respect to the non-infected children, however, these changes were not statistically significant because of the large fluctuations in individual patients (p <0,25). Conclusions. The children with affected respiratory system against the background of toxocariasis show reliably high "inflammatory" indicators, namely leukocytosis and accelerated ESR of peripheral blood and a trend towards the increasing of proinflammatory IL 6. At the same time, there patients have no significant laboratory changes of "allergic nature" as eosinophilia and accumulation of IL-5.

УДК 616.12.008.1+616-002.2

Федоров С.В.

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ФОРМУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Серцева недостатність (СН) є кінцевою стадією більшості захворювань серця та є головною причиною захворюваності і смертності. Поширення СН складає від 1-2% до 10% у старших вікових групах. В останні роки активно вивчається роль запалення в становленні та прогресуванні СН, зокрема цитокінів. Мета дослідження: вивчити вміст прозапальних та протизапальних цитокінів у крові хворих із СН та дослідити вплив їх на фактори прогресування синдрому. Матеріали та методи дослідження. Обстежено 357 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного ґенезу. Рівні прозапальних (ІЛ-1 β, ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у крові визначали методом імуноферментного аналізу. Результати: Синдром СН характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β, ІЛ-6), який зростає по мірі збільшення ФК. Рівні ІЛ-10 у хворих із ФК II-III не відрізнялись від контрольних значень, проте зменшувались у термінальній стадії СН. Встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та КСО, КДО; та зворотній – із показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ). Спостерігали також зворотній середньої сили зв'язок між ФВ та рівнями ІЛ-1. Висновок. У хворих із синдромом серцевої недостатності відмічається цитокіновий дисбаланс у бік зростання рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β, ІЛ-6) та зниження протизапального ІЛ-10.

Ключові слова: серцева недостатність, запалення, цитокіни

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" "Гемодинамічні, нейрогуморальні, імунні та структурні фактори розвитку серцево-судинного континууму" (0113U006148)

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найбільш важливою проблемою сучасної системи охорони здоров'я, складаючи третину смертей в усьому світі [1]. Експерти ВООЗ прогнозують до 2025 року економічні втрати від ССЗ на рівні 3,7 трильйонів доларів США. У той же час зменшення кардіоваскулярної смертності на 10% дасть змогу країнам низького та середнього економічного розвитку зекономити 377 мільярдів доларів США [2, 3].

Серцева недостатність (СН) є кінцевою стадією більшості захворювань серця та є головною причиною захворюваності і смертності. Відповідно до даних, представлених Європейським Кардіологічним Товариством (European Society of Cardiology), на континенті налічується близько 15 мільйонів пацієнтів із зазначеним синдромом [4]. Дані дослідників із США свідчать про понад 6 мільйонів хворих із СН у згаданій країні [5]. Поширення синдрому в світі складає 1-2% серед популяції, проте різко зростає з віком: у осіб 75 років і старших сягає 10-20% [4]. Загалом, 26 мільйонів дорослого населення планети живе з СН, що дозволяє багатьом експертам розглядати її як глобальну пандемію [6]. Для порівняння: у світі налічується 32 мільйони хворих на злоякісні новотвори, 34 мільйонів – із ВІЛ/СНІД [6]. Епідеміологічні дослідження виявили головні чинники ризику виникнення СН, серед яких виділяють: вік, ішемічну хворобу серця (ІХС), артеріальну гіпертензію (АГ), кардіоміопатії, цукровий діабет, ожиріння, клапанну хворобу серця, аритмії. АГ та ІХС – основні фактори розвитку синдрому: вони володіють адитивною та синергічною дією на патогенез синдрому, і часто поєднуються [7].

Останнє десятиріччя ознаменувалось появою досліджень щодо ролі імунної активації та системного запалення при прогресуванні СН. Відповідно до цієї концепції, неспецифічна активація моноцитів/макрофагів, яка реалізується при важких порушеннях мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, що визначають еволюцію дисфункції лівого шлуночка [8, 9]. Слід відмітити, що активація цитокінової мережі при СН є маркером прогресування синдрому. Дослідження ролі цитокінів є перспективним напрямком сучасної кардіології та потребує проведення ряду масштабних клінічних досліджень для більш детального вивчення патогенезу та розробки терапевтичних стратегій впливу на цитокіновий дисбаланс.

