

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Белякова И.С.¹, Тарасочкина Д.С.¹, Полунина О.С.¹, Воронина Л.П.¹, Полунина Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: inter.sgm@rambler.ru

Воспаление является одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности. Исследование и поиск высокопрогностических маркеров воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью одна из первостепенных задач современной медицины. В статье приведены данные анализа уровня сывороточных маркеров воспаления (неоптерина, фракталкина, С-реактивного белка). Анализ уровня маркеров воспаления проводился у больных хронической сердечной недостаточностью, разделенных на группы в зависимости от фракции выброса в группе контроля (соматически здоровые лица). Сывороточный уровень маркеров воспаления определялся с помощью иммуноферментного анализа. Было выявлено, что значение медианы и интерпроцентильных размахов уровней сывороточных маркеров воспаления статистически значимо выше у всех групп больных хронической сердечной недостаточностью по сравнению с группой контроля. В группе больных с низкой фракцией выброса уровни сывороточных маркеров воспаления были статистически значимо выше, чем у больных с сохранной фракцией выброса. Установлено наличие положительной корреляционной зависимости между уровнем маркеров воспаления и тяжестью клинических проявлений у всех больных хронической сердечной недостаточностью. Полученные результаты свидетельствуют о прогностической роли изученных маркеров воспаления при прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, воспаление, неоптерин, фракталкин, С-реактивный белок.

SERUM MARKERS OF INFLAMMATION IN CHRONIC HEART FAILURE

Belyakova I.S.¹, Tarasochkina D.S.¹, Polunina O.S.¹, Voronina L.P.¹, Polunina E.A.¹

¹Federal state budget educational institution of higher education «Astrakhan state medical university», Astrakhan, e-mail: inter.sgm@rambler.ru

Inflammation is one of the leading mechanisms for the development and progression of cardiovascular disease, including chronic heart failure. Research and search of highly prognostic markers of inflammation in patients with chronic heart failure is one of the primary tasks of modern medicine. The article presents the analysis of the level of serum markers of inflammation (neopterin, fractalkine, C-reactive protein). The analysis of the inflammation markers level was carried out in patients with chronic heart failure divided into groups depending on the ejection fraction and in the control group (somatically healthy persons). Serum levels of inflammation markers were determined by enzyme immunoassay. It was found that the median value and interpretatively scope levels of serum inflammatory markers were statistically significantly higher in all groups of patients with chronic heart failure compared with the control group. In the group of patients with reduced ejection fraction levels of serum inflammatory markers was significantly higher than in patients with preserved ejection fraction. The presence of a positive correlation between the level of inflammatory markers and the severity of clinical manifestations in all patients with chronic heart failure. The obtained results indicate the prognostic role of the studied markers of inflammation in the progression of chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, inflammation, neopterin, fractalkine, C-reactive protein.

В настоящее время по данным ведущих эпидемиологических исследований наблюдается неуклонный, ежегодный рост числа больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на достигнутые результаты совершенствования методов диагностики и лечения ХСН, к сожалению, сохраняется высокий процент инвалидизации и летальности среди больных ХСН. Распространенность ХСН в РФ составляет около 5,6%, что в 7 раз

выше, чем в Европе, а уровень смертности колеблется в пределах от 15 до 50% [1, 2].

В независимости от этиологии ХСН у всех больных увеличивается количество медиаторов воспаления, что способствует прогрессированию заболевания. Установлено, что медиаторы воспаления являются пусковым механизмом для ряда патологических изменений: гипертрофия кардиомиоцитов, нарушение функции сосудистого эндотелия, усиление апоптоза, нарушение процессов коллагенообразования и др. [3-7].

