

Л.Г. Воронков, Н.Г. Ліпкан, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та системної запальної відповіді у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від основних клініко-інструментальних характеристик

Мета — дослідити показники активності оксидативного стресу, антиоксидантних ферментів та імунзапальної відповіді у пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) залежно від основних клінічних характеристик. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 149 пацієнтів із ХСН, зумовленою ішемічною хворобою серця та/або артеріальною гіпертензією, а також дилатаційною кардіоміопатією II–IV функціонального класу за NYHA із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в фазі клінічної стабілізації. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб зів'язаного віку. **Результати.** При порівнянні пацієнтів із ХСН та групи контролю майже за всіма показниками відмінності виявилися статистично значущими. При порівнянні груп за стадією у пацієнтів із ХСН IIБ–III стадії виявлено достовірно вищий рівень цитруліну в плазмі крові, нижчий рівень резервних можливостей моноцитів та лімфоцитів порівняно з пацієнтами з ІІА стадією. При порівнянні груп за медіаною середньотижневої дози фуросеміду в групі пацієнтів, які отримували його в дозі ≥ 280 мг, достовірно вищими виявилися рівні сечової кислоти та малонового діальдегіду поряд зі зниженням рівня лімфоцитів. При порівнянні груп за ступенем дилатації лівого шлуночка у хворих із кінцевим діастолічним розміром $> 6,8$ см виявлено достовірне зниження рівня супероксиддисмутази та підвищення рівня цитруліну в плазмі крові. У групі пацієнтів із фібриляцією передсердь достовірно вищими виявилися рівні дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та продуктів вільнорадикального окиснення білків. **Висновки.** Пацієнти з ХСН та фракцією викиду лівого шлуночка $< 45\%$ характеризуються нижчою активністю ферментів антиоксидантного захисту, вищими рівнями показників вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, а також сечової кислоти. У пацієнтів із ХСН достовірно вищими є рівні фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6 та цитруліну в плазмі крові поряд із нижчим рівнем лімфоцитів у крові.

Ключові слова: серцева недостатність, оксидативний стрес, імунзапальна активація, цитрулін.

Вступ

Попри досягнення значних успіхів у розробці нових методів діагностики та лікування, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається прогностично несприятливим захворюванням із високою смертністю пацієнтів (Lloyd-Jones D. et al., 2010; Bui A.L. et al., 2011).

У низці досліджень продемонстровано, що у патогенезі ХСН важливу роль відіграє оксидативний стрес (ОС), сутність якого полягає у дисбалансі між активністю про- та антиоксидантних систем на користь надмірного утворення активних форм кисню (вільних радикалів) з одночасним зниженням активності антиоксидантних ензимних систем захисту (Nishiyama Y. et al., 1998; Finkel T., 2003; Giordano F.J., 2005; Иванов С.Г. и соавт., 2006; Karabacak M. et al., 2014; Szczurek W. et al., 2015).

Розвиток ОС тісно пов'язаний з активацією системної запальної реакції у вигляді надмірного утворення цитокінів — фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-6 та інших — на фоні змін функціональної активності імункомпетентних клітин (Kap H., Finkel M.S., 2001; Kotur-Stevuljevic J. et al., 2007). Збільшення продукції прозапальних цитокінів активує індукбельну ізоформу NO-синтази (iNOS), яка експресується переважно імункомпетентними клітинами та кардіоміоцитами (de Meirelles L.R. et al., 2011). Внаслідок активації iNOS у кровотік потрапляє велика кількість продуктів NO-синтазної реакції — цитруліну та оксиду азоту, який у високих концентраціях чинить цитотоксичну дію (Bauersachs J., Schafer A., 2004; Денисов Е.Н. и соавт., 2007; Сукманова І.А., Яхонтов Д.А., 2009; Булаева Н.И., Голухова О.З., 2013; Bahri S. et al., 2013).

