

УДК 616.233-002:611-018.7:616-003.93:612.017.1+612.433.62+612.621.31

© Коллектив авторов, 2014.

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНОГО І РЕГІОНАРНОГО (ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО) ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ТРИВАЛИМ СТАЖЕМ ТЮТЮНОПАЛІННЯ

В.Д. Орлова, О.А. Хренов, В.М. Федосєєва, С.П. Кушнір, І.Б. Куцевол, Л.І. Слобожан
Кафедра внутрішньої медицини № 3 (зав. кафедрой - проф. О.А. Хренов), Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь.

THE PECULIARITIES OF DEVELOPMENT OF SYSTEMIC AND REGIONAL (ENDOBONCHIAL) MISBALANCE OF CYTOKINE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE, CHRONIC LUNG FAILURE, AND LONG-TERM TOBACCO SMOKING

V.D. Orlova, A.A. Khrenov, V.M. Fedosyeyeva, S.P. Kushnir, I.B. Kutsevol, L.I. Slobozhan

SUMMARY

The peculiarities of development of misbalance of cytokine homeostasis in patients with chronic heart failure and chronic lung failure and long-term tobacco smoking were studied. Long-term tobacco smoking in patients with CHF and CLF statistically significant increases systemic levels of cytokines - TNF- α , IL-1 β and IL-6, and enhances LPS- and plasmin-induced synthesis of pro-inflammatory cytokines by mononuclears. It contributes to formation of cytokine-associated pathogenic mechanisms of pathology in bronchopulmonary system and in cardiovascular system. Clinical efficacy of usage of standardized extract of artichoke (Hofitol) for the correction of cytokine misbalance in patients with CHF and CLF and long-term tobacco smoking due to decreasing of cytokines levels of TNF- α and IL-1 β was proved.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНОГО И РЕГИОНАРНОГО (ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО) ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СТАЖЕМ КУРЕНИЯ

В.Д. Орлова, А.А. Хренов, В.М. Федосеева, С.П. Кушнир, И.Б. Куцевол, Л.И. Слобожан

РЕЗЮМЕ

Изучены особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных с хронической сердечной и хронической легочной недостаточностью с длительным стажем курения. Наличие у больных ХСН и на ХЛН длительного стажа курения характеризуется статистически значимым увеличением системного цитокинового потенциала - уровней TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также повышенным LPS- и плазмин-индуцированным синтезом провоспалительных цитокинов мононуклеарными лейкоцитами формирует условия для реализации цитокин-ассоциированных механизмов прогрессирования патологических процессов как в бронхолегочной системе, так и в сердечно-сосудистой системе. Доказана клиническая эффективность использования стандартизированного экстракта артишока (хофитола) для коррекции цитокинового дисбаланса у больных ХСН и на ХЛН с длительным стажем курения за счет снижения уровней цитокинов TNF- α и IL-1 β .

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна легенева недостатність, цитокіни.

Поширення тютюнопаління в усьому світі та його негативний вплив на всі системи й органи, на всі види обміну речовин стало підставою для прийняття ВООЗ глобальної угоди FCTC, метою якої є «захист сучасного й майбутнього покоління від руйнівного впливу тютюну на здоров'я, від соціальних, екологічних та економічних наслідків паління тютюну і вдихання тютюнового диму» [7]. До основних наслідків тютюнопаління, окрім онкологічних захворювань, належать передусім захворювання серцево-судинної та дихальної систем [12].

Відомо, що поширеність серцево-судинної па-

тології на основі атеросклерозу в країнах СНД набула характеру епідемії [1]. До так званих «класичних» чинників ризику атеросклерозу окрім артеріальної гіпертонії, цукрового діабету, віку, дисліпідемії відноситься і паління [3]. При цьому причинний зв'язок паління та захворювань серцево-судинної системи переконливо доведено й визнано всіма провідними кардіологічними науковими школами [5].