Особое значение в последние десятилетия уделяют изучению цитокинов как высокопрогностических маркеров развития и прогрессирования ХСН, а также изучению белков острой фазы воспаления [8]. Установлено, что увеличение уровня цитокинов имеет корреляционную зависимость с клиническими проявлениями и риском развития летального исхода у больных ХСН. Также, определение их уровня имеет прогностическое значение для выявления ремоделирования миокарда, развития кардиофиброза и других патологических процессов, способствующих прогрессированию ХСН [9-13].

При этом патогенез активации, взаимодействия и влияния на формирование патологических изменений в организме данных медиаторов воспаления до сих пор окончательно не определен. Данный факт свидетельствует об актуальности изучения уровня маркеров воспаления у больных ХСН.

Цель: изучить и проанализировать уровень сывороточных маркеров воспаления – неоптерина, фракталкина, С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью (ишемического генеза) в зависимости от фракции выброса.

Материалы и методы: В данное исследование вошли больные с диагнозом хроническая сердечная недостаточность. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) (табл. 1) [7-10].

Таблица 1

Характеристика больных ХСН

Показатель	Характеристика больных ХСН	
	С сохранной ФВ (50% и более) n=148 человек	С низкой ФВ (менее 40%) n=132 человек
Этиология ХСН	Стабильная стенокардия напряжения 2-3 функционального класса, постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия 2-3 степени	
Возраст, лет	53 (47; 57)	56 (53; 58)
Пол: муж.- жен. -	50 чел. 98 чел.	64 чел. 68 чел.
Тест с 6' ходьбой, м	299 (137;532)	259 (78;527)
Баллы по ШОКС (шкала оценки	7 (2;17)	8 (4;16)

клинического состояния при ХСН)		
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 12)	8 (3; 18)
Курение	26 чел. (17,6%)	34 чел. (25,8%)
Критерии исключения из исследования	Возраст старше 60 лет, индекс массы тела более 30 кг/ м ² , перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, любое острое заболевание	
Критерии включения	ХСН II-IV функциональный класс с декомпенсацией (одышка или положение ортопное, влажные хрипы, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, данные на рентгенограмме органов грудной клетки, демонстрирующая признаки застоя по малому кругу кровообращения, содержание в плазме BNP > 150 пг\мл или NT-proBNP > 450 пг\мл)	

Примечание: различия между показателями в группах больных, как с сохранной, так и с низкой фракцией выброса, для чистоты анализа сывороточных маркеров воспаления были статистически незначимы.

В качестве группы контроля было обследовано 60 соматически здоровых лиц, среди которых было 38 чел. женского пола и 22 чел. мужского пола, медиана возраста обследуемых составила 51 (45;53) года.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE DingedUltrasound AS, Норвегия).

Был проанализирован уровень следующих сывороточных маркеров воспаления у больных ХСН:

- Неоптерин (НП), суперсемействохемокинов, цитокин. Определение уровня НП проводилось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения НП в плазме крови («Innovation Beyond Limits International», Германия).

- Фракталкин / CX3CL1 (ФКН), суперсемействохемокинов, цитокин. Определение уровня ФКН в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения в биологических жидкостях («RayBioHumanFractalkine», фирмы «RayBiotech, Inc.», США).

- С-реактивный белок (С-РБ), белок острой фазы воспаления. Определение уровня С-РБ производили с применением диагностического набора «CRP (HS) WideRange НТИ» («HighTechnologyInc.», США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Результаты обработки

представлены как Me[5%-95%](медиана;5-95перцентили). Отличия были статистически значимы при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования уровней сывороточных маркеров воспаления в зависимости от ФВ, было установлено, что значение Me и [5%;95%] уровня НП в группе больных с сохранной ФВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p=0,002$) (рис. 1).