Попри те що вищезазначені патофізіологічні реакції при ХСН загалом добре вивчені (Nishiyama Y. et al., 1998; Kotur-Stevuljevic J. et al., 2007; Amir O. et al., 2009; Hartupee J., Mann D.L., 2013; Karaba-

sak M. et al., 2014), існує брак даних стосовно змін цих показників у пацієнтів із ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) залежно від показників клінічного стану хворих.

Мета — дослідження показників активності ОС, антиоксидантних ферментів та деяких показників імунзапальної відповіді у пацієнтів із систолічною ХСН залежно від їх основних клінічних характеристик.

Об'єкт і методи дослідження

На базі клінічного відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (далі — ННЦ) обстежено 149 пацієнтів із ХСН, зумовленою ішемічною хворобою серця та/або артеріальною гіпертензією, а також дилатаційною кардіоміопатією, II–IV функціонального класу за NYHA із СД ЛШ: 113 (75,8%) чоловіків та 36 (24,2%) жінок віком 18–75 років (середній вік — 55 (48–63) років).

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були:

- ХСН II–IV функціонального класу за NYHA із СД ЛШ (фракція викиду (ФВ) ЛШ $\leq 45\%$);
- вік ≤ 75 років.

Критеріями невиключення в дослідження були:

- вік > 75 років;
- ФВ ЛШ $\geq 45\%$ за даними ехокардіографічного дослідження;
- ХСН як наслідок клапанних вад, запальних захворювань серця;
- гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатії;
- гостра ішемічна хвороба серця;
- перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака давністю < 6 міс;
- онкологічні захворювання;
- гострі інфекційні захворювання.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження та відповідних інструментальних і лабораторних методів згідно з чинними рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України. Пацієнтів включали в дослідження у фазу клінічної стабілізації.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб зіставного віку: 13 (65%) чоловіків та 7 (35%) жінок з медіаною віку 52,15 (41,5–65,0) року.

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів включали: ехокардіографію за стандартною методикою, електрокардіографію у 12 відведеннях, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики, які проводили на базі біохімічної лабораторії ННЦ.

Показники активності ОС та системної запальної реакції досліджували на базі відділу біохімії ННЦ у периферичній крові, взятій натще.

Вміст первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК), кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометрично за описаними в літературі методиками (Clarke P.G., 2002; Bui A.L. et al., 2011). Рівень продуктів вільнорадикального окиснення білків (ПВРОБ), а також цитруліну визначали спектрофотометричним методом. Активність каталази визначали спектрофотометрично. Супероксиддисмутазу активність (СОД) визначали методом спектрофлуориметрії. Вміст сечової кислоти (СК) в сироватці крові визначали на біохімічному автоматичному аналізаторі «А-25» («Biosystems», Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Імунологічні дослідження проводили у відділі клінічної імунології ННЦ. Рівень цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем фірм «ProCep» та «Diaclope». Функціональний стан імунокомпетентних клітин (моноцитів) оцінювали за здатністю клітин відновлювати нітросовані тетразолій (НСТ) у спонтанному тесті (НСТ_{сп.}), а також індукованому пірогеналом (НСТ_{нд.}) із визначенням резервних можливостей клітин. НСТ визначали у мазках морфологічним методом. Усі пацієнти отримували медикаментозну терапію згідно з чинними стандартами ESC, яка включала в себе інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики, блокатори β -адренорецепторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 6.0» («StatSoft») за загальноприйнятою методикою. Для визначення виду розподілу застосовували критерій Лівеліфорса та Шапіро — Уїлка. Якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, для його описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (інтервал, що охоплює 50% значень ознаки у вибірці). Гіпотезу про вірогідність різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна — Утні. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При порівнянні пацієнтів із ХСН та групи контролю майже за всіма проаналізованими показниками відмінності виявилися статистично значущими.