Мета дослідження

Вивчити вміст прозапальних та протизапальний цитокінів у крові хворих із СН та дослідити вплив їх на фактори прогресування синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 357 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного ґенезу. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду. Вивчали анамнез. Із інструментальних методів проводили трансторакальну ехокардіографію (апарат Toshiba Nemio XG, Японія). Рівні цитокінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) за допомогою наборів реагентів “ProCon IL-1β”, “ProCon IL-6” (ООО “Протеиновый контур”, Росія), “Biotrak IL-10 human ELISA system” (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія) відповідно до інструкцій виробника. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили із використанням електронних таблиць Microsoft Exel 2010 і пакетів статистичної програми Statistica v 8.0 (“Stat Soft”, США). Визначали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню помилку середньої арифметичної (m), число варіант (n), t – критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі), U – критерій Мана-Уітні (при відмінностях у розподілі від нормального), коефіцієнт вірогідності (p), кореляційний аналіз за Пірсоном (при нормальному розподілі) та за Спірманом (у випадку відмінностей у розподілі від нормального); відмінність вважали вірогідною при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених пацієнтів із СН склав (67,98±12,06) років. Серед когорти хворих 278 осіб (77,82 %) були чоловічої статі. II клас СН (NYHA) був верифікований у 63 пацієнтів (17,65 %); III – у 238 (66,67 %); IV – у 56 (15,68 %). У анамнезі 267 (74,78 %) хворих виявили інфаркт міокарда, причому, у 27 осіб (7,56 %) відмічали повторні випадки інфаркту міокарда. Кардіосклероз вогнищевий був діагностований у решти 90 (25,22%) обстежених хворих.

Синдром СН характеризується підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів. Так, рівень інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) у обстежених пацієнтів склав (49,29±3,78) пг/мл проти (25,31±3,71) пг/мл у контрольній групі ($p<0,001$); інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) – відповідно (15,47±0,52) пг/мл проти (7,19±0,67) пг/мл ($p<0,001$). Причому, чітко відмічається зростання їхніх концентрацій по мірі збільшення функціонального класу СН (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні досліджуваних цитокінів у сироватці крові обстежених осіб (M±m)

Показник	Хворі з СН, n=357			Контроль, n=30
	ФК II, n=63	ФК III, n=278	ФК IV, n=56	
ІЛ-1β, пг/мл	39,27±3,14 $p_1<0,01$	51,32±2,15 $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	57,21±4,34 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3>0,05$	25,31±3,71
ІЛ-6, пг/мл	12,71±0,65 $p_1<0,01$	16,41±0,47 $p_1<0,001$ $p_2<0,05$	17,34±0,64 $p_1<0,001$ $p_2<0,01$ $p_3>0,05$	7,19±0,67
ІЛ-10, пг/мл	4,11±0,45 $p_1>0,05$	3,94±0,51 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,26±0,27 $p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$	3,46±0,57

Примітка: різниця між показниками: p_1 – у порівнянні з контролем; p_2 – у порівнянні з ФК II; p_3 – у порівнянні з ФК III

Рівень у сироватці крові пацієнтів із СН протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) був дещо нижчим від контрольних значень: (3,12±0,42) пг/мл проти (3,46±0,57) пг/мл ($p>0,05$). Якщо в хворих із СН ФК II-III мала місце тенденція до зростання його концентрації, то при ФК IV (NYHA) його значення були вірогідно меншими: (1,26±0,27) пг/мл.

В ряді досліджень було показано, що ІЛ-1β приймає участь у прогресуванні фіброзу міокарда та погіршенні перебігу СН, дестабілізації атеросклеротичної бляшки та посиленні судинного запалення [10, 11]. При СН – погіршує скоротливу здатність міокарда, обумовлює прогресування його ремоделювання, гіпертрофію та апоптоз кардіоміоцитів [12].