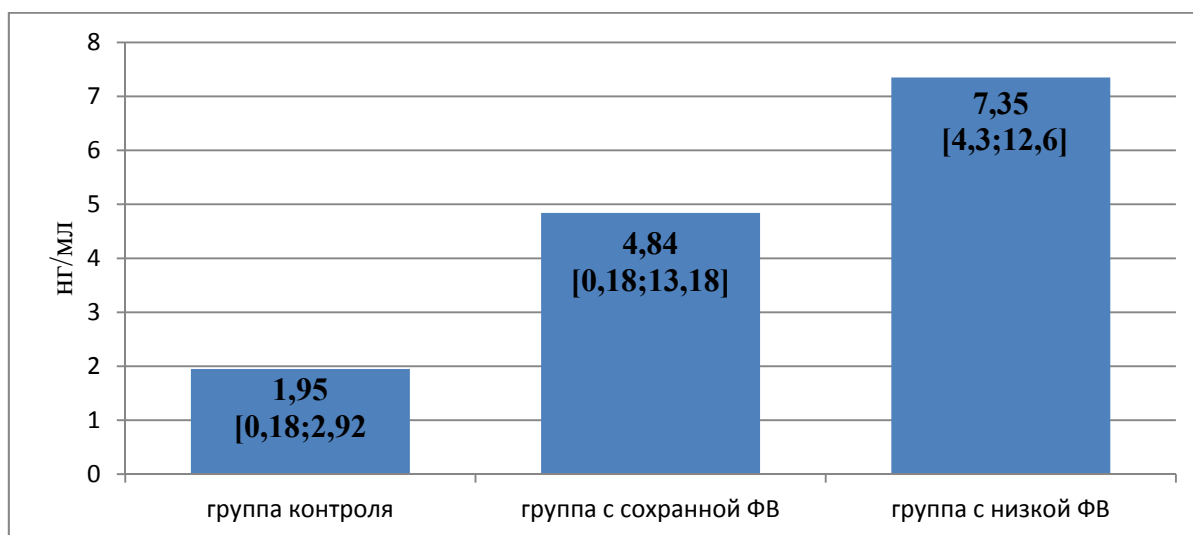


Рис. 1. Уровень неоптерина у больных ХСН в зависимости от фракции выброса

В группе больных с низкой ФВ значение Me и [5%;95%] уровня НП, было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой больных с сохранной ФВ ($p < 0,001$). При статистической обработке данных обнаружено, что значение 95% в группе больных с низкой ФВ было статистически незначимо ниже ($p=0,072$), чем у группы больных с сохранной ФВ.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом ($p < 0,001$) увеличении уровня НП у больных с сохранной ФВ по сравнению с группой больных ХСН с низкой ФВ. Это указывает на ассоциацию активации клеточного иммунитета с развитием ХСН, а также отражают роль иммунного воспаления в процессах ремоделирования и снижения сократительной функции миокарда.

Значение Me и [5%;95%] уровня ФКН в группе больных с сохранной ФВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В группе больных с низкой ФВ значение Me и [5%;95%] уровня ФКН были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и группой больных с сохранной ФВ ($p=0,038$) (рис.2).