ХОЗЛ, як головна причина хронічної легеневої недостатності (ХЛН), за даними Європейського респіраторного товариства, продовжує залишатися

найбільш актуальною проблемою сучасної пульмонології [8]. При цьому частота ХОЗЛ серед курців у 9 разів вища, ніж серед тих, хто не палить, що дає підстави вважати тютюнопаління головним чинником ризику ХОЗЛ [13].

Сучасні учення про хронічну серцеву недостатність (ХСН) і ХЛН надають активації системи цитокінів ролі важливого маркера прогресування захворювання, а участь медіаторів запалення у схемі зазначених груп захворювань розширює «базу терапевтичного втручання» та відкриває нові перспективи для підвищення ефективності їх лікування [2]. Разом з тим наукова концепція цитокін-асоційованих механізмів та прогресування ХСН і ХЛН у сучасній кардіології та пульмонології є порівняно новою, що обумовлює продовження наукового пошуку [4].

Особливі надії на вирішення проблеми субклінічної системної запальної реакції в кардіологічній і пульмонологічній практиці покладаються на препарати, безпека яких при тривалому застосуванні констатована в систематичних Кокранівських оглядах [6]. До небагатьох лікарських засобів рослинного походження, ефективність яких досліджено в межах «доказової медицини», належить екстракт листя артишоку (*Synaps scolymus*). Так, у резюме систематичного огляду (Кокранівське співробітництво) зазначають, що стандартизований екстракт листя артишоку – це рослинний лікарський засіб, маркетований як гіпохолестеринемічний засіб [11]. З огляду на зазначене вище подальше вивчення патогенетичних механізмів прогресування ХСН і ХЛН в осіб з тривалим стажом тютюнопаління на наш погляд є досить перспективним напрямком, оскільки воно є основою для розроблення нових шляхів їх диференційованої патогенетичної терапії.

Мета дослідження: дати наукове обґрунтування доцільності використання та оцінити клінічну ефективність застосування стандартизованого екстракту артишоку (хофітолу) для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу в комплексному лікуванні хронічної серцевої та хронічної легеневої недостатності в осіб з тривалим стажом тютюнопаління.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням було 197 хворих, що знаходилися на лікуванні в терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою відділу медичного забезпечення головного управління МВС України в Автономній Республіці Крим та 2-ої міської поліклініки м. Сімферополя. Усіх обстежених хворих було розподілено на такі групи. До 1-ої групи увійшли 35 хворих на ХСН, I-II ФК за NYHA без чинника тютюнопаління в анамнезі. До 2-ої групи включено 29 хворих на ХСН, I-II ФК за NYHA зі стажем паління понад 10 років. До 3-ої групи увійшли 32 хворих на ХЛН I-II ступеня без чинника тютюнопаління в анамнезі. До 4-ої групи увійшли 36 хворих на ХЛН I-II ступеня зі стажем паління понад 10 років.

Для оцінки клінічної ефективності корекції цитокінового дисбалансу використанням хофітолу додатково досліджено хворих 5-ої групи (29 хворих на ХСН, I-II ФК за NYHA, стаж паління понад 10 років) і 6-ої групи (36 хворих на ХЛН I-II ступеня, стаж паління понад 10 років), до лікувального комплексу яким включали 6-тижневий курс стандартизованого екстракту артишоку (хофітолу) по 400 мг 3 рази на день. Контрольну групу склали 22 здорові особи відповідного вікового діапазону.

Причиною розвитку ХСН стали різні форми ІХС, причиною розвитку ХЛН – ХОЗЛ. Діагностику ХСН проводили згідно зі стандартами ведення таких пацієнтів (наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» № 436 от 03.07.2006 р.). Діагностику ХЛН проводили на підставі даних комплексного клініко-рентгенологічного обстеження, включаючи дослідження функції зовнішнього дихання відповідно до наказу МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» № 128 от 10.03.2007 р.

