

УДК 616.24-005+616.12-008.46-039: 577.175.14

© О. В. Тимошенко, 2010.

## НАРУШЕНИЕ СПЕКТРА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**О. В. Тимошенко**

*Кафедра внутренней медицины №1 (заведующий кафедрой – профессор А.А. Хренов),  
Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,  
г. Симферополь.*

### THE DISORDER OF BALANCE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC COR PULMONALE AND CHRONIC HEART FAILURE

**O. V. Timoshenko****SUMMARY**

The cytokines blood level was investigated in patients with chronic pulmonary (CPF) and chronic heart failure (CHF). It is established, that increased levels (in patients with CPF – in reliable more extant) of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, and CRP are the peculiarities of pathogenesis of CPF and CHF that reflects the systemic inflammatory reaction.

### ПОРУШЕННЯ СПЕКТРУ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**О. В. Тимошенко****РЕЗЮМЕ**

У хворих із хронічною легеневою (ХЛН) і хронічною серцевою недостатністю (ХСН) вивчено рівень цитокінів у крові та встановлено, що особливістю патогенезу ХЛН і ХСН є підвищення рівнів (у хворих із ХЛН – достовірно в більшій мірі) TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, а також CRP, що відображає наявність субклінічної запальної реакції.

**Ключові слова:** цитокини, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, CRP, хроническая легочная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность.

Одним из механизмов реализации системных эффектов при ХСН и ХЛН является оксидативный стресс [10, 17]. К основным источникам свободных радикалов относятся митохондрии, к альтернативным – иммунные клетки, активизированные в процессе воспаления [15]. Так, доказано, что как при ХСН, так и при ХЛН мононуклеарные фагоциты синтезируют избыточное количество TNF- $\alpha$ , который, в свою очередь, вызывает дисбаланс окислительного метаболизма в миоцитах [7, 8, 19, 21].

Оксидативный стресс и провоспалительные цитокины (включая TNF- $\alpha$ ) индуцируют апоптоз клеток паренхимы многих органов, а накопление воспалительных клеток, вызванное апоптозом, приводит к развитию и прогрессированию фиброза [3, 11]. Так, активные формы кислорода активизируют TGF- $\beta$  как непосредственно, так и косвенно через активацию протеаз. В свою очередь, TGF- $\beta$  при

реализации механизма трансдукции сигнала вызывает образование активных форм кислорода, замыкая внутренний контур саморегуляции процесса развития оксидативного стресса как при ХСН, так и при ХЛН [18]. Итогом последнего является, в частности, окислительная инактивация антипротеиназ, нарушение перекисного окисления липидов клеточных мембран и митохондриального дыхания, секвестрация нейтрофилов в микроциркуляторном русле и увеличение маркерного гена провоспалительных медиаторов через активацию чувствительных к окислительно-восстановительному потенциалу факторов транскрипции типа NF- $\kappa$ B (который регулирует гены для провоспалительных медиаторов) [12, 13, 14].

Существует точка зрения, согласно которой повышенные уровни TNF- $\alpha$ , в миокарде расцениваются не столько как отражение воспалительного процесса,

сколько как проявления “синдрома сердечной кахексии” за счет полного истощения жировой ткани сердца, а TNF- $\alpha$  выступает в роли так называемого “кахектина”. Вероятным механизмом последнего является TNF- $\alpha$ -зависимая активация NF- $\kappa$ B и протеолитической активности в миокарде при участии iNOS [4, 16, 20].

С другой стороны, лабораторным подтверждением системной воспалительной реакции при ХОЗЛ считается частое повышение уровня таких маркеров воспаления в периферической крови, как С-реактивного протеина (CRP), фибриногена, содержания лейкоцитов, а также провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ . При этом выраженность воспалительного ответа у больных ХОЗЛ прогрессивно увеличивается по мере прогрессирования заболевания (снижение ОФВ<sub>1</sub>) [5, 9].