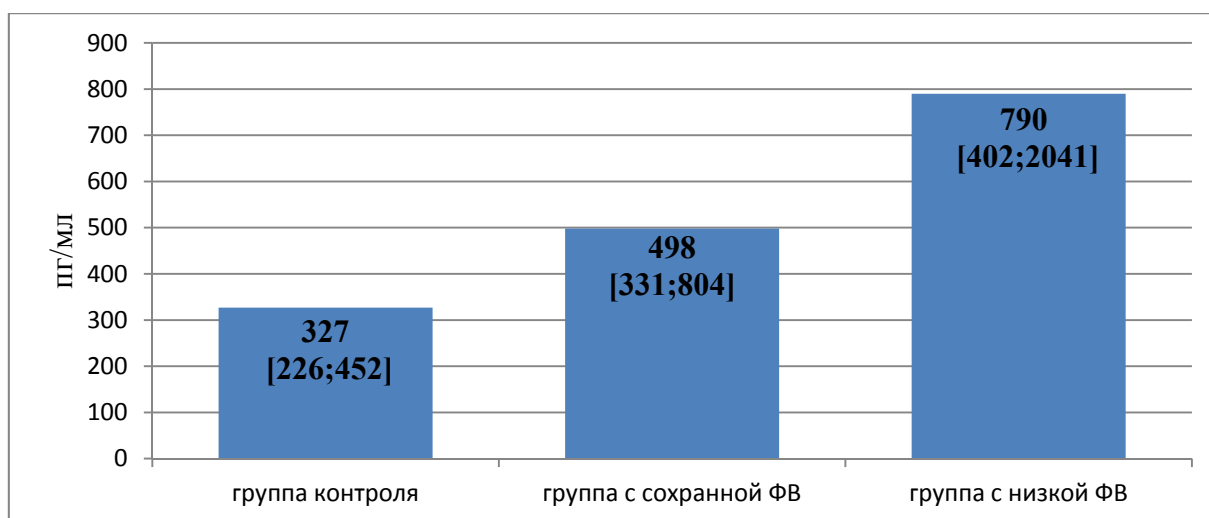


Рис. 2. Уровень фракталкина у больных ХСН в зависимости от фракции выброса

При этом, значение 95% в группе больных с низкой ФВ в 2,5 раза превышало аналогичный показатель в группе больных с сохранной ФВ, что, возможно, и послужило одним из ведущих факторов прогрессирования ХСН. Таким образом, у больных ХСН наблюдалось статистически значимое увеличение уровня ФКН относительно группы соматически здоровых лиц. Данная тенденция носила более выраженный характер в группе больных с низкой ФВ. Поскольку ФКН является не только провоспалительным, но и хемотаксическим цитокином, увеличение его уровня при ХСН может запускать повреждение миокарда привлеченными лейкоцитами. Этот факт отражает возможность определения уровня ФКН не только в качестве высоко прогностического маркера воспалительной активации, но и в качестве терапевтической мишени при разработке лекарственных схем.

Значение Me и [5%;95%] уровня С-РБ в группе с сохранной ФВ были статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В группе с низкой ФВ значение Me и [5%;95%] уровня С-РБ были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и группой с сохранной ФВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (рис.3).

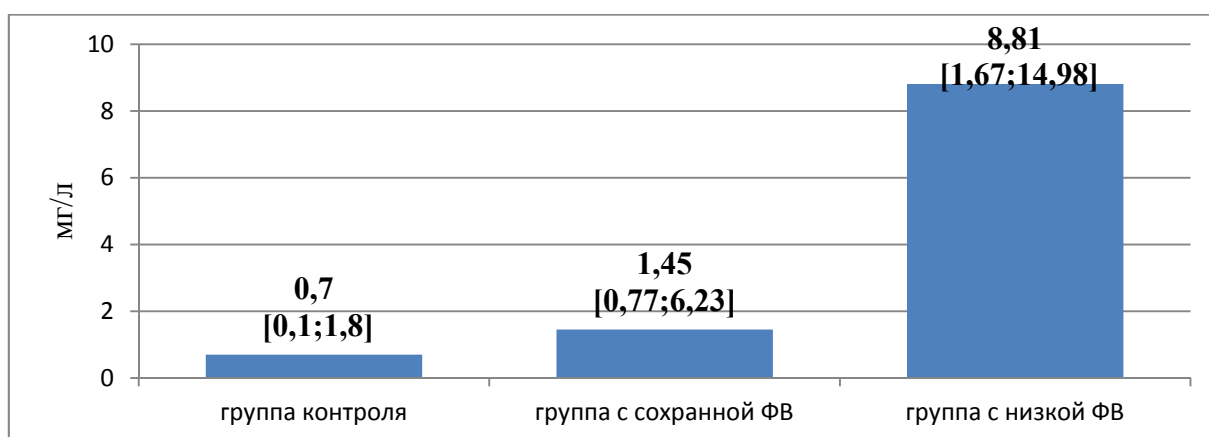


Рис. 3. Уровень С-реактивного белка у больных ХСН в зависимости от фракции выброса

Увеличение уровня классического воспалительного маркера – СРБ – у больных ХСН указывает на роль системной воспалительной активации в развитии ХСН, и позволяет выделить пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, более выраженным в группе больных ХСН с низкой ФВ.

