

УДК 616.12-07

ЦИТОКИНЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Л.Г. Цой

Представлены литературные данные о влиянии цитокинов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; цитокины; фактор некроза опухоли- α ; интерлейкины; С-реактивный протеин.

CYTOKINES AND CHRONIC HEART FAILURE

L.G. Tsoi

The article presents the literature data on the effect of cytokines in the development and progression of cardiovascular disease, including and the prognosis of patients with chronic heart failure (CHF).

Keywords: chronic heart failure; cytokines; tumor necrosis factor-alpha; interleukins; C-reactive protein.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается самым тяжелым и прогностическим неблагоприятным осложнением [1] как исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги [2].

В последние годы, дополнительно к кардиальной, кардиоренальной, гемодинамической, нейрогуморальной концепциям прогрессирования ХСН получила развитие и теория иммунной активации [3, 4]. В крови больных ХСН независимо от этиологии повышена концентрация провоспалительных цитокинов, являющихся одними из важнейших факторов иммунной системы. Механизмы, лежащие в основе цитокин-обусловленного повреждения миокарда и нарушения его сократительной функции, многообразны. Они вовлечены в процессы ремоделирования миокарда, лежащего в основе прогрессирования ХСН [5, 6]. К иммунологическим маркерам, клиническое значение которых является предметом наиболее интенсивных исследований в кардиологии, относятся белки острой фазы воспаления, а также показатели активации иммунитета – цитокины [7]. По современным представлениям, цитокины, имеющие патофизиологическое значение в развитии сердечной недостаточности, условно делятся на три основных класса:

1) *провоспалительные*, такие как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), IL-1, IL-2, IL-6, [8–10];

2) *противовоспалительные*, ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13) [11–12];

3) *кардиопротективные*, ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов и препятствующие реализации их действия (трансформирующий фактор роста) [13].

Наиболее изученный цитокин – ФНО- α – был открыт в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями еще в 1975 г. Carswell E.A. с соавт. [14] как низкомолекулярное белковое вещество, обуславливающее распад опухоли. Позже было доказано участие этого медиатора в молекулярных механизмах развития кахексии, в том числе и при сердечных заболеваниях. Однако прямая связь ФНО- α с синдромом сердечной недостаточности была установлена лишь в 1990 г. В. Levine с соавт. [15]. Они впервые показали, что уровень ФНО- α в сыворотке больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функционального класса NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц: 115 ± 25 нг/мл (может быть \pm против 9 ± 3 нг/мл \pm , соответственно. Причем повышение активности ФНО- α было более выраженным (более > 39 нг/мл) у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, большей степенью кахексии (массой тела 82 % от идеального) и повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Концентрация ФНО- α при ХСН коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности, а также

с уменьшением выживаемости больных [16]. В настоящее время уровень ФНО- α служит биомаркером ХСН и с ним ассоциируют ремоделирование и дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), нарушения метаболизма в миокарде и кардиальную кахексию [17].

ФНО- α и интерлейкин-1 β (IL-1 β) представляют собой плюрипотентные провоспалительные цитокины, обладающие частично перекрещивающейся, синергической и аддитивной активностями; в физиологических концентрациях они играют важную роль в регуляции иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях оказывают патологическое эндокриноподобное действие, вызывая микрососудистую гиперкоагуляцию, гемодинамические нарушения и метаболическое истощение (кахексию). Оба вида цитокинов обладают способностью индуцировать гипертрофию миокарда [5].

Интерлейкин-10 (IL-10) – один из наиболее важных цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами. Он является ингибитором синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, уменьшает активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. IL-10 выступает в качестве ко-фактора IL-2 и IL-7, служит синергистом IL-4, усиливает пролиферацию В-клеток, защищает их от апоптоза и повышает синтез иммуноглобулинов М и А [18]. Более того, IL-10 уменьшает продукцию свободных радикалов кислорода, усиливает высвобождение растворимых рецепторов ФНО, что ведет к уменьшению активности ФНО- α . Дефицит IL-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки. В то же время у пациентов с повышенным уровнем IL-10 отмечается сниженный риск смерти или повторного инфаркта миокарда [19]. Увеличение уровня IL-10 наблюдается также при улучшении эндотелиальной функции у пациентов с ИБС. Данный цитокин можно рассматривать как маркер благоприятного прогноза пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а препараты, стимулирующие ее продукцию (например, иммуноглобулины), могут предоставить новые возможности в терапии ХСН [13].

Влияние цитокинов опосредуется через специфические поверхностные клеточные рецепторы и заключается в регуляции активации, дифференцировки, роста, гибели и эффекторных функций клетки. Концентрация ФНО- α в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности, а снижение его концентрации на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением. С избыточным уровнем

ФНО- α ассоциируются развитие левожелудочковой дисфункции, разобщение β -рецепторов и аденилатциклазы, ремоделирование желудочков, увеличение апоптоза миоцитов, развитие анорексии и кахексии, снижение кровотока в скелетной мускулатуре, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, активация индуцибельной формы NO-синтазы [13]. Так, согласно публикации В. Bozkurt и соавт., длительное введение в эксперименте TNF- α приводило к снижению сократительной способности миокарда и в последующем к необратимой дилатации полости (ЛЖ) [20]. L.J. Jobe с соавт. показали, что у крыс с экспериментально вызванной сердечной недостаточностью, обусловленной перегрузкой объемом, введение ингибитора TNF- α приводило к уменьшению ремоделирования ЛЖ [21]. Эти и ряд других эффектов реализуются через взаимодействие со специфическими рецепторами ФНО (ФНО- α , R-1, ФНО-R-2). ФНО- α индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов (апоптоз) [22]. У больных с ХСН снижение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза приводит к снижению сократительной функции миокарда и прогрессированию заболевания. Фактор некроза опухоли усиливает процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов. Связывание ФНО- α с рецепторами и процессы оксидативного стресса запускают каспазный каскад в кардиомиоците. В свою очередь, фермент каспаза-3 запускает генетическую программу гибели клеток. Активация системы цитокинов сопровождается патохимическими и патоморфологическими изменениями на уровне различных органов и тканей [20].

