

УДК 616.12-008.46-039:611.018.74-002:612.017.1

РОЛЬ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

С.Н. Белюк; В.А. Снежицкий, д.м.н., профессор
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Статья представляет собой обзор литературы, посвященный проблеме патогенеза хронической сердечной недостаточности. Рассматривается роль иммуновоспалительной реакции. Обсуждается использование различных методов контроля избыточной продукции провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, иммуновоспалительная активация, лечение.

The article represents the literature review devoted to the problem of pathogenesis of chronic heart failure. A role of immunoinflammatory activation is considered. The influence of various strategies directed to control overproduction of proinflammatory cytokines is discussed.

Key words: chronic heart failure, immunoinflammatory activation, therapy.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой огромную медико-социальную проблему. ХСН развивается как осложнение многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Ее распространенность продолжает неуклонно расти, и это несмотря на современные достижения в диагностике и лечении ХСН. Согласно исследованию «ЭПО-ХА», проведенному Обществом специалистов по сердечной недостаточности, в России в настоящий момент насчитывается не менее 6 млн. больных с ХСН, а ежегодно выявляется около 0,5 млн. ее новых случаев [1]. В настоящее время считается доказанным, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной этиологической причиной развития сердечной недостаточности, что подтверждают многоцентровые исследования [2, 3, 4, 13].

С течением времени менялось представление о патогенезе хронической сердечной недостаточности, разрабатывались новые концепции развития данного синдрома. До недавнего времени внимание кардиологов всего мира привлекала нейрогуморальная модель. Но в последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [9, 8, 21]. Согласно этой концепции, происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ. Содержание цитокинов в плазме крови больных с ХСН, независимо от ее этиологии, значительно превышает нормальные значения [8]. Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда, свойственные ХСН, вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и приводить к росту ФНО- α и других провоспалительных цитокинов. Такая «последовательность» событий косвенно подтверждается прямопропорциональной зависимостью между уровнем ФНО- α и тяжестью ХСН: чем выше ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. И, наоборот, уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа [24, 28].

Цитокины обуславливают и продукцию белков острой фазы, таких как фибриноген, амилоид А в сыворотке крови и С-реактивный белок (СРБ) [27].

Провоспалительные цитокины являются наиболее важным и хорошо изученным классом биологически активных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие и имеющих отношение к сердечной недостаточности. К основным провоспалительным цитокинам относятся фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6 [6].

Существует несколько гипотез, объясняющих причины и механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН. Однако ни одна из них полностью не отвечает на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня провоспалительных цитокинов. Вероятно, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей приводит к активации всех основных источников цитокинов – кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результатом этого являются критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты, которые способствуют еще большему повреждению миокарда [7]. Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности является предметом специальных исследований. На сегодняшний день очевидно, что это влияние складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих [10]:

- 1) отрицательного инотропного действия;
- 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ);
- 3) нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол;
- 4) усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [12].

Известно [8], что цитокины также могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, нарушений регулирования сосудистого тонуса, развития острых коронарных синдромов, индукции метаболических процессов в скелетных мышцах и прогрессирования мышечной дистрофии (развитие синдрома кардиальной кахексии). Предполагается, что негативное действие цитокинов лежит в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в соче-

тании с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия резистивных сосудов – быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям сердечной недостаточности, а также снижения толерантности к физической нагрузке и уменьшения силы и выносливости скелетной мускулатуры [6]. По мнению Ю.Н. Беленкова и соавт., наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов [6]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокининдуцируемого нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда, до конца не ясны. Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ХСН, главным образом определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза (программируемая клеточная смерть) кардиомиоцитов, который рассматривают в качестве фундаментального механизма, ведущего к развитию сократительной и, возможно, диастолической дисфункции миокарда [8, 11, 25]. Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и в конечном итоге темп прогрессирования ХСН [22].