На завершающем этапе исследования мы провели корреляционный анализ между уровнем сывороточных маркеров воспаления и значением ШОКСв исследуемых группах больных ХСН. Было выявлено наличие положительной корреляционной зависимости между уровнем НП, ФКН и С-РБ и тяжестью клинических проявлений у всех групп больных ХСН, с тенденцией увеличения силы данных связей у больных с низкой ФВ (табл.2).

Таблица 2

Коэффициент корреляции между сывороточными маркерами воспаления и значением ШОКС

Маркер воспаления	Группа с сохранной ФВ	Группа с низкой ФВ
Неоптерин	$r=0,50^*$	$r=0,62^*$
Фракталкин	$r=0,46^*$	$r=0,60^*$
С-РБ	$r=0,47^*$	$r=0,56^*$

Примечание: * $p < 0,001$

Вывод

По результатам анализа уровня неоптерина, фракталкина и С-реактивного белка у больных ХСН было выявлено:

- увеличение значения медианы и интерпроцентильных размахов уровня сывороточных маркеров воспаления (неоптерина, фракталкина и С-реактивного белка) у всех больных ХСН относительно группы контроля;
- увеличение значения медианы и интерпроцентильных размахов уровня сывороточных маркеров воспаления (неоптерина, фракталкина и С-реактивного белка) носило более выраженный характер у больных ХСН с низкой фракцией выброса;
- наличие положительной корреляционной зависимости между уровнем маркеров воспаления и тяжестью клинических проявлений у всех больных ХСН. Сила корреляционной зависимости была более выражена в группе больных ХСН с низкой фракцией выброса

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования определения уровня неоптерина, фракталкина и С-реактивного белка в качестве прогностических маркеров развития и прогресса при хронической сердечной недостаточности и возможности использования их в качестве терапевтической мишени с учетом фенотипических

особенностей больных ХСН.

Исследование выполнено в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно – сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность / В.Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Шварц Ю.Г. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Ю.Г. Шварц, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 1. - С. 78-82.
3. Михайловская Н.С. Клинико-патогенетическая роль иммуновоспалительной активации и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с гипотиреозом, по результатам когнитивного моделирования / Н.С. Михайловская, Т.В. Олейник // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 4-8.
4. Kalogeropoulos A. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. -Vol. 55 (19). - P. 2129-2137.
5. Lecour S. When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? / S. Lecour, R.W. James // Eur. Heart J. - 2011. - № 32 (6). - P. 680–685.
6. Алиева М.Г. Иммуномаркеры при остром коронарном синдроме при поступлении и при исходе в инфаркт миокарда / М.Г. Алиева // Юг России: экология, развитие. - 2017. - № 4. - С.211-218.
7. Дегтярев О.В. Динамика концентрации сывороточного неоптерина и СРБ, в зависимости от степени развития осложнений у больных острым коронарным синдромом/ О.В. Дегтярев // Young Scientist. – 2016. - № 11 (38). – С. 74-77.
8. Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность/ Л.Г. Цой // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. –Т. 17, № 7. – С. 72-75.
9. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. - 2014. - Т. 9, № 2. - С. 69-74.

10. Кручинкина Е.В. Иммуный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности / Е.В. Кручинкина, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 1. – С. 72-77. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-72-77.
11. Фактор некроза опухоли а - маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью / Е.В. Хазова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. - № 2 (103). – С. 24-27.
12. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса / А.В. Барсуков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. - № 23 (5). – С. 457-467. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467.
13. Драпкина О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - № 3, Т. 10. – С. 317-321.