, пролонговані антагоністи кальцію — 47 (16,4 %), дезагреганти — 97,6 % хворих, міокардіопротектори — 197 (68,6 %) пацієнтам.

До дослідження не залучали хворих із гострим ІМ, нестабільною стенокардією, гострими порушеннями мозкового кровотоку, інфекційно-запальними захворюваннями серцево-судинної системи, тяжкою симптоматичною чи злоякісною ГХ, брадіаритміями і порушеннями атріовентрикулярної провідності II-III ступеня, бронхіальною астмою, хронічними бронхообструктивними захворюваннями, цукровим діабетом, онкозахворюваннями, значними облітеруючими порушеннями периферичних артерій, порушеннями функції нирок і печінки, психічними розладами, захворюваннями щитоподібної залози.

Протокол дослідження передбачав проведення клінічного обстеження через 7–14 днів. Протягом цього контрольного періоду підбирали оптимальну медикаментозну терапію. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за результатами ехокардіографії, проведеної за допомогою пристрою “LOGIQ-500” (США) за стандартною методикою.

Прозапальні цитокини сироватки крові (ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНПα) визначали методом імуноферментного аналізу на планшетному ридері “Anthos 2010” за допомогою набору компанії “Biomedica”.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою прикладних програм Excel (Statistica). Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідним вважали P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи скоротливу здатність міокарда у трьох групах, виявили, що: у 1-й групі ФВ ста-

новила (51,0±3,6) %; у 2-й групі — (38,0±5,0) %, а найнижчою була ФВ ЛШ у 3-й групі — (23,0±5,3) % при нормі (64,0±5,4) %.

Результати кількісної оцінки вмісту цитокінів (ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНПα) крові залежно від ступеня тяжкості ХСН наведені у табл. 2, з якої випливає, що у пацієнтів 1-ї групи діагностувалася підвищена у 2,8 разу експресія ІЛ-2 — (84,0±4,3) пкг/мл; на 78 % ФНПα — (18,0±1,3) пкг/мл порівняно з подібним у групі контролю — (10,2±3,4) пкг/мл і на 60 % — ІЛ-1α при середньому значенні у пацієнтів (56,0±8,3) пкг/мл і в групі контролю — (35,0±1,5) пкг/мл. Вміст ІЛ-6 і ІЛ-8 у крові мав тенденцію до

збільшення відповідно на 12,9 і 25,8 %.

У хворих 2-ї групи виявлено збільшений вміст у крові прозапальних цитокінів: ІЛ-2 ((92,0±6,1) пкг/мл) — більш ніж утричі, ФНПα ((29,4±2,3) пкг/мл) — майже втричі і ІЛ-1α ((71,0±5,1) пкг/мл) — більш ніж удвічі; показники ІЛ-6 і ІЛ-8 збільшилися відповідно на 81 і 87 % по відношенню до таких у групі контролю. Середній рівень цитокінів у крові пацієнтів 2-ї групи був вищим порівняно з аналогічними показниками у хворих 1-ї групи (табл. 2).

У пацієнтів 3-ї групи з найбільш тяжким перебігом ХСН (IV ФК за NYHA), низьким рівнем насосної функції серця (ФВ ЛШ (23,0±5,3 %)) рівень



Вміст цитокінів у крові хворих на ХСН II–IV ФК за NYHA на фоні ІХС і ГХ, М±m, пкг/мл

Цитокіни	Контрольна група, n=78	Перша група, n=94		Друга група, n=104		Третя група, n=89	
		абс.	Δ%	абс.	Δ%	абс.	Δ%
ІЛ-1α	35,0±1,5	56,0±8,3*	60,0	71,0±5,1**	103,0	118,0±7,1***	372,0
ІЛ-2	30,0±1,2	84,0±4,3**	180,0	92,0±6,1***	204,0	112,0±6,3***	273,0
ІЛ-6	31,0±3,2	34,0±0,9	12,9	56,0±1,2**	81,0	70,0±1,8**	126,0
ІЛ-8	31,0±0,8	39,0±3,2	25,8	58,0±2,1**	87,0	96,0±1,8**	210,0
ФНПα	10,2±3,4	18,0±1,3**	78,0	29,4±2,3***	184,0	40,5±2,1***	297,0

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 — вірогідні різниці порівняно з контрольною групою.

цитокінів у крові виявився найбільш високим.