Исследования, посвященные изучению антицитокиновой активности, распространяются и на различные широко используемые в кардиологической практике препараты: так, в частности, установлено, что одним из механизмов позитивного влияния в-адреноблокатора метопролола на течение ИБС (помимо уменьшения риска развития острого коронарного синдрома) является антицитокиновое действие препарата: снижение уровней TNF- $\beta$ , IL-6 и CRP [1, 2].

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза в комплексном

лечении больных с хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью. В рамках указанной цели в статье представлены результаты витральных экспериментов, характеризующих дисбаланс системного спектра провоспалительных медиаторов у больных с хронической легочной и хронической сердечной недостаточностью.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 104 больных, находившихся на стационарном лечении в Республиканском клиническом кардиологическом диспансере (Симферополь) и пульмонологическом отделении 7-й городской клинической больницы (Симферополь) и разделенных на следующие группы: в 1-ю группу вошли 48 больных ХЛН I-II степени тяжести, во 2-ю группу – 56 больных ХСН I-III стадии, I-III ФК (NYHA). Контролем служили 32 здоровых донора в соответствующем возрастном диапазоне (здоровые лица). Концентрацию цитокинов и CRP в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (ООО “Цитокины”, ГНЦ НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург). Оценка результатов осуществлялась фотометрически.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Статистический показатель	TNF- $\alpha$
1-я группа (ХЛН)	M $\pm$ m	39,61 $\pm$ 1,33
	n	48
	p	< 0,001
2-я группа (ХСН)	M $\pm$ m	33,53 $\pm$ 1,23
	n	56
	p	< 0,001
	p <sub>1</sub>	< 0,001
Здоровые лица	M $\pm$ m	16,46 $\pm$ 0,74
	n	32

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с 1-й группой больных.

Научные факты, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что у больных 1-й группы выявлено повышение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  на 140,6 %, p < 0,001), у больных 2-й группы – на 103,7 % (p и p<sub>1</sub> < 0,001).

Результаты исследования уровня активной формы TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, у больных 1-й группы имеет место повышение

уровня фактора роста TGF- $\beta$ 1 на 79,6 % (p < 0,001), у больных 2-й группы – на 57,6 % (p < 0,001, p<sub>1</sub> < 0,02).

CRP предложен как основной маркер для оценки риска сердечно-сосудистых катастроф и смертности [6, 22]. Результаты исследования уровня CRP в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3.

Нами установлено, что уровень CRP у больных 1-й группы повышен в 4,3 раза (p < 0,001), а у больных 2-й группы – в 1,9 раза (p и p<sub>1</sub> < 0,001).

Таблица 2

Уровень TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Статистический показатель	TGF- $\beta$ 1
1-я группа	M $\pm$ m	476,94 $\pm$ 17,69
	n	48
	p	< 0,001
2-я группа	M $\pm$ m	418,45 $\pm$ 16,37
	n	56
	p	< 0,001
	p <sub>1</sub>	< 0,02
Здоровые лица	M $\pm$ m	265,53 $\pm$ 10,63
	n	32

Таблица 3

Уровень CRP в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Статистический показатель	CRP
1-я группа (ХЛН)	M $\pm$ m	38,81 $\pm$ 0,88
	n	48
	p	< 0,001
2-я группа (ХСН)	M $\pm$ m	16,65 $\pm$ 0,58
	n	56
	p	< 0,001
	p <sub>1</sub>	< 0,001
Здоровые лица	M $\pm$ m	8,99 $\pm$ 0,31
	n	32

