

УДК 616.12: 616.379

Примкулова Г.Н., Ибрагимов Д.Н.

Кафедра пропедевтика внутренних болезней

Андижанский государственный медицинский институт

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА
ЦИТОКИНОВУЮ СИСТЕМУ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Резюме: В статье обобщены литературные данные о патогенетическом влиянии высоких уровней воспалительных цитокинов на развитие ишемического генеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Отдельно были проанализированы данные о стимулах для выработки цитокина при ХСН, их влиянии на кардиомиоциты, выработку коллагена в сердечной мышце и сократительную активность сердца в целом. Кроме того, рассматривалось влияние сердечно-сосудистой терапии на уровни цитокинов у пациентов с ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонист рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, статины. Недавно в качестве нового и многообещающего терапевтического подхода у этих пациентов, в дополнение к общепринятому лечению ХСН, были предложены средства антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии. Однако на современном этапе развития кардиологии достоверных данных в этом направлении обнаружено не было. В то же время с помощью модуляторов активности цитокиновой и нейрогуморальной систем продолжается разработка новых подходов к фармакотерапевтической коррекции ХСН, которые могут расширить терапевтический спектр применяемых препаратов.

Ключевая слова: сердечная недостаточность, инфекционные факторы, цитокиновая система.

Primkulova G.N., Ibragimov D.N.

THE EFFECT OF INFECTIOUS FACTORS ON THE CYTOKINE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Resume: The article summarizes the literature data on the pathogenetic effect of high levels of inflammatory cytokines on the development of ischemic genesis of chronic heart failure (CHF). Separately, data on stimuli for cytokine production in CHF, their effect on cardiomyocytes, collagen production in the heart muscle and contractile activity of the heart as a whole were analyzed. In addition, the effect of cardiovascular therapy on cytokine levels in patients with CHF was considered: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonist, beta-blockers, statins. Recently, anti-cytokine and immunomodulatory therapies have been proposed as a new and promising therapeutic approach in these patients, in addition to the generally accepted treatment of CHF. However, at the present stage of the development of cardiology, reliable data in this direction have not been found. At the same time, with the help of modulators of cytokine and neurohumoral system activity, the development of new approaches to pharmacotherapeutic correction of CHF continues, which can expand the therapeutic range of drugs used.

Keywords: heart failure, infectious factors, cytokine system.

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается важнейшей медико-социальной и клинической проблемой. Широкое распространение ХСН, сложность патогенеза и недостаточная эффективность терапии определяют ее актуальность [3,7,9].

Анализ современной литературы показывает, что основная масса исследований направлена на изучение активности цитокиновой системы и возможности ее коррекции препаратами, тогда как изучению механизмов

активации цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии уделяется недостаточное внимание[5,8,10].

Существуют различные гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов. Согласно одной из них, источником цитокинов при ХСН являются периферические ткани и скелетная мускулатура, стимулируемая тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов. Альтернативной точкой зрения является версия миокардиальной продукции цитокинов вследствие гемодинамической перегрузки. Хламидийная и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекции признаются дополнительными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС)[1,4,6]. В результатах исследований, посвященных изучению данной проблемы, выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, ассоциировалась с наличием активной ЦМВ инфекции у больных с ИБС, что косвенно подтверждает предположение о непосредственном повреждающем влиянии ЦМВ на миокард желудочков, ухудшая насосную функцию. В связи с этим появляются мысли о возможности влияния бактериальной или вирусной инфекции на миокардиальную продукцию цитокинов. Третьей возможной причиной стимулирования продукции цитокинов считают высвобождение бактериальных эндотоксинов условно-патогенной микрофлорой кишечника в периферический кровоток вследствие увеличения проницаемости кишечной стенки в условиях венозного застоя. Это дает основание рассматривать кишечник как важнейшую часть иммунной системы[3,5,8].

Комплексное изучение состояния системы цитокинов и инфекционных факторов у больных ХСН ишемической этиологии в литературе недостаточно освещено, что и побудило нас посвятить свою работу этому вопросу.

Цель исследования. Оценить влияние ЦМВ, хламидия пневмония (ХП), вируса простого герпеса (ВПГ) и кишечной микрофлоры на показатели про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии.

Материалы и методы исследования. Нами проведено клинико-лабораторное наблюдение за 90 больными ХСН, обусловленной ИБС. Возраст больных составлял $59,1 \pm 9,2$ лет. Женщин было 36, мужчин 54. Наблюдение проводилось в кардиологических отделениях клинике АГМИ.

Результаты исследования. Сывороточные показатели ФНО-а, ИНФ-у и Δ М к ЦМВ и ВПГ имеют достоверную связь с основными клиническими и лабораторными характеристиками хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с функциональным классом, холестерином, ВЛП и СРБ.