Вміст у сироватці крові цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-4 і IL-6 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем НПО «Протейновий контур-тест» (м. Санкт-Петербург). Проводилося також культивування мононуклеарних лейкоцитів (виділяли з гепаринізованої крові центрифугуванням на градієнті щільності фікол-верографіну) з використанням методу короткострокових органних культур за Лурія Е.А. (1972) у варіантах «навантажувальних тестів» з преінкубацією клітин з ліпополісахаридами у дозі 10,0 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що підвищення рівня TNF- α у сироватці крові виявлено у хворих усіх досліджуваних груп (на 47,6–294 %, $p < 0,001$). Привертає увагу те, що чинник тривалого (понад 10 років) тютюнопаління істотно впливає на рівень TNF- α в системному кровотоку: у хворих на ХСН (2-а група) досліджуваний показник зростає (порівняно з хворими 1-ої групи) на 115,2 % ($p < 0,001$), у хворих на ХЛН (4-а група) – на 130,1 % ($p < 0,001$, порівняно з хворими 3-ої групи). Враховуючи, що TNF- α у низькій концентрації відіграє дуже важливу фізіологічну роль регуляції тканинного гомеостазу, а у високій концентрації – справляє патологічну ендокриноподібну дію [2], можна припустити, що тютюнопаління є важливим патогенетичним механізмом TNF- α -асоційованого прогресування як ХСН, так і ХЛН.

Відомо, що TNF- α і IL-1 синтезуються паралельно, мають здатність індукувати продукцію одне одного й виявляють численні спільні ефекти. IL-1 β може знаходитися у позаклітинному просторі, а IL-1 α існує переважно в мембранозв'язаній формі. Як і

TNF- α , IL-1 виявляє широкий спектр локальних і системних ефектів, до яких, зокрема, відноситься активація Т- і В-лімфоцитів, індукція синтезу IL-8, розвиток нейтрофілії, пригнічення синтезу інсуліну й гострофазові реакції (поряд з IL-6 і IL-11) та ін. [9].

Нами встановлено, що рівень прозапального цитокіну IL-1 β у сироватці крові у хворих 1-ої та 3-ої груп (без чинника паління в анамнезі) підвищений відповідно на 54,8 % і 72,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з хворими, які не палять, під впливом чинника тривалого тютюнопаління досліджуваний показник зростає у хворих на ХСН (2-а група) на 34,4 % ($p_1 < 0,001$), у хворих на ХЛН (3-я група) – на 53,2 % ($p_1 < 0,001$).

Таким чином, під впливом тривалого тютюнопаління у хворих на ХСН і ХЛН формується істотний дисбаланс цитокінового гомеостазу, який крім підвищення системного рівня TNF- α включає також і зростання рівня IL-1 β .

Рівень IL-6 у сироватці крові у хворих 1-ої, 2-ої, 3-ої та 4-ої груп статистично значущо вищий, ніж у групі здорових осіб. При цьому якщо у хворих на ХСН (1-а група) і ХЛН (3-я група) досліджуваний показник перевищує рівень IL-6 у групі здорових осіб відповідно на 228,0 % і на 161,8 % ($p < 0,001$), то у подібних хворих з тривалим стажем тютюнопаління (відповідно 2-а і 4-а групи) – відповідно на 330,4 % і на 367,3 % (p і $p_1 < 0,001$).

Зазначені факти дозволяють стверджувати, що тривалий стаж тютюнопаління є самостійним чинником ризику імунної активації (гіперекспресії прозапальних цитокінів) як при ХСН, так і ХЛН, що обумовлює доцільність корекції ліквальних заходів у курців.

У формуванні системного цитокінового потенціалу активну участь беруть лімфоцити, які, зокрема, у відповідь на компоненти тютюнового диму синтезують широкий спектр цитокінів [14].