В настоящее время воспаление рассматривается как один из важных факторов в развитии ХСН, способствующий инициации, прогрессированию и развитию осложнений данного заболевания. Наряду с провоспалительными цитокинами повышается уровень маркеров воспаления, в первую очередь С-реактивного протеина (СРП) в плазме крови пациентов с ХСН. Механизм повышения уровня СРП при ХСН до конца не ясен [23]. Предполагают, что дисфункция левого желудочка, повреждение печени и почек при ХСН, индуцирующие снижение сердечной функции, гипоперфузия, венозный застой крови, гипоксия могут быть причиной стимуляции продукции IL-6 моноцитами/макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами, что, в свою очередь, стимулирует синтез СРП в печени [24]. Базовый уровень СРП рассматривается как предиктор сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт) у практически здоровых лиц среднего и пожилого возраста и, тем более, у пациентов

с ИБС. Доказано, что уровень СРП, превышающий 3 мг/л является прогностически неблагоприятным признаком в отношении риска развития сосудистых осложнений у практически здоровых людей и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в пожилом возрасте [13, 25].

Таким образом, активация системы цитокинов у больных с ХСН является маркером прогрессирования заболевания, что требует особой фармакотерапевтической тактики ведения данных пациентов с использованием лекарственных средств обладающих множественными эффектами, в том числе и противовоспалительными [26–29].

Литература

1. *Roland D.M., Fantini J.P., Cardinalli Neto A. et al.* Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension // *Arq. Bras. Cardiol.* 2012. Vol. 98 (1). P. 76–84.
2. *Беленков Ю.Н.* Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* 2000. № 4. С. 135–138.
3. *Ольбинская Л.И.* Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // *Тер. архив.* 2001. № 12. С. 82–84.
4. *Torre-Amione G.* Immune activation in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2005. № 95. P. 3–8.
5. *Bachetti T., Ferrari R.* The dynamic balance between heart function and immune activation // *Eur. Heart J.* 1998. № 19. P. 681–682.
6. *Васюк Ю.А.* “Цитокиновая” модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук и др // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2006. № 4. С. 63–70.
7. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление.* 2004. № 3 (2). С. 16–22.
8. *Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. et al.* Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 1983–1991.
9. *Machida Y. et al.* Overexpression of tumor necrosis factor-alpha increases production of hydroxyl radical in murine myocardium // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. № 284. P. H449–H455.
10. *Kalogeropoulos A., Georgiopoulou V., Psaty B.M.* Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55 (19). P. 2129–2137.
11. *Mann D.L.* Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // *Circulat. Res.* 2002. № 91. P. 988–998.
12. *Batista M.L. Jr., Lopes R.D., Seelaender M.C. et al.* Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure role of TNF-alpha and IL-10 // *Arq. Bras. Cardiol.* 2010. № 95 (2). С. 643–651.
13. *Anker S.D., Haehling S.* Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // *Heart.* 2004. № 90. P. 464–470.
14. *Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al.* An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1975. № 72. P. 3666–70.
15. *Levine B., Kalman J., Mayer L. et al.* Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1990. № 323. P. 236–41.
16. *Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al.* Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // *Circulation.* 1995. № 92. P. 1479–86.
17. *Jortani S.A., Prabhu S.D., Valdes R.* Strategies for Developing Biomarkers of Heart Failure // *Clinical Chemistry.* 2004. № 50. P. 265–278.
18. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии / А.А. Ярилин. М.: Медицина, 1999. 606 с.
19. *Кухарчук В.В.* Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко и др. // *Кардиологический вестник.* 2007. № 2. С. 13–16.
20. *Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J.* Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor a promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats // *Circulation.* 1998. № 97. P. 1382–1392.
21. *Jobe L.J., Mele'ndez G.C., Levick S.P. et al.* TNF-inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. № 297. P. 1462–1468.
22. *Kan H., Finkel M.S.* Interactions between cytokines and neurohormonal systems in failing heart // *Heart Fail. rev.* 2001. № 6 (2). P. 119–127.
23. *Heymans S., Hirsch E., Anker S.D. et al.* Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. № 11. P. 119–129.
24. *Lecour S., James R.W.* When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? // *Eur. Heart J.* 2011. № 32 (6). P. 680–685.

25. *Насонов У.Л.* Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / У.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. 2000. № 4. С. 139–43.
26. *Flather M.D., Yusuf S., Kober L.* Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patient // *Lancet*. 2000. № 355. P. 1575–1581.
27. *Норузбаева А.М.* Влияние длительной терапии ловастатином на ишемию миокарда у пациентов с коронарной болезнью сердца и дислипидемиями / А.М. Норузбаева, А.С. Керимкулова, А.А. Байрамукова Э.М. Миррахимов // Вестник КРСУ. 2006. Т. 6. № 4. С. 167–172.
28. *Драпкина О.М.* Статины при лечении хронической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Л.О. Палаткина и др. // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 1. С. 32–36.
29. *Бритов А.Н.* Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бета-адреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца / А.Н. Бритов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12. С. 234–238.