Експресія ФНПα ((40,5±2,1) пкг/мл) підвищена майже у 4 рази порівняно з контрольною групою; показники ІЛ-2 ((112,0±6,3) пкг/мл), ІЛ-1α ((118,0±7,1) пкг/мл) і ІЛ-8 ((96,0±1,8) пкг/мл) перевищують дані в групі контролю в 3,7; 3,4 і 3,1 разу відповідно (P<0,001), продукція ІЛ-6 ((70,0±1,8) пкг/мл) була підвищеною у 2,3 разу. В цілому, по групі рівень експресії цитокінів у крові хворих із ХСН IV ФК був найвищим порівняно з показниками 1-ї та 2-ї груп.

У хворих із помірною дисфункцією ЛШ (ХСН II ФК) переважав дисбаланс прозапальних цитокінів, який проявлявся підвищеною експресією (у 2,8 разу), перш за все, ІЛ-2 і меншою мірою — ФНПα (78 %; P<0,01) і ІЛ-1α (на 60 %); рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 мав лише тенденцію до підвищення. Ці результати не збігаються із даними M. Munger і співавторів [9], які не виявили підвищеного рівня ІЛ-1α ФНПα у крові хворих із помірно вираженою ХСН. У хворих із більш тяжкою ХСН (III ФК) також переважала гіперпродукція ІЛ-2 (у 3,1 разу) і ФНПα (у 0,05–0,01).

У пацієнтів з ХСН IV ФК був інший характер дисбалансу цитокінів у крові: експресія ФНПα переважала майже у 4 рази (P<0,01); рівні ІЛ-2 та ІЛ-1α збільшилися в 3,7 і 3,4 разу відповідно, а ІЛ-6 та ІЛ-8 — у 2,3 і 3,1 разу.

Висловлюється думка про те, що високий титр у крові ІЛ-6 і ФНПα погіршує прогноз життя хворих на ХСН [2], інші автори виявили від'ємну кореляцію між рівнем ІЛ-6 і виживанням хворих із дисфункцією ЛШ, асоційованою з ХСН III–IV ФК [8]. Також припускається, що підвищена експресія ІЛ-6 є більш чутливим і надійним предиктором виживаності порівняно з ФНПα.

Молекулярні механізми, що лежать в основі цитокініндукованої дії, до кінця не відомі. Вважають, що синергічний вплив ФНПα, ІЛ-1α, ІЛ-6 відіграє важливу роль у експресії iNOS кардіоміоцитами й ендотеліоцитами. Іншим можливим патологічним фактором може бути виявлений у обстежених хворих високий рівень автоантитіл до кардіоліпіну [2], що розглядається як маркер прогресування захворювання [10].

Отже, отримані дані свідчать про те, що активація системи цитокінів із підвищенням рівнів ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНПα відіграє важливу роль у патогенезі ХСН у хворих похилого віку на фоні ІХС і ГХ; нині ці цитокіни розглядаються як маркери прогресування захворювання. Це потребує, з одного боку, необхідності розробки особливої тактики медикаментозного лікування й ефективної безпечної вторинної профілактики СН, з другого, — здійснення широкомасштабних, клінічно контрольованих, рандомізованих досліджень з метою більш глибокого вивчення пи-

тань на основі теоретичних уявлень, які стосуються епідеміології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу СН в окремих специфічних популяціях, а також визначення ролі ефективної фармакологічної корекції за допомогою модулаторів імунної та нейрогуморальної систем.

Висновки

1. У хворих похилого віку з ХСН II ФК (за NYHA) на фоні ІХС і ГХ базальний рівень ІЛ-2 підвищений у 2,8 разу, ФНПα — на 78 %, ІЛ-1α — на 60 %; вміст ІЛ-6 і ІЛ-8 має лише тенденцію до збільшення.

2. При більш тяжкій ХСН (III–IV ФК) активація цитокінів досягає максимуму у хворих з ХСН IV ФК: рівень ФНПα зріс у 3,9 разу, ІЛ-2 — у 3,7 разу, ІЛ-1α — у 3,4 разу, ІЛ-8 — у 3,1 разу, ІЛ-6 — у 2,6 разу (P<0,01–0,001 порівняно з контрольною групою).

3. Високий ступінь активації цитокінів (перш за все, ФНПα, ІЛ-2, ІЛ-1α) у хворих похилого віку з ХСН II і III ФК асоціюється з депресією скоротливої здатності ЛШ (ФВ 38 і 23 % відповідно), низькою фізичною толерантністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cohn J. N. The management of chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 335. — P. 490-498.