Нами встановлено, що у хворих на ХСН (1-а група) рівень цитокіну IL-4 в системному кровотоку підвищений на 10,4 % ($p < 0,001$), а під впливом чинника тривалого тютюнопаління (2-а група) – зростає на 14,5 % ($p < 0,001$). У хворих на ХЛН досліджуваний показник також підвищений (на 30,6 %, $p < 0,001$) і також зростає у хворих з тривалим стажем тютюнопаління в анамнезі (на 13,8 %, $p < 0,01$). Можна припустити, що підвищення синтезу IL-4 у хворих як на ХСН, так і на ХЛН недостатньо для пригнічення продукції прозапальних цитокінів, що і підтверджується істотним підвищенням рівня останніх у хворих 1-ої–4-ої груп.

При дослідженні впливу тютюнопаління на LPS-індукований рівень TNF- α в культуральному середовищі короткострокової культури мононуклеарних клітин хворих 1-ої, 2-ої, 3-ої та 4-ої груп в експерименті *in vitro* нами встановлено, що тривалий стаж тютюнопаління істотно впливає на LPS-індукований

рівень синтез TNF- α мононуклеарними лейкоцитами: у хворих на ХСН синтез прозапального цитокіну зростає в 3,0 рази ($p < 0,001$), у хворих на ХЛН – у 3,1 рази ($p < 0,001$).

Аналіз наукових фактів також свідчить, що LPS-індукований рівень цитокіну IL-1 β в культуральному середовищі культури мононуклеарних клітин у хвори як на ХСН, так і на ХЛН значно вищий, ніж у системному кровотоку у здорових осіб, а під впливом чинника тривалого тютюнопаління рівень прозапального цитокіну істотно зростає: у хворих на ХСН – в 1,9 рази ($p < 0,001$), у хворих на ХЛН – у 2,2 рази ($p < 0,001$).

Тривалий стаж тютюнопаління також істотно впливає і на LPS-індукований синтез IL-6 та IL-4 мононуклеарними лейкоцитами: у хворих на ХСН синтез IL-6 зростає в 1,8 рази ($p < 0,001$), у хворих на ХЛН – в 1,9 рази ($p < 0,001$), синтез IL-4 зростає відповідно на 70,0 % ($p < 0,001$) і на 160,5 % ($p < 0,001$).

Відомо, що пошук методів корекції субклінічної системної запальної реакції – важливої патогенетичної складової багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів, становить собою актуальну проблему сучасної клінічної медицини [10]. Відомо також, що особлива увага в доказовій медицині приділяється безпеці використовуваних препаратів, підтвердженій у систематичних Кокранівських оглядах [6]. Так, зокрема, в резюме систематичного огляду (Кокранівське співробітництво) зазначають, що стандартизований екстракт листя артишоку (*Synapsis scolymus*) є рослинним лікарським засобом, що маркетується як гіпохолестеринемічний засіб і має мінімум протипоказань до використання [11].

Для оцінки клінічної ефективності корекції цитокінового дисбалансу з використанням хофітолу у хворих 5-ої і 6-ої до лікувального комплексу вводився 6-тижневий курс стандартизованого екстракту артишоку (хофітолу) по 400 мг 3 рази на день.

Нами встановлено, що використання схем базисної терапії основного захворювання у хворих 2-ої та 4-ої груп (хофітол не отримували) не супроводжується достовірними змінами рівня цитокінів у сироватці крові через 6 тижнів. Встановлено також, що під впливом 6-тижневого курсу хофітолу має місце статистично значуще зниження рівня прозапальних цитокінів у хворих як на ХЛН, так і на ХСН: на другому етапі дослідження (через 6 тижнів) рівень цитокінів TNF- α і IL-1 β у сироватці крові у хворих 5-ої групи знижується відповідно на 13,42 % ($p < 0,01$) і 12,92 % ($p_1 < 0,02$), у хворих 6-ої групи – відповідно на 11,95 % ($p < 0,01$) і 13,8 % ($p < 0,01$). Достовірної динаміки рівня IL-6 та IL-4 під впливом проведеної терапії нами не виявлено.