## ВЫВОДЫ

Развитие как ХЛН, так и ХСН сопровождается нарушением баланса системного цитокинового потенциала – повышением содержания (у больных ХЛН – достоверно в большей степени) TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, а также CRP, что отражает наличие субклинической воспалительной реакции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers / I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson, W. MacNee // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. – Vol. 154. – P. 1055–1060.
2. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure / [M. Keith, A. Geranmayegan, M.J. Sole et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. – Vol. 31. – P. 1352–1356.
3. Reid M.B. Reactive oxygen and nitric oxide in skeletal muscle / M.B. Reid // *News Physiol. Sci.* - 2002. – Vol. 11. – P. 114–119.
4. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease / [A.M. Schols, W.A. Buurman, A.J. Staal van den Brekel et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 51. – P. 819–824.
5. Tumor necrosis factor- $\beta$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease / M. Di Francia, D. Barbier, J.L. Mege, J. Orehek // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. – Vol. 150. – P. 1453–1455.
6. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure / [R. Ferrari, T. Bachetti, R. Confortini et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 92. – P. 1479–1486.
7. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / [B. Levine, J. Kalman, L. Mayer et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2000. – Vol. 323. – P. 236–241.
8. Kuwano K. The role of apoptosis in pulmonary fibrosis / K. Kuwano, N. Hagimoto, Y. Nakanishi // *Histol. Histopathol.* - 2004. - Vol. 19. – P. 867–881.
9. Benyon R.C. Is liver fibrosis reversible? / R.C. Benyon, J.P. Iredale // *Gut.* - 2000. - N. 46. - P. 443–446.
10. Transforming growth factor-beta activation: focus on fibrosis and reactive oxygen species / K. Koli, M. Myllarniemi, J. Keski-Oja, V.L. Kinnula // *Antioxid. Redox. Signal.* - 2007. - Vol. 25. - P. 46–57.
11. Oxidative stress and TNF-alpha induce histone acetylation and NF-kappaB/AP-1 activation in epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in inflammation / I. Rahman, P.S. Gilmour, L.A. Jimenez, W. MacNee // *Mol. Cell. Biochem.* - 2002. - Vol. 234–235.

№№1-2. - P.239-248.

12.Rahman I. Oxidative stress and gene transcription: antioxidant therapeutic targets / I. Rahman // *Curr. Drug Targ. Inflamm. Allergy*. - 2002. - Vol.1, №3. - P.291-315.

13.Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // *Cell Biochem Biophys*. - 2005. - Vol.43, №1. - P.167-188.

14.Sharma R. Cytokines, apoptosis and cachexia: The potential for TNF antagonism / R. Sharma, S.D. Anker // *Int. J. Cardiol.* - 2002. - Vol.85. - P. 161-171.

15.Cachexia: A therapeutic approach beyond cytokine antagonism / S. von Haehling, S. Genth-Zotz, S.D. Anker, H.D. Volk // *Int. J. Cardiol.* - 2002. - Vol. 85. - P. 173-183.

16.Tumor necrosis factor- $\beta$  and interleukin-1 $\beta$  synergistically depress human myocardial function / [B.S. Cain, D.R. Meldrum, C.A. Dinarello et al.] // *Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 27. - P. 1309-1318.

17.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report /

GOLD website. - 2006. - Publication # 2701.

18.Cellular protein breakdown and systemic inflammation are unaffected by pulmonary rehabilitation in COPD / [C.E. Bolton, R. Broekhuizen, A.A. Ionescu et al.] // *Thorax*. - 2007. - Vol.62. - P.109-114.

19.Амосова К.М., Т.І. Гавриленко, Д.Ш. Січінава, О.М. Корніліна, Г.В. Мостбауер Зміни показників імунного запалення у хворих з ішемічною хворобою серця та при її поєднанні з хронічним обструктивним запаленням легень під впливом тривалого лікування метопрололом ретардом // *Укр. Кардіолог. Журнал*. - 2008. - №2. - С.27-32.

20.Ушкварок А.Б. Влияние ингибиторов АПФ и в-адреноблокаторов на механизмы апоптоза при хронической сердечной недостаточности // *Укр. терапевт. журн.* - 2006. - № 1. - С. 43-47.

21.Wanner C. C-reactive protein a marker for all cause and cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients / C. Wanner, T. Metzger // *Nephrol. Dial Transplant*. - 2002. - Vol. 17. - P. 29-32.

22.C-reactive protein predicts all - causes and cardiovascular mortality in HD patients / Yeun J.Y., Levine R.A., Mantadilok V., Kaysen G.A. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - Vol. 35, N. 3. - P. 469-476.