

УДК 616.24-036.12+ 616.12-008.46:577.175.14

© А. А. Хренов, О. В. Тимошенко, 2010.

ОСОБЕННОСТИ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. А. Хренов, 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 PECULIARITIES OF MISBALANCE OF SYSTEMIC CYTOKINE OF CHRONIC PULMONARY AND CHRONIC HEART FAILURE

A. A. Khrenov, 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 (in patients with CPF – in reliable more extant) synthesis of cytokines IL-1 β , IL-4, and decreased content of anti-inflammatory cytokine IL-10 are the peculiarities of pathogenesis of CPF and CHF. The same disorders of systemic cytokine homeostasis promote the background for immunoinflammatory reactions.

ОСОБЛИВОСТІ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМНОГО ЦИТОКІНОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЛЕГЕНЕВОЇ І ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТІ

О. А. Хренов, О. В. Тимошенко

РЕЗЮМЕ

У хворих із хронічною легеневою і хронічною серцевою недостатністю вивчено рівень цитокінів у крові та встановлено, що особливістю патогенезу ХЛН і ХСН є підвищений (у пацієнтів із ХЛН – достовірно в більшій мірі) синтез цитокінів IL-1 β , IL-4, а також знижений вміст антизапального цитокіну IL-10. Подібні порушення системного цитокінового гомеостазу створюють умови для розвитку імунізапальних реакцій.

Ключові слова: цитокины, IL-1 β , IL-4, IL-10, хроническая легочная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность.

К основным аргументам в пользу разработки “антивоспалительных стратегий” при хронической сердечной недостаточности (ХСН) относят существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов по мере прогрессирования заболевания (концепция совпадения дисбаланса цитокинового гомеостаза с “фенотипом” сердечной недостаточности); потенциальная обратимость патологических эффектов провоспалительных цитокинов при ликвидации воспаления; неуклонное прогрессирование ХСН на фоне оптимальной терапии ингибиторами АСЕ и в-блокаторами [9].

Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов (в частности) и дисбаланса цитокинового гомеостаза (в целом) в патогенезе как ХСН, так и хронической легочной недостаточности (ХЛН) рассматривается, прежде всего, в контексте хронического субклинического воспалительного

процесса [3]. Известно также, что суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения, при декомпенсации ХСН и ХЛН формируют клинически яркую генерализованную системную воспалительную реакцию [1, 4]. На современном этапе развития учения об ХОЗЛ (включая ХЛН) и ИБС (включая ХСН) разработка “антицитокиновых стратегий” относится к перспективным направлениям терапии указанных групп заболеваний.

Биологические эффекты провоспалительных медиаторов можно блокировать путем воздействия на фактор транскрипции, активирующийся при воспалении – NF- κ B (пентоксифиллин и талидомид), через связывание или нейтрализацию растворимых медиаторов (например, TNF- α и IL-1 β) с использованием биологических модификаторов иммунного ответа: рекомбинантных человеческих рецепторов TNF (etanercept), моноклональных

антител (infiximab) или иных препаратов комплексного действия [6, 11, 12, 13].

Необходимо подчеркнуть, что препараты с выраженной антицитокиновой активностью при длительном использовании, наряду с провоспалительными эффектами, могут блокировать физиологические эффекты цитокинов, нарушая метаболизм в миокарде. Указанная научная концепция хорошо объясняет позитивный клинический эффект от использования антицитокинов при острой сердечной недостаточности [7, 13].

Альтернативным подходом в “антицитокиновой стратегии” является снижение системного воспалительного ответа (внутривенный иммуноглобулин; повышает плазменные уровни антипровоспалительных цитокинов IL-10 и антагониста рецептора IL-1, что сопровождается существенным улучшением функциональной активности левого желудочка), а также “иммуномодулирующая терапия” (с использованием VC7000 Blood Treatment System, современная модификация аутогемотерапией) [5, 8, 9].

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза в комплексном лечении больных с ХЛН и ХСН. В рамках указанной

цели в статье представлены результаты витральных экспериментов, документирующих динамику системного цитокинового профиля при развитии ХЛН и ХСН.

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-IIА стадии, I-III ФК (NYHA). Контролем служили 32 здоровых донора в соответствующем возрастном диапазоне (здоровые лица).

Концентрацию цитокинов 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 провоспалительного цитокина IL-1 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

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

Группа	Статистический показатель	IL-1 β
1-я группа (ХЛН)	M \pm m n p	51,40 \pm 1,74 48 < 0,001
2-я группа (ХСН)	M \pm m n p p ₁	49,46 \pm 1,62 56 < 0,001 < 0,5
Здоровые лица	M \pm m n	35,20 \pm 1,38 32

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с 1-й группой больных.

Анализ представленного в табл. 1 цифровых данных свидетельствует, что повышение уровней IL-1 β (на 46,0-40,5 %, p < 0,001) в системном кровотоке выявлено у больных как 1-й, так и 2-й групп.