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) – наиболее «важный» для развития ХСН цитокин – был открыт в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями еще в 1975 г. Carswell и соавт. [20] как низкомолекулярное белковое вещество, обуславливающее распад опухоли. ФНО- α в норме играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способен оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения (кахексии) при различных заболеваниях человека как инфекционной, так и неинфекционной природы [31]. Десятилетием 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. Levine и соавт. [26] впервые показали, что уровень ФНО- α в сыворотке больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц: 115 ± 25 U/ml против 9 ± 3 U/ml, соответственно. Причем повышение активности ФНО- α было более выраженным (> 39 U/ml) у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, большей степенью кахексии (массой тела 82% от идеальной) и повышенной активностью РААС [6]. Влияние ФНО- α на прогрессирование ХСН реализуется путем прямого повреждающего действия на кардиомиоциты, индуцируя процесс их запрограммированной гибели (апоптоз). Кроме того, ФНО- α усиливает процессы окислительного стресса кардиомиоцитов [14]. ФНО проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами [16]. Наряду с кардиотропными эффектами, ФНО- α принимает участие в развитии кахексии у больных злокачественными новообразованиями

ми и с тяжелой сердечной недостаточностью [18, 26].

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – еще один провоспалительный цитокин, имеющий отношение к сердечной недостаточности. Играет центральную роль в локальном и системном, остром и хроническом воспалении. ИЛ-1, кроме эндотелиальных клеток, синтезируется также макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, глиальными клетками, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами. Как сигнальная молекула, обеспечивает межклеточные взаимодействия, которые в совокупности приводят к формированию воспалительной реакции посредством: экспрессии белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, активации нейтрофилов, воздействия на Т-хелперы и стимуляции таким образом каскада провоспалительных субстанций, прямого провоспалительного влияния на эндотелиальные гладкомышечные клетки и макрофаги, усиления адгезии лейкоцитов к эндотелию, обеспечения их миграции через сосудистую стенку, стимуляции экспрессии адгезивных молекул [23, 29].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). У больных ХСН также отмечаются изменения концентрации ИЛ-6. Интерлейкин-6 синтезируется многими клетками (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты и др.), является одним из мощнейших факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия. Его продукция стимулируется ИЛ-1 и ФНО- α . ИЛ-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке выявлено при многих воспалительных заболеваниях и коррелирует с лабораторными маркерами активности воспаления (скорость оседания эритроцитов и особенно концентрацией с-реактивного белка). Гиперэкспрессия ИЛ-6 обнаруживается в кардиомиоцитах на фоне гипоксического стресса. Кроме того, ИЛ-6 вызывает отрицательный инотропный эффект, а у мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 рецепторов развивается гипертрофия миокарда [7]. Также увеличение концентрации ИЛ-6 являлось маркером неблагоприятного прогноза и коррелировало с функциональным классом ХСН [30].

Лечение ХСН. На сегодняшний день главными средствами лечения ХСН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β -адреноблокаторы (БАБ). Ингибиторы АПФ (в сочетании с диуретиками) способны уменьшать выраженность всех симптомов ХСН, увеличивать толерантность больных к физической нагрузке, уменьшать смертность и потребность в госпитализациях, связанных с декомпенсацией ХСН. Положительное влияние ингибиторов АПФ на течение заболевания было доказано для всех форм ХСН любой степени тяжести. Однако, несмотря на все свои положительные качества, данная группа лекарственных средств не лишена недостатков. Большинство благоприятных эффектов ингибиторов АПФ проявляются при использовании максимальных, так называемых «целевых» доз этих препаратов, однако из-за их гипотензивного действия, достижение «целевых» доз возможно только путем последовательного увеличения дозы препаратов. Наиболее частой нежелательной реакцией при терапии ингибиторами АПФ являются кашель, который отмечается у 5-9% больных. Также более длительные исследования

(CONSENSUS) показали, что влияние ингибиторов АПФ на продолжительность жизни больных со временем ослабевает. В сравнении с ингибиторами АПФ БАБ демонстрируют более значимое снижение риска смерти и риска госпитализаций. Применение БАБ показано при ХСН любой тяжести. Но и эта группа препаратов имеет свои нежелательные эффекты. Так, при назначении БАБ первоначально регистрируется некоторое уменьшение сократительной функции, которая клинически может проявиться в различной степени. Также данные лекарственными средствами обладают некоторыми побочными действиями, из-за которых их можно назначить далеко не всем пациентам [17]. Анализ влияния некоторых БАБ (небиволол, метопролол) на динамику провоспалительных цитокинов выявил не только не снижение их концентрации, а наоборот, их увеличение, пусть и статистически незначимое [5].