У пацієнтів із ХСН спостерігали активацію процесів ОС, про що свідчило достовірне зниження активності антиоксидантних ферментних систем (каталази, СОД) з одночасним збільшенням вмісту в крові продуктів ПОЛ — ДК та МДА, а також кінцевих ПВРОБ — 1,4-дигідрофенілгідразонів (табл. 1). Описані зміни підтверджуються даними кореляційного аналізу, в ході якого рівень СОД виявив обернений зв'язок з рівнем МДА ($r = -0,37$; $p = 0,001$), а рівень каталази — обернений зв'язок із ДК плазми крові ($r = -0,33$; $p < 0,001$).

Як видно з табл. 1, на фоні посилення ОС відбувалося значне підвищення рівнів СК та цитруліну в сироватці крові пацієнтів. Вищеописані зміни підтверджуються даними кореляційного аналізу. Так, рівень цитруліну в плазмі крові виявив обернений кореляційний зв'язок з рівнями каталази ($r = -0,28$; $p = 0,023$) та СОД ($r = -0,37$; $p = 0,002$).

Зміни показників системи імунного захисту полягали в достовірному підвищенні рівнів прозапальних цитокінів — ФНП- α та ІЛ-6, що вказує на наявність системної запальної реакції при ХСН. Про це саме свідчать результати НСТ_{сп.} з імунокомпетентними клітинами, які характеризують інтенсивність внутрішньоклітинних кисневозалежних процесів з утворенням вільних радикалів та підвищенням фагоцитарної активності в умовах системної запальної реакції (див. табл. 1).

При порівнянні груп за статтю у жінок достовірно вищими виявилися резервні можливості моноцитів (РММ) порівняно з пацієнтами чоловічої статі. За іншими досліджуваними показниками статистично значущої різниці не виявлено. Пацієнти молодшого віку (<55 років) також характеризувалися достовірно вищими РММ. За іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено (табл. 2).

Порівняльний аналіз результатів дослідження за стадією ХСН виявив, що для більш тяжких стадій ХСН (ІІБ–ІІІ стадії за критеріями Стражеска — Василенка) характерний вищий рівень цитруліну в плазмі крові, значне зменшення РММ та нижчий рівень лімфоцитів порівняно з пацієнтами з ХСН ІА стадії (табл. 3). Зазначені дані можуть опосередковано свідчити, що вищий рівень цитруліну у пацієнтів із тяжкими стадіями ХСН є результатом активації iNOS як в імунокомпетентних клітинах, так і в кардіомиоцитах.

У пацієнтів із ХСН, у схемі лікування яких середньотижнева доза фуросеміду становила ≥ 280 мг, достовірно вищим виявився рівень МДА та СК, що може відобразити вищу інтенсивність ОС у цієї категорії хворих. Як відомо, СК є кінцевим продуктом реакції окиснення пуринових основ під впливом ферменту ксантинооксидази. У низці досліджень показано, що у пацієнтів із ХСН в умовах гіпоксії відбувається зміна метаболічного шляху утворення СК із посиленням трансформації ксантинредуктази в ксантинооксидазу. Це, в свою чергу, призводить до утворення водночас із СК реактивних форм кисню, посилення ОС та активації системного запалення (Ruggiero C. et al., 2006; Doehner W. et al., 2008).

Підвищена функціональна активність імунокомпетентних клітин за даними НСТ_{сп.} у цієї самої групи хворих може свідчити про вищу активність запальної реакції з надмірною активацією імунокомпетентних клітин. Також у пацієнтів цієї групи достовірно меншою виявилася кількість лімфоцитів у периферичній крові, що, ймовірно, відображає процес апоптозу при тяжкій ХСН (Clarke P.G., 2002; Бершова Т.В. і соавт., 2009).

При дослідженні показників у групах, сформованих відповідно до ступеня дилатації ЛШ, виявлено статистично значущі відмінності рівнів СОД та цитруліну в плазмі крові, що може свідчити про недостатній рівень антиоксидантного захисту та вищий ступінь ОС на фоні експресії iNOS у міру зростання порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки (табл. 4). У групі хворих із фібриляцією передсердь достовірно вищими виявилися показники ПОЛ і білків (ДК, МДА та ПВРОБ). Це цілком відповідає сучасним уявленням про роль ОС у патологічній перебудові та електричній дестабілізації кардіомиоцитів (Реброва Т.Ю. і соавт., 2012).