У больных ХСН установлены достоверные связи между уровнем ФНО-а, ИНФ-у и основными эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую дисфункцию левого желудочка (ФВ, КСО, КДО).

Установлена достоверная связь между содержанием Δ М к ЦМВ и основными эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую дисфункцию левого желудочка (ФВ, КСО, КДО), что свидетельствует о вероятном повреждающем действии на миокард ЦМВ инфекции.

У больных ХСН ишемической этиологии сывороточные показатели ФНО-а, ИНФ-у имеют достоверную связь с активностью ЦМВ и ВПГ.

Установлена прямая достоверная связь между уровнем ФНО-а, ИНФ-у и содержанием грамотрицательной микрофлоры кишечника, что свидетельствует о возможном стимулировании продукции цитокинов бактериальным эндотоксином, являющимся липополисахаридом грамотрицательной микрофлоры кишечника.

Таким образом, анализ литературных данных о клиническом значении цитокинов и результаты собственных исследований показали повышение уровня провоспалительных цитокинов при ХСН. При этом наиболее выраженное их увеличение наблюдалось у больных с прогрессирующим заболеванием в более высокий ФК. Полученные результаты свидетельствуют о том, что активация системы провоспалительных цитокинов, наличие и активность ЦМВ, ВПГ у больных ХСН ишемической этиологии оказывает влияние на тяжесть течения заболевания и ЭхоКГ параметры, отражающие систолическую дисфункцию сердца. Кроме того, взаимные достоверные корреляционные связи между уровнем провоспалительных цитокинов, тяжестью ХСН и к ЦМВ и ВПГ могут свидетельствовать в пользу версии о продукции цитокинов вследствие негативного влияния ЦМВ и ВПГ на миокард. Исследование микробного состава испражнений больных ХСН выявило повышение уровня грамотрицательной флоры. При этом уровень микроорганизмов достоверно коррелировал с ФК ХСН и провоспалительными цитокинами, что указывает в пользу того, что бактериальный эндотоксин, являющийся липополисахаридом грамотрицательных бактерий, может стимулировать продукцию цитокинов.

Вывод. Показано, что оценка цитокинового статуса, ЦМВ, ВПГ сыворотки крови и состояния микрофлоры толстого кишечника у больных ХСН ишемической этиологии позволяет расширить и углубить представление о иммунопатогенезе ХСН при ИБС. Установленные прямые достоверные связи уровней ФНО-а, ИНФ-у, и IL-6 к ЦМВ, IL-6 к ВПГ, грамотрицательной микрофлоры кишечника с ФК ХСН, КСО и КДО левого желудочка и обратная с ФВ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), позволят использовать эти параметры в качестве показателя тяжести заболевания.

Выявленное наличие связи ФНО-а, ИНФ-у с уровнем к ЦМВ и ВПГ, грамотрицательной микрофлорой толстого кишечника позволяют обосновать и оптимизировать патогенетическое лечение, направленное на устранение влияния инфекционных факторов у больных ХСН

Личное участие автора в получении результатов Обследование больных, разработка медицинской документации, ведение индивидуальных карт обследования пациентов, участие в проведении основных лабораторно-инструментальных исследований, анализ полученных данных и их статистическая обработка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александрова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и тендерные аспекты // Кардиология. - 2013. - № 7. - С.40-44.

2. Зорина В.Н., Белоконева К.П., Бичан Н.А., Зорина Р.М., Янкин М.Ю, Зорин Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 1. - С.28-30.

3. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз // Проблемы клинической медицины. - 2012. - № 1. - С.18-26.

4. Серкова В. К., Майко О. В. Динамика сывороточного уровня цитокинов и СРБ у больных с ХСН под влиянием терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами // Сердце и сосуды (укр.). - 2007. - № 1. - С. 81-86.

5. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. - 2013. - № 3. - С.18-41.

6. Aukrust P., Ueland T., Lien E. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer. J. Cardiology. - 2009. - Vol. 83. - P. 376-382.

7. Becker A.E., de Boer O.J., Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease // *Ann. Rev. Med.* - 2010. - Vol. 52. - P.289-297.

8. Soejima H., Ogawa H., Yasue H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology.* - 2009. - Vol. 34. - P. 983-988.

9. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // *J. Amer. Coll. Cardiology.* - 1996. - Vol. 27. - P. 1201-1206.

10. Yu C.M., Tipoe G.L., Lai K.W.H., Lau C.P. Effects of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonist on inflammatory cellular infiltration and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology.* - 2011. - Vol. 38. - P. 1207-1215.