Повышение уровня цитокинов при прогрессировании ХСН не исключает вероятность положительного эффекта терапии, направленной на снижение их концентрации. В настоящее время существует много лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать синтез ФНО- α *in vitro* и *in vivo*. Благоприятное действие антицитокиновой терапии при различных воспалительных заболеваниях явилось предпосылкой к проведению подобных исследований при ХСН. В настоящий момент в США лицензированы 2 агента, связывающие и нейтрализующие циркулирующий ФНО- α . Один из них этанерсепт – белок, связывающий ФНО- α и представляющий собой внеклеточный домен человеческого рецептора Р-75 к ФНО- α . Другая стратегия для ингибирования цитокинов включает использование нейтрализующих моноклональных антител. К препаратам данных групп относятся инфликсимаб, связывающийся как с растворимым, так и с трансмембранным ФНО- α с высокой аффинностью и специфичностью. С ростом использования этанерсепта и инфликсимаба стали появляться сообщения о побочных эффектах. Наиболее серьезным, хотя и редким осложнением, является иммуносупрессия, которая может ограничить их широкое применение в популяции больных ХСН. Ранние работы по блокаде ФНО- α у пациентов с ХСН были весьма обнадеживающими. Так, в пилотном двойном слепом рандомизированном исследовании с этанерсептом, который назначался в виде однократной внутривенной инъекции, показано достоверное увеличение ФВ, улучшение результатов 6-минутного теста ходьбы и качества жизни у 18 пациентов с умеренно выраженной ХСН. Однако в 2 более крупных исследованиях с этанерсептом (RECOVER и RENAISSANCE), включавших более 1500 пациентов с ХСН II-IV ФК, положительного результата достигнуто не было. Оба исследования были прекращены досрочно после промежуточного анализа ввиду отсутствия положительного эффекта на клинические симптомы, госпитализацию и смертность больных ХСН. Исследование АТТАСН с инфликсимабом включало 150 больных с ХСН III-IV класса. Исследование было также прекращено досрочно вследствие роста частоты госпитализаций и смертности, особенно у пациентов, получавших высокие дозы инфликсимаба. Имеются данные о том, что применение препаратов, обладающих ингибирующим влиянием на

ФНО- α у больных ХСН, улучшает сократительную функцию ЛЖ и прогноз больных. Одним из них является пентоксифиллин, производное ксантина, который предотвращает транскрипцию ФНО- α , блокируя внутриклеточную аккумуляцию иРНК этого цитокина, увеличивая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата. Этот препарат эффективно снижает продукцию ФНО- α как *in vitro*, так и *in vivo*. Эффективность пентоксифиллина (1200 мг в сутки) была изучена в 6-месячном двойном слепом контролируемом исследовании у 28 больных с ДКМП и ХСН. В группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечено достоверное увеличение ФВ (с 26,8 до 38,7%, $p < 0,04$) и уменьшение клинических симптомов ХСН. Кроме того, в группе пентоксифиллина отмечено достоверное снижение плазменного уровня ФНО- α . Четыре летальных исхода отмечено только в группе пациентов, получавших плацебо. Положительное действие пентоксифиллина прослежено не только у больных с умеренной ХСН, но и у больных с тяжелой декомпенсацией, развившейся на фоне идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Благоприятное влияние иммуномодулятора пентоксифиллина на прогноз и течение ХСН ишемического генеза доказано в исследованиях, проведенных К. Sliwa и соавт. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии привело к улучшению клинического состояния больных и увеличению ФВ ЛЖ, что сопровождалось уменьшением уровня маркеров воспаления (мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок, ФНО- α) и апоптоза. В настоящее время в Европе активно исследуется препарат талидомид, блокирующий транскрипцию ФНО- α сходным с пентоксифиллином образом. Предварительные результаты открытого исследования подтверждают увеличение ФВ и дистанции 6-минутного теста, а также улучшение качества жизни [7, 15].