Таблиця 1. Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та деякі показники системної запальної відповіді у пацієнтів із ХСН та осіб групи контролю зіставного віку

Показник	Пацієнти із ХСН (n=149)	Контрольна група (n=20)	P
Вік, років	55,0 (48,0–63,0)	52,15 (41,5–65,0)	0,45
Каталаза у плазмі крові, мккат · л ⁻¹ · год ⁻¹	11,2 (8,5–13,58)	13,35 (11,9–15,95)	0,001
СОД, Од./л	975,5 (650,0–1458,0)	1478,0 (968,0–2203,0)	0,003
ДК у плазмі крові, у.о./мл	2,85 (1,55–4,6)	1,7 (1,35–2,6)	0,008
МДА, у.о./мл	7,0 (4,54–13,7)	5,4 (4,7–6,75)	0,05
ПВРОБ у плазмі крові, у.о./мл	7,1 (2,01–11,5)	4,25 (3,25–5,4)	0,056
СК, мкмоль/л	416 (321,3–549,0)	291,6 (200,0–331,35)	0,00
Цитрулін у плазмі крові, мкмоль/л	9,7 (7,0–14,5)	4,1 (3,05–4,6)	0,00
ФНП- α у плазмі крові, пг/мл	67,5 (44,5–137,5)	42,0 (38,0–55,0)	0,014
ІЛ-6, пг/мл	11,3 (7,5–16,2)	8,0 (6,5–9,1)	0,03
НСТ _{сп.} , %	17,0 (12,0–22,0)	8,5 (7,0–11,0)	0,000
НСТ _{нд.} , %	19,0 (14,0–26,0)	16,0 (14,5–22,0)	0,34
РММ, %	20,0 (0,0–40,0)	33,5 (21,5–50,0)	0,014
Кількість лімфоцитів, %	28,3 (24,0–32,5)	31,9 (28,8–35,1)	0,009

Таблиця 2. Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та деякі показники системної запальної відповіді у пацієнтів із ХСН залежно від статі та віку

Показник	Значення показника (медіана, квартилі)			
	Чоловіки (n=93)	Жінки (n=56)	Хворі молодші 55 років (n=48)	Хворі старші 55 років (n=101)
Каталаза, мккат • л ⁻¹ • год ⁻¹	11,5 (8,4–14,0)	10,35 (8,5–13,5)	10,4 (8,4–13,1)	11,48 (8,65–13,95)
СОД, Од./л	982 (650–1458)	911 (686–1443)	969 (587–1424)	1000 (669,0–1479,0)
ДК у плазмі крові, у.о./мл	3,1 (1,7–4,96)	2,17 (1,48–4,1)	3,1 (1,6–4,6)	2,7 (1,5–4,4)
МДА, у.о./мл	7,0 (4,68–14,7)	7,0 (4,06–10,3)	6,5 (3,43–14,7)	7,0 (5,0–12,5)
ПВРОБ у плазмі крові, у.о./мл	7,2 (1,26–12,8)	6,26 (1,14–8,9)	6,51 (1,16–11,26)	7,15 (1,33–11,5)
СК, мкмоль/л	422,4 (342–569,4)	339,1 (256–520)	443,2 (360–569,5)	370 (301–520)
Цитрулін у плазмі крові, мкмоль/л	9,9 (7,5–15,25)	9,05 (6,8–11,25)	9,9 (6,9–15,4)	9,6 (7,4–14,3)
ФНП-α у плазмі крові, пг/мл	71 (47–150)	61 (40–135)	80,0 (45,0–170,0)	62,0 (44,0–100,0)
ІЛ-6, пг/мл	12 (7,9–16,6)	9,7 (6,8–13,4)	12,0 (7,5–16,0)	10,5 (7,4–16,2)
НСТ _{сн} , %	17 (12–21,5)	16 (13–22)	17,0 (12,0–20,0)	17,0 (13,0–23,0)
НСТ _{сн} ¹ , %	19 (13,5–25,0)	24 (14–27)	19,0 (14,0–27,0)	19,0 (12,0–26,0)
РММ, %	16,0 (0,0–35,5)	31,5 (7–50)*	25,5 (6,0–50,0)	12,0 (0,0–35,0)**
Кількість лімфоцитів, %	27,7 (24,0–32,0)	28,7 (24,1–34)	28,3 (24,7–32,0)	28,2 (23,7–33,1)

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у чоловіків: *p<0,05. Різниця показника статистично значуща порівняно з пацієнтами віком <55 років: **p<0,05.