Проспективні дослідження свідчать, що високий рівень ІЛ-6 у плазмі крові має місце при ІМ та є свідченням несприятливого прогнозу при СН [13]. Так, у дослідженні Framingham study серед когорти осіб старшого віку без клінічних ознак СН відмічені підвищені рівні ІЛ-6 у крові та

спонтанна продукція ФНП-α моноклеарами. При цьому, після врахування традиційних факторів ризику, ймовірність розвитку зазначеного синдрому зростала в 1,6 та 1,7 разів відповідно, і у 2,8 разів при високій концентрації С-реактивного протеїну. Поєднання високого вмісту усіх згаданих чинників обумовлювало чотирикратне зростання ризику СН [14].

Існують суперечливі дані стосовно змін рівнів ІЛ-10 при СН. Результати одних свідчать про зниження згаданого показника по мірі прогресування синдрому [15, 16]. Інші вказують на збільшення концентрацій ІЛ-10 при зростанні ФК синдрому, більш того, - високий рівень ІЛ-10 в крові поряд із високою концентрацією ФНП-α, - незалежний предиктор високої смертності [17, 18].

Важливим показником виживання при запальних процесах є показник співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 [19]. За умови СН по мірі прогресування синдрому спостерігали значне зростання даного показника: 3,12±0,22 (при ФК II); 4,18±0,18 (при ФК III); 13,76±0,27 (при ФК IV). У групі контролю показник склав 2,11±0,31.

Проведений кореляційний аналіз показав зв'язок між рівнями цитокінів та параметрами ЕхоКГ. Так, відмічений середньої сили прямий зв'язок між рівнем ІЛ-6 та КСО (r=0,61, p=0,02); КДО (r=0,63, p=0,015); та зворотній – із показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ) (r=-0,54, p=0,048). Спостерігали також зворотній середньої сили зв'язок між ФВ та рівнями ІЛ-1 β (r=-0,47, p=0,018).

Висновок

У хворих із синдромом серцевої недостатності відмічається цитокіновий дисбаланс у бік зростання рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β, ІЛ-6) та зниження протизапального ІЛ-10.

Перспективою наступних досліджень є вивчення впливу ліків на цитокіновий статус пацієнтів із СН.

Література

1. Deaton C. The Global Burden of Cardiovascular Disease / C. Deaton, E. Froelicheer, L. Wu [et al.] // Journal of Cardiovascular Nursing. – 2011. – Vol. 26. – P. S5-S14.
2. Laslett L.J. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues : A Report From the American College of Cardiology / L.J. Laslett, P. Alagona Jr, B.A. Clark III [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, Issue 25. – P. S1–S49.
3. Gaziano T.A. Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world / T.A. Gaziano // Health Aff (Project Hope). – 2007. – Vol. 26. – P. 13–24.
4. McMurrey J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurrey, S. Adamopoulus, S. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
5. Go A.S. Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Reger [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.
6. Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarov, J. Butler [et al.] //Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P.1123-1133.
7. Velagaleti R.S. Heart failure in the twenty-first century: is it a coronary artery disease or hypertension problem? / R.S. Velagaleti, R.S. Vasan // cardiol. Clin. – 2007. – Vol. 25. – P. 487-495.
8. Force T.L. Heart failure: molecules, mechanisms and therapeutic targets / T.L. Force // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. e347-e356.
9. Helwig B.G. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G. Helwig, T.I. Musch // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. R1165-R1173.
10. Krenning G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis / G. Krenning, E. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell Phisiol. – 2010. – Vol. 225. – P. 631-637.
11. Bujak M. The role of Interleukin-1 in the pathogenesis of heart disease / M. Bujak, N. Frangogiannis // Arch. Immunol. Therap. Exp. – 2009. – Vol. 57. – P. 165-176.
12. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra [et al.] // Cardiovasc. Res. -2008. – Vol. 79. – P. 360–376.
13. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords / M. Hedayat, M. Mahmoudi, N. Rose [et al.] // Heart Failure Rev. – 2010. – Vol. 15. – P. 543-562.
14. Vasan R.S. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R. Roubenoff [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol.107. – P. 1486–1491.
15. Parisiss J. Plasma B-type natriuretic peptide and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 levels predict adverse clinical outcome in chronic heart failure patients with depressive symptoms: a 1-year follow-up study / J. Parisiss, D. Farmakis, M. Nikolaou [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 967-972.
16. Stumpf C. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure / C. Stumpf, C. Lehner, A. Yilmaz [et al.] // Clinical Science. – 2004. – Vol. 105. – P. 45-50.
17. O. Amir Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha / O. Amir, O. Rogowski, M. David [et al.] // Isr. J. Med. Assoc. – 2010. – Vol. 12. – P. 158-162.
18. Серик С.А. Интерлейкин-10 и про-/противоспалительный дисбаланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Серик, Т.А. Ченчик, Э.Н. Сердобинская-канивец [и др.] // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 3-4. – С. 58-63.
19. Taniguchi T. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome / T. Taniguchi, Y. Koido, J. Aiboshi [et al.] // Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 1262-1264.