Таким образом, мы видим, что терапия ХСН далеко не идеальна, и требует серьезных дополнений и уточнений. И даже современные лекарственные средства стандартной терапии, а также антицитокиновые препараты не позволяют снизить прогрессивно увеличивающийся рост больных с ХСН. Поэтому поиск новых путей воздействия на данную патологию высоко оправдан и необходим.

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / Ф.Т. Агеев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т3, №5. – С. 4-7.
2. Агеев, Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15-16. – С. 622-626.
3. Агеев, Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.7, №2. – С. 51-55.
4. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.
5. Беленков, Ю.Н. Влияние терапии β -блокаторами на клинико-гемодинамические показатели, маркеры воспаления и уровень фактора Виллебранда у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – №6. – С. 58-64.

6. 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.
7. Васюк, Ю.А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – №4. – С. 63-70.
8. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 77-80.
9. Калюжин, В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С. 71-79.
10. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затеишиков // Фарматека. – 2007. – №8/9. – С. 30-36.
11. Макаров, А.И. Апоптоз и сердечная недостаточность / А.И. Макаров, Ж.М. Салмаси, Н.П. Санина // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 6. – С. 312-314.
12. Насонов, Е.Л. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Насонов [и др.] // Кардиология. – 1999. – №3. – С. 66-73.
13. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т.8. – №1. – С. 2-36.
14. Ольбинская, Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская, С.Б.Игнатенко // Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С. 82-84.
15. Поскребышева, А.С. Современные возможности и перспективы применения иммуномодулирующей терапии при лечении хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 10-18.
16. Сорока, Н.Ф. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.Ф. Сорока, Т.С. Зыбалова // Медицинские новости. – 2003. – №1. – С. 12-15.
17. Стародубцев, А.К. Терапия хронической сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины / А.К. Стародубцев [и др.] // Качественная Клиническая Практика. – 2004. – №2. – С. 49-66.
18. Anker, S.D. Insight into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia. / S.D. Anker, M. Rauchhaus // Curr. Opin Cardiol. – 1999. – V. 14. – P. 211-216.
19. Bhagat, K. Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? / K. Bhagat, P. Vallance // Lancet. – 1997. – Vol. 349 – P. 1391-1392.
20. Carswell, E.A. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumor / E.A. Carswell [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1975. – Vol.72. – 3666-3670.
21. Doehner, W. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821-828.
22. Fortuno, M.A. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease / M.A. Fortuno [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. 1495-1506.
23. Hasdai, D. Increased serum concentration of interleukin-1 B in patients with coronary heart disease / D. Hasdai, M. Scheinowitz // Heart. – 1996. – Vol. 76. – P. 24-28.
24. Hasper, D. Systemic inflammation in patients with heart failure / D. Hasper [et al.] // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 761-765.
25. Kang, P.M. Apoptosis and heart failure: a critical review of the literature / P.M. Kang, S. Izumo // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 1107-1113.
26. Levine, B. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine [et al.] // New Engl J Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 236-241.
27. Liuzzo, G. The prognostic value of CRP protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / G. Liuzzo [et al.] // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417-424.
28. McEntegart, M.B. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide / M.B. McEntegart [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 829-835.
29. Sica, A. IL-1 transcriptionally activates the neutrophil chemoattractant factor / IL-8 gene in endothelial cells. / A. Sica, K. Matsushima // Immunology. – 1990. – Vol. 69. – P. 548-553.
30. Tsutamoto, T. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure / T. Tsutamoto [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90 (Suppl. I) – P. 381.
31. Zhang, M. Tumor necrosis factor / M. Zhang, K.L. Tracey // The cytokine handbook, 3rd ed. / In: A.W. Tompson. – New York. Academic press, 1998. – P. 515-548.

Поступила 04.11.2010