Таблиця 3. Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та деякі показники системної запальної відповіді у пацієнтів з ХСН залежно від стадії ХСН та підтримувальної дози фуросеміду

Показник	Значення показника (медіана, квартилі)			
	Пацієнти із ХСН ІІА стадії (n=37)	Пацієнти із ХСН ІІБ–ІІІ стадії (n=112)	Середньотижнева доза фуросеміду <280 мг (n=55)	Середньотижнева доза фуросеміду >280 мг (n=94)
Каталаза, мккат • л ⁻¹ • год ⁻¹	11,6 (8,5–13,6)	11,0 (8,4–13,8)	10,6 (8,5–13,1)	11,15 (8,25–14,45)
СОД, Од./л	1198 (911–1479)	889,0 (620,5–1399,5)	975,5 (650–1459)	919,9 (650,0–1443,0)
ДК у плазмі крові, у.о./мл	2,14 (1,44–3,8)	3,1 (1,7–4,8)	3,1 (1,7–4,6)	3,0 (1,7–4,8)
МДА, у.о./мл	7,0 (3,7–9,4)	7,02 (4,7–14,8)	6,2 (3,7–11,1)	9,4 (5,3–16,2) ²
ПВРОБ у плазмі крові, у.о./мл	5,3 (1,01–10,3)	7,48 (1,32–11,95)	5,3 (1,14–11,5)	7,98 (1,76–11,95)
СК, мкмоль/л	375,0 (250,0–470,0)	416,3 (336,2–571,1)	383,8 (273,7–493,8)	434,3 (368,9–595,0) ²
Цитрулін у плазмі крові, мкмоль/л	7,5 (6,0–10,5)	9,9 (7,7–15,2)*	9,15 (6,7–13,5)	10,9 (7,7–16,00)
ФНП-α у плазмі крові, пг/мл	69,0 (41,3–185,0)	67,0 (45,5–122,5)	57,5 (38,0–92,0)	84,0 (47,0–143,5)
ІЛ-6, пг/мл	12,3 (7,9–24,0)	11,0 (7,4–16,0)	10,5 (7,4–14,5)	12,0 (8,0–17,9)
НСТ _{сн} , %	16,0 (12,0–20,0)	17,0 (12,0–22,5)	14,5 (10,0–19,5)	19,5 (15,0–24,0) ²
НСТ _{сн} ¹ , %	21,0 (14,0–27,0)	19,0 (13,0–26,0)	15,0 (12,0–23,0)	23,0 (19,0–27,0) ²
РММ, %	33,0 (7,0–50,0)	14,0 (0,0–35,0)**	20,0 (0,0–42,0)	14,5 (0,0–35,0)
Кількість лімфоцитів, %	30,5 (27,5–34,7)	27,1 (23,0–31,4)***	30,0 (25,8–34,0)	25,7(22,0–29,0) ²

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів із ХСН ІІА стадії: *p<0,05, **p<0,05, ***p=0,001. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів, які отримували середньотижневу дозу фуросеміду <280 мг: ²p<0,05; ²²p<0,05; ²²²p<0,05; ²²²²p<0,001; ²²²²²p<0,001.