Результаты исследования уровня лимфокина IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

Анализ цифрового материала, документирующего динамику уровня еще одного цитокина – лимфокина IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й–2-

й групп (табл. 2) свидетельствует, что исследованный показатель у больных 1-й группы повышен в 4,2 раза (p < 0,001), а у больных 2-й группы – на 15,2 % (p < 0,001, p₁ < 0,01) ниже, чем у больных 1-й группы.

Результаты исследования уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 3.

Известно, что IL-10 продуцируется Th-1 и Th-2, моноцитами, макрофагами и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессорным

эффектом. IL-10 снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2. Противовоспалительная активность IL-10 проявляется способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов, усиливать продукцию антагониста рецептора IL-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным IL-1. IL-10 угнетает синтез

интерферона- γ Th2, экспрессию антигенов HLA класса II, ингибирует фиброз и атрофию в различных тканях и органах пищеварения, уменьшает антигенпрезентирующую и цитокинпродуцирующую активность макрофагов. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4 [2, 10].

Таблица 2

Уровень IL-4 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Статистический показатель	IL-4
1-я группа (ХЛН)	M \pm m	26,29 \pm 1,10
	n	48
	p	< 0,001
2-я группа (ХСН)	M \pm m	22,30 \pm 1,01
	n	56
	p	< 0,001
	p ₁	< 0,01
Здоровые лица	M \pm m	6,31 \pm 0,22
	n	32

Таблица 3

Уровень IL-10 в сыворотке крови у больных 1-й и 2-й групп, пг/мл

Группа	Статистический показатель	IL-10
1-я группа (ХЛН)	M \pm m	4,92 \pm 0,14
	n	48
	p	< 0,001
2-я группа (ХСН)	M \pm m	4,83 \pm 0,20
	n	56
	p	< 0,001
	p ₁	> 0,5
Здоровые лица	M \pm m	7,02 \pm 0,34
	n	32

Нами установлено, что уровень противовоспалительного цитокина IL-10 у больных 1-й и 2-й групп снижен соответственно на 29,9% ($p < 0,001$) и 31,2% ($p < 0,001$, $p_1 > 0,5$), что может свидетельствовать о снижении функции Th2-лимфоцитов и формированию условий для развития иммуновоспалительных реакций [10, 14].

ВЫВОДЫ

Течение как ХЛН, так и ХСН характеризуется формированием дисбаланса системного цитокинового гомеостаза, характеризующимся повышением уровней (у больных ХЛН – достоверно в большей степени) IL-1 β , IL-4, а также снижением уровня противовоспалительного цитокина IL-10, что создает условия для развития иммуновоспалительных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные

вопросы / Н.М. Бережная // Циток. восп. – 2007, том 6, №2. – С.78-83.

2. Галактионов В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. - М.: Академия, 2004. - 520 с.

3. 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 / К.М. Амосова, Т.І. Гавриленко, Д.Ш. Січінава с соавт. // Укр. Кардіолог. Журнал. – 2008. – №2. – С.63-72.

4. Левит Д.А. Основные закономерности развития и прогрессирования расстройств белкового и энергетического обмена при системной воспалительной реакции различной этиологии. 14.00.37. - Анестезиология и реаниматология, 14.00.16. – Патолофизиология. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2006 г. - 21 с.

5. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / [McNamara

D.M., Holubkov R., Starling R.C. et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P.2254–2259.

6. Deswal A. The role of anti-cytokine therapy in the failing heart / A. Deswal, A. Misra, B. Bozkurt // *Heart Fail Rev*. – 2001. – Vol. 6. – P. 143–151.

7. Effects of cytokine antagonism with etanercept on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: results of the RENAISSANCE, RECOVERY and RENEWAL trials / [Mann D.L., Swedberg K., Packer M. et al.] // *Ann. Meeting Heart Failure Society Amer.* - Boca Raton, Fla, 2002. – September, 25.

8. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / [Gullestad L., Aass H., Fjeld J.G. et al.] // *Circulation*. 2001. – Vol. 103. – P. 220–225.

9. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart. Past, present, and the foreseeable future / D.L. Mann // *Circulation Research*. – 2002. – Vol.91. – P. 988 - 998.

10. Opal S.M. Anti-inflammatory cytokines / S.M. Opal, V.A. DePalo // *Chest*. – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162-1172.

11. Randomized placebo-controlled dose-ranging trial of infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- β , in moderate to severe heart failure / [M. Packer, E. Chung, S. Batra et al.] // *Ann. Meeting Heart Failure Society Amer.* - Boca Raton, Fla, 2002. – September, 25.

12. Results of an open label dose response study of thalidomide in patients with advanced heart failure and elevated levels of TNF / [B. Bozkurt, A. Chee, Lee-D. Jackson et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P.172.

13. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure / [B. Bozkurt, G. Torre-Amione, M.S. Warren et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1044–1047.

14. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat. // *Physiol. Rev.* - 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.