Таким чином, використання 6-тижневого курсу стандартизованого екстракту артишоку (хофітолу) є ефективним для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу (зниження рівня прозапальних ци-

токінів TNF- α і IL-1 β) у комплексному лікуванні хронічної серцевої та хронічної легеневої недостатності в осіб з тривалим стажем тютюнопаління.

Зазначені зміни лабораторних показників супроводжувалися позитивною клінічною динамікою. Так, якщо у хворих 2-ої та 4-ої груп (отримували базисну терапію захворювання) за результатами анкетування протягом наступних 6 місяців потреба в госпіталізації становила відповідно 12 (41,4 %) і 16 (47,2 %) випадків, то у хворих 5-ої та 6-ої груп (отримували базисну терапію захворювання + хофітол) – відповідно 8 (28,6 %) і 6 (25,0 %) випадків.

ВИСНОВКИ

1. Особливістю патогенезу ХСН (I-II ФК за NYHA), а також ХЛН (I-II ступеня) в осіб з тривалим стажем тютюнопаління (порівняно з хворими без чинника паління в анамнезі) є статистично значуще збільшення системного прозапального цитокінового потенціалу – рівнів TNF- α , IL-1 β і IL-6, а також цитокіну IL-4, що формує умови для реалізації цитокін-асоційованих механізмів прогресування патологічних процесів як у бронхолегеневій системі, так і серцево-судинній системі.

2. У хворих на ХСН і на ХЛН з тривалим стажем тютюнопаління в культуральній експериментальній моделі виявлено підвищений LPS-індукований синтез мононуклеарними лейкоцитами прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β , IL-6, що сприяє потенціюванню цитокін-залежних патогенетичних механізмів прогресування захворювань серця й органів дихання.

3. Доведено клінічну ефективність 6-тижневого курсу стандартизованого екстракту артишоку (хофітолу) для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу (зниження рівня прозапальних цитокінів TNF- α і IL-1 β) у комплексному лікуванні хронічної серцевої та хронічної легеневої недостатності в осіб з тривалим стажем тютюнопаління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ эпидемиологической ситуации: стандартизация оценки масштаба проблемы курения и размера опасности для здоровья населения в России / С.А. Мартынич, Я.В. Семенов, Е.А. Мартынич, М.Б. Худяков // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – 2004. – № 5. – С. 36–45.

2. Михайличенко Д.С. Роль цитокинов в развитии синдрома хронической сердечной недостаточности / Д.С. Михайличенко // Дніпровський медичний часопис. – 2009. – Том I, №2. – С.21–22.

3. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваск. терап. проф. – 2004. – № 3. – С. 11–14.

4. Сорока Н.Ф. Роль активации нитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.Ф. Сорока, Т.С. Зыбалова // Журнал Медицинские новости. – 2003. – №1. – С. 12–15.

5. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы / В.Н. Титов // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 78–82.

6. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 5. – С. 3–9.

7. Фещенко Ю.И. Обзор материалов XIV ежегодного Конгресса Европейского респираторного общества / Ю.И. Фещенко, Т.А. Перцева, Т.С. Онищенко // Укр. пульм. журнал. – 2004. – № 4. – С.64–65.

8. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических obstructивных заболеваний легких / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – №1. – С. 5–10.

9. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226 с.

10. Agusti A. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease / A. Agusti, A. Thomas. - Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol.3. – P.478–481.

11. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia / B. Wider, M.H. Pittler, J. Thompson-Coon, E. Ernst // Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD003335.

12. Impact of Smokeless Tobacco Products on Cardiovascular Disease: Implications for Policy, Prevention, and Treatment: A Policy Statement From the American Heart Association / M.R. Piano, N.L. Benowitz, G.A. FitzGerald, et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 122, N. 15. – P. 1520–1544.

13. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Cellular mechanisms (part I) / R.M. Mroz, P. Szulakowski, W. Pierzchala, et al. // Wiad. Lek. 2006. – Vol.59, №№1-2. – P.92–96.

14. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system / M. Sopori // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2, №5. – P.372–377.