Таблиця 4. Показники антиоксидантного захисту, оксидантної системи та деякі показники системної запальної відповіді у пацієнтів із ХСН залежно від ступеня дилатації ЛШ та наявності постійної/персистуючої фібриляції передсердь

Показник	Значення показника (медіана, квартилі)			
	Хворі з кінцево-діастолічним розміром <6,8 см (n=74)	Хворі з кінцево-діастолічним розміром >6,8 см (n=75)	Пацієнти з синусовим ритмом (n=93)	Пацієнти з фібриляцією передсердь (n=56)
Каталаза, мккат • л ⁻¹ • год ⁻¹	11,7 (8,8–13,7)	10,3 (8,3–13,0)	11,6 (8,9–13,6)	10,4 (8,3–13,6)
СОД, Од./л	1016 (716–1497)	836,5 (563–1267)*	1041 (711,3–1459,0)	893 (591–1443)
ДК у плазмі крові, у.о./мл	2,3 (1,5–4,3)	3,3 (1,7–4,8)	2,7 (1,5–4,0)	3,9 (1,7–5,3) ²
МДА, у.о./мл	7,0 (4,7–11,7)	7,02 (3,9–15,6)	5,9 (3,43–9,4)	9,4 (5,5–15,5) ²²
ПВРОБ у плазмі крові, у.о./мл	5,9 (1,23–9,9)	8,0 (1,28–12,8)	1,75 (1,01–10,29)	8,1 (5,7–12,8) ²²²
СК, мкмоль/л	404,6 (321,23–577,1)	416,2 (312,3–5,9)	375 (256–470)	434 (346–568)
Цитрулін у плазмі крові, мкмоль/л	8,8 (6,9–10,5)	12,2 (7,8–15,6)**	9,2 (6,7–15,4)	9,8 (7,6–14,3)
ФНП-α у плазмі крові, пг/мл	59,5 (40,5–151,0)	77,0 (47,5–122,5)	71 (45–123)	60 (38–170)
ІЛ-6, пг/мл	10,3 (7,7–17,0)	12,0 (7,4–16,0)	15,1(7,5–16,5)	10,5 (7,5–16,0)
НСТ _{сн} , %	16,0 (13,0–20,0)	17,0 (12,0–23,0)	17 (12–21)	15 (12,5–23)
НСТ _{сн} ¹ , %	20,5 (14,0–26,0)	19,0 (13,0–27,0)	19 (13–27)	18,5 (14–25,5)
РММ, %	23,5 (0,0–40,0)	13,0 (0,0–38,0)	21,5 (0–42)	13,5 (0–38)
Кількість лімфоцитів, %	28,7 (23,0–32,5)	27,7 (24,6–32,2)	28,6 (24,1–33,6)	27,3 (23,7–31)

Різниця показника є статистично значущою порівняно з таким у групі хворих із кінцево-діастолічним розміром <6,8 см: *p=0,05, **p<0,05. Різниця показника є статистично значущою порівняно з групою хворих із синусовим ритмом: ²p<0,05; ²²p<0,001; ²²²p<0,05.

Висновки

- Порівняно з особами групи контролю зівставного віку пацієнти з ХСН та ФВ ЛШ <45% характеризуються нижчою активністю ферментів антиоксидантного захисту, вищими рівнями показників вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, а також СК.
- Порівняно з особами групи контролю пацієнти з ХСН демонстрували вищі рівні циркулюючих маркерів імунозапальної активації (ФНП-α, ІЛ-6) та вищий рівень цитруліну в плазмі крові поряд з підвищеною інтенсивністю внутрішньоклітинних киснево-залежних процесів (за даними НСТ-тесту), а також відносно нижчий рівень лімфоцитів у периферичній крові.
- Серед пацієнтів із ХСН достовірно вищі показники системного ОС (ДК, МДА, ПВРОБ у плазмі крові) відмічають у хворих із постійною або персистуючою формою фібриляції передсердь, а вищі рівні цитруліну в плазмі крові — у пацієнтів із більш тяжким (за клі-

нічною стадією, підтримувальною дозою фуросеміду) перебігом ХСН. Водночас вищі клінічні стадії ХСН (ІІБ–ІІІ) асоціюються з достовірно нижчим вмістом лімфоцитів у периферичній крові.