2. Визир В. А., Березін А. Є. Імунозапальна активація як концептуальна модель формування і розвитку серцевої недостатності // Тер. архів. — 2001. — № 4. — С. 77-80.



3. *Блокатори АТІ-ангіотензинових рецепторів. Досвід використання при лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність і після інфаркту міокарда* / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, Т. М. Стеценко та ін. // Кардіологія. — 2003. — № 3. — С. 95-98.

4. *Ольбінська Л. І., Ігнатенко С. Б.* Роль цитокинової агресії у патогенезі серцевої кахексії у хворих на хронічну серцеву недостатність // Серц. недостатність. — 2001. — № 2. — С. 132-134.

5. *Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor*

receptors in human myocardium / G. Torre-Amione, S. Kapadia, J. Lee et al. // *Cardiol.* — 1996. — Vol. 92. — P. 1487-1493.

6. *Мазур В. І., Столов С. В., Лінецька Н. Е.* Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у хворих в залежності від різних форм ІХС // *Клін. медицина.* — 2001. — № 11. — С. 22-27.

7. *Angiotensin II augment cytokine-stimulated nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes* / U. Jkeda, Y. Marda et al. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 341. — P. 84-85.

8. *Role cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the*

PRICE heart failure trial / E. R. Mohler, L. C. Sorensen, J. K. Ghal et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 30. — P. 35-41.

9. *Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy* / M. Munger, B. Jonson, I. J. Amber et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 93. — P. 123-130.

10. *Каймова З. Е.* Вплив медикаментозної терапії на стан імунітету у хворих на хронічну серцеву недостатність // *Рос. кардіол. журнал.* — 2001. — № 3. — С. 25-28.

УДК 616-005.8:547.367:577.115.4

Н. В. Костюшова, Л. В. Юрлова, І. І. Бокал, В. О. Ратушненко

ТІОЛДИСУЛЬФІДНА СИСТЕМА І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Одеський державний медичний університет

У медичній літературі достатньо широко дискутується питання про те, що тяжкість клінічного перебігу захворювань, їх ускладнення і результат багато в чому залежать від вираженості едогенної інтоксикації організму, яка часто зумовлена інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1; 2]. Нагромадження в організмі кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду, порушення його нейтралізації та утилізації прямо пов'язано з функціонуванням тіолдисульфідної окисно-відновної системи (ТДС), компонентами якої є сульфгідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи білків і низькомолекулярних тіолів [3]. Захист біомолекул від пошкодження продуктами ПОЛ здійснюється завдяки окисно-відновним перетворенням -SH і -S-S-груп [4]. З порушенням вказаних перетворень пов'язують надмірну окислювальну модифікацію біомолекул і формування пероксидних процесів — окси-

дативного стресу і дистресу [5; 6].

Проте в літературі недостатньо відображені особливості та загальні закономірності порушення окисно-відновних перетворень білкових і небілкових -SH і -S-S-груп і вмісту малонового діальдегіду при критичних станах. Не описані критерії зміни вмісту цих показників при оксидативному стресі і дистресі, не уточнена їх інформативність при прогнозуванні виходу з критичних станів.

Мета роботи — обґрунтувати роль сульфгідрильних і дисульфідних груп і малонового діальдегіду в розвитку оксидативного стресу і дистресу, оцінити можливість використання цих показників для прогнозу виходу з критичних станів.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 46 пацієнтів з захворюваннями центральної нервової системи, органів дихання, а також з гострим інфарктом міокарда, по-

літравмою, тотальною формою алопеції, злоякісними та інфекційними захворюваннями. Усі хворі були розподілені на дві групи: I група — пацієнти зі сприятливим результатом захворювання, як-от: поліпшення, ремісія (27 осіб); II група — з летальним результатом (19 осіб). Контрольну групу утворили практично здорові донори (32 особи).

Про порушення рівноваги в тіолдисульфідній окисно-відновній системі свідчили зміна вмісту -SH і -S-S- груп у білковій і небілковій фракціях сироватки крові, а також показник білкового і небілкового тіолдисульфідного (SH/SS) окисно-відновного (ox/red) коефіцієнта (SH/SS ox/red коефіцієнт) [3]. Небілкову фракцію сироватки крові одержували шляхом осадження білків розчином метафосфорної кислоти (10%-ї) за методикою, описаною в роботі [7].

Детекцію -SH і -S-S- груп проводили методом зворотного амперометричного титрування