Реферат

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Федоров С.В.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, цитокины

Сердечная недостаточность (СН) представляет конечную стадию большинства заболеваний сердца и есть главной причиной заболеваемости и смертности. Распространенность СН составляет от 1-2% до 10% в старших возрастніх группах. В последнее время активно изучается роль воспаления в формировании и прогрессировании СН, особенно цитокинов. Цель исследования: изучить уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови больных из СН и исследовать их влияние на факторы прогрессирования синдрома. Материал и методы исследования. Исследованы 357 больных из синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ишемического генеза. Уровни провоспалительных (ИЛ-1 β, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в крови определяли методом иммунофер-

ментного анализа. Результаты: Синдром СН характеризуется повышением уровней в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β, ИЛ-6), которые увеличиваются по мере увеличения ФК. Уровни ИЛ-10 у больных из ФК II-III не отличались от контрольных параметров, но уменьшались при терминальной стадии СН. Установлены средней силы прямые корреляционные связи между уровнем ИЛ-6 и КСО, КДО; и обратная – из показателем фракции изгнания левого желудочка (ФИ). Отмечали также обратную связь средней силы между ФИ и уровнями ИЛ-1.Вывод. У больных с синдромом сердечной недостаточности отмечается цитокиновый дисбаланс в сторону повышения уровня провоспалительных (ИЛ-1 β, ИЛ-6) и уменьшения уровня противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов.

Summary

THE ROLE OF CYTOKINES IN HEART FAILURE OCCURRENCE

Fedorov S.V.

Key words: heart failure, inflammation, heart failure, cytokines

Heart failure (HF) is the final stage of most heart disease and is a major cause of morbidity and mortality. HF prevalence ranges from 1−2% to 10% in the older age groups. In recent years much attention has been paid to studying the role of inflammation in the progression of heart failure, including cytokines. Objective: to determine and assess the contents of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood of patients with HF as well as to investigate their influence on the factors predisposing progression of the syndrome. Materials and methods. The study involved 357 patients with HF II-IV FC (NYHA) of ischemic genesis. Levels of proinflammatory (IL-1 β, IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the blood were determined by ELISA. Results. The HF syndrome is characterized by increased serum content of proinflammatory cytokines (IL-1 β, IL-6), which rises with FC growing currently. Levels of IL-10 in patients with FC II and III did not differ from control values, but decreased in end-stage heart failure. There was established average power direct correlation between the level of IL-6 and CSR, MLC; and the reverse correlation with the of left ventricular ejection fraction parameter. There was also the inverse average force correlation between EF and the levels of IL-1. Conclusion. The patients with heart failure are observed to demonstrate cytokine imbalance toward increasing levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β, IL-6) and reduction of anti-inflammatory IL-10.