4. Жінки характеризуються істотно кращим показником РММ, який також достовірно кращий у хворих на ХСН молодшого (<55 років) віку.

Отже, виконане дослідження продемонструвало зв'язки між низкою показників ОС, антиоксидантних ферментних систем та факторів імунозапальної відповіді, з одного боку, та основними клінічними параметрами пацієнтів із ХСН, з іншого. Отримані результати можуть слугувати базою для здійснення наступного етапу роботи, а саме — визначення предиктивної ролі вивчених лабораторних показників щодо клінічного прогнозу зазначеної категорії пацієнтів.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів

Концепція та проект дослідження — Л.Г. Воронков, Л.С. Мхітарян, Т.І. Гавриленко, Н.Г. Ліпкан; збір матеріалу — Н.Г. Ліпкан, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян; огляд літератури, написання статті, статистичне опрацювання даних — Н.Г. Ліпкан, Л.Г. Воронков; редагування статті — Л.Г. Воронков, Л.С. Мхітарян.

Список використаної літератури

- Бершова Т.В., Монаенкова С.В., Гасанов А.Г.** (2009) Патогенетическое значение апоптоза кардиомиоцитов при сердечной недостаточности. *Педиатрия*, 88(5): 147–154.
- Булаева Н.И., Голухова О.З.** (2013) Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*, 1: 14–22.
- Денисов Е.Н., Коц Я.И., Бахтияров Р.З.** (2007) Влияние эндотелия и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Тер. архив*, 12: 44–47.
- Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В.** (2006) Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. *Кардиология СНГ*, 4: 267–270.
- Реброва Т.Ю., Шигулин В.М., Афанасьев С.А.** (2012) Роль оксидативного стресса в нарушении ритма в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования и возможность их предупреждения с помощью препаратов аскорбиновой кислоты. *Кардиология*, 52(7): 73–76.
- Сукманова И.А., Яхонтов Д.А.** (2009) Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп. *Рос. кардиол. журн.*, 4: 22–26.
- Amir O., Paz H., Rogowski O.** (2009) Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients. *Clin. Cardiol.*, 32: 199–203.
- Bahri S., Zerrouk N., Aussel C.** (2013) Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*, 29(3): 479–484.
- Baersachs J., Schafer A.** (2004) Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Cur. Vasc. Pharmacol.*, 2: 115–124.
- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C.** (2011) Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 8(1): 30–41.
- Clarke P.G.** (2002) Apoptosis: From morphological types of cell death to interacting pathways. *Trends Pharmacol. Sci.*, 23: 308–310.
- de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al.** (2011) Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 38(10): 705–710.
- Doehner W., Springer I., Anker S.** (2008) Uric acid in chronic heart failure—current pathophysiological concepts. *Eur. J. Heart Failure*, 10: 1269–1271.
- Finkel T.** (2003) Oxidant signals and oxidative stress. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 15: 247–254.
- Giordano F.J.** (2005) Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest.*, 115: 500–508.
- Hartuppe J., Mann D.L.** (2013) Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 6: 485–492.
- Kan H., Finkel M.S.** (2001) Interactions between cytokines and neurohormonal systems in failing heart. *Heart Fail. Rev.*, 6(2): 119–127.
- Karabacak M., Dogan A., Tayyar S.** (2014) Oxidative stress status increase in patients with nonischemic heart failure. *Med. Princ. Pract.*, 23: 532–537.
- Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. et al.** (2007) Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin. Biochem.*, 40: 181–187.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M.** (2010) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 121(7): 948–954.
- Nishiyama Y., Ikeda H., Haramaki N.** (1998) Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am. Heart J.*, 135(1): 115–120.
- Ruggiero C., Cherubini A., Bici A.** (2006) Uric acid inflammatory markers. *Eur. J. Heart Failure*, 27: 1174–1181.
- Szczurek W., Szyguła-Jurkiewicz B.** (2015) Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? *Kardiologia i Choroby. Polska*, 12(2): 145–149.

Показатели антиоксидантной защиты, оксидантной системы и системного воспалительного ответа у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью в зависимости от основных клинико-инструментальных характеристик

Л.Г. Воронков, Н.Г. Ліпкан, Т.И. Гавриленко, Л.С. Мхітарян

Резюме. Цель — исследовать показатели активности оксидативного стресса, антиоксидантных ферментов и иммуновоспалительного от-

вета у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от основных клинических характеристик. **Объект и методы исследования.** Обследовано 149 пациентов с ХСН, обусловленной ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией, а также дилатационной кардиомиопатией II–IV функционального класса по NYHA с систолической дисфункцией левого желудочка в фазе клинической стабилизации. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста. **Результаты.** При сравнении пациентов с ХСН и группы контроля почти по всем показателям различия оказались статистически значимыми. При сравнении групп по стадии у больных ХСН IIБ–III стадии выявлен достоверно более высокий уровень цитруллина в плазме крови, более низкий уровень резервных возможностей моноцитов и лимфоцитов по сравнению с пациентами с IIА стадией. При сравнении групп по медиане средненедельной дозы фуросемида в группе пациентов, получавших его в дозе ≥ 280 мг, достоверно выше оказались уровни мочевой кислоты и малонового диальдегида наряду со снижением уровня лимфоцитов. При сравнении групп по степени дилатации левого желудочка у больных с конечным диастолическим размером $> 6,8$ см выявлено достоверное снижение уровня супероксиддисмутазы и повышение уровня цитруллина в плазме крови. В группе пациентов с фибрилляцией предсердий достоверно выше оказались уровни диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и продуктов свободнорадикального окисления белков. **Выводы.** Пациенты с ХСН и фракцией выброса левого желудочка $< 45\%$ характеризуются более низкой активностью ферментов антиоксидантной защиты, более высокими уровнями показателей свободнорадикального окисления липидов и белков, а также мочевой кислоты. У пациентов с ХСН достоверно выше уровень фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и цитруллина в плазме крови наряду с более низким уровнем лимфоцитов в крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, оксидативный стресс, иммуновоспалительная активация, цитруллин.

Indicators of antioxidant defense, oxidant system and systemic inflammatory response in patients with chronic systolic heart failure, depending on the main clinical and instrumental characteristics

L.G. Voronkov, N.G. Lipkan, T.I. Gavrylenko, L.S. Mkhitarjan

Summary. *Objective* — to study the activity of oxidative stress, antioxidant enzymes and immune response in patients with systolic chronic heart failure (CHF), depending on their basic clinical characteristics. *Materials and methods.* 149 patients with systolic CHF due to ischemic heart disease and/or arterial hypertension, as well as dilatational cardiomyopathy II–IV NYHA classes were examined. The control group consisted of 20 practically healthy persons of comparable age. *Results.* When comparing patients with CHF and healthy controls almost all of the differences were statistically significant. When comparing groups according to the stage, in patients with CHF IIБ–III stage significantly higher level of plasma citrulline, a lower level of reserve capacity of the monocytes and lymphocytes were observed. Comparing groups of median weekly average furosemide doses in patients with ≥ 280 mg, the levels of uric acid and malondialdehyde were significantly higher, along with a decrease in the level of lymphocytes. When comparing groups according to the degree of left ventricular dilatation in patients with end diastolic size > 6.8 cm a significant decrease in the level of superoxide dismutase and increase in the level of citrulline plasma were found. In group of patients with atrial fibrillation, diene conjugates, malondialdehyde and products of free radical oxidation of proteins were significantly higher. *Conclusions.* Patients with CHF and left ventricular ejection fraction $< 45\%$ are characterized by lower activity of antioxidant enzymes, higher levels of free radical oxidation of lipids and proteins and uric acid. In patients with CHF, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and plasma citrulline levels are significantly higher, along with lower levels of blood lymphocytes.

Key words: chronic heart failure, oxidative stress, immune activation, citrulline.

Адреса для листування:

Ліпкан Наїра Георгіївна
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»,
відділ серцевої недостатності
E-mail: lipkannaira@ukr.net