© Юзич І. А., Кияк Ю. Г., Лаповець Л. Є.

УДК 616.127-007.63-021.5-079

Юзич І. А., Кияк Ю. Г., Лаповець Л. Є.

СИСТЕМНА ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ВТОРИННИХ ДИЛАТАЦІЙНИХ КАРДІОМІОПАТІЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

yanusyk@gmail.com

Дана робота виконана в межах НДР «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику», № державної реєстрації 0110U000124.

Вступ. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – синдром, що характеризується розширенням камер серця і систолічною дисфункцією лівого чи обох шлуночків (ВООЗ, 1995) [8]. На ранніх етапах цього захворювання клінічна симптоматика є доволі незначна. Хворі можуть відмічати лише слабкість і помірну задишку, але не надають цьому великого значення [3,4,8]. Враховуючи те, що часто розвиток ДКМП пов'язаний з професійними шкідливостями та/або шкідливими звичками, хворі можуть розцінювати дані симптоми як тимчасове явище. З часом, через декілька місяців чи навіть років, розвивається симптоматика прогресуючої СН і напади ядухи [3].

До факторів, що відіграють важливу роль у формуванні та розвитку СН є імунозапальна активація [5]. В останні роки з'явилися нові наукові відомості, що свідчать про роль імунних порушень, зокрема цитокінової регуляції медіаторних імунних механізмів у патогенезі запалення при серцево-судинних захворюваннях [4,6]. Цитокіни регулюють функції серця за допомогою різноманітних механізмів, тому відіграють важливу роль у розвитку СН. У механізмі цієї регуляції розрізняють такі 4 складові: ремоделювання міокарда з наступною дилатацією камер серця, негативна інотропна дія, порушення ендотелій залежної дилатації артеріол і наростання явищ апоптозу [4,5,7]. Підвищення в крові хворих СН вмісту прозапальних цитокінів підтверджує теорію існування системної запальної відповіді у цієї категорії хворих. Короткочасна гіперпродукція прозапальних цитокінів, будучи за своєю суттю адаптивною реакцією, має позитивний ефект за рахунок збільшення експресії білків теплового шоку, підвищення регіонарного міокардіального кровотоку, підвищення стійкості до ішемічних аритмій. Але в подальшому їх біологічний ефект негативний: стимулюється розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів і ураження їх мембран, порушується ендотелій залежна дилатація артеріол, посилюється процес апоптозу кардіоміоцитів, надлишкового розвитку позаклітинного колагенового матриксу міокарда, що призводить до ремоделювання шлуночків, їх дилатації і формуванню СН [1,4,5].

Причини підвищення рівня прозапальних цитокінів залишаються остаточно не вивченими. Серед них виділяють наявність механічного навантаження на ендотеліоцити, характерної для артеріальної гіпертензії, гіпоксію і ішемію міокарда, збільшення концентрації в крові окисненого холестерину ліпопротеїдів низької щільності [1,5]. Крім того, активація цитокінів при СН тісно пов'язана з аутоімунними механізмами, оксидативним стресом, інфекційним процесом і накопиченням внаслідок цього ендотоксинів [1,5-7]. Молекулярно-клітинні механізми ремоделювання міокарда під впливом цитокінів залишаються також не вивченими. Пусковим механізмом для цих процесів є активація ІЛ-6 і ФНП-α [6,7].

Мета дослідження: з'ясувати наявність системної запальної відповіді на основі дослідження рівнів прозапальних цитокінів при професійно-зумовлених, алкогольних, ішемічних та змішаних ДКМП.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 103 пацієнтів з вторинними ДКМП, що були госпіталізовані у кардіологічне відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМК ЛШМД) м. Львова у 2012-2015 рр. Серед них було 84 чоловіків і 19 жінок, віком 61,8±1,2 років. Пацієнтів було розподілено на 4 групи в залежності від форми вторинної ДКМП: до І групи увійшли 24 пацієнтів з професійно-зумовленими ДКМП, до ІІ групи – 28 пацієнтів з алкогольними ДКМП, до ІІІ групи – 21 пацієнт з ішемічними ДКМП і до IV групи – 30 пацієнтів зі змішаними ДКМП. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. У всіх пацієнтів аналізували скарги, анамнез захворювання і життя. Особливу увагу приділяли з'ясуванню наявності професійних шкідливостей та шкідливих звичок – зловживання алкоголем та тютюнопаління. В усіх пацієнтів було проведено електрокардіографію (ЕКГ) та ехокардіографію (Ехо-КГ). Пацієнтами проводили визначення прозапальних цитокінів у сироватці крові, а саме фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інтерлейкін (ІЛ-8). Визначення здійснювали імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест» (Росія). Статистичний аналіз кореляційних зв'язків проведено за допомогою прикладної статистичної програми Statistica 6.0. Достовірними вважались результати при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні рівнів прозапальних цитокінів у си-

роватці крові було виявлене їх суттєве підвищення у порівнянні із контрольною групою, а саме: рівень ФНП-α становив 2,36±0,44 пг/мл, рівень ІЛ-6 – 11,65±1,49 пг/мл і рівень ІЛ-8 – 8,01±0,67 пг/мл, в той же час в контрольній групі рівень ФНП-α становив 0,05±0,01 пг/мл ($p<0,05$), ІЛ-6 – 2,05±0,37 пг/мл ($p<0,05$) та ІЛ-8 – 0,18±0,05 пг/мл ($p<0,05$). При аналізі результатів по групах **(табл.)** було виявлено наступне.

Таблиця.

Рівні прозапальних цитокінів у пацієнтів із досліджуваних груп

Показник, пг/мл / Ґенез ДКМП	ФНП-α	ІЛ-6	ІЛ-8
Професійно-зумовлені (група I)	2,34±0,30 $p_0<0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,01$	9,10±1,12 $p_0<0,01$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$ $p_4<0,05$	7,76±0,91 $p_0<0,01$ $p_2<0,05$ $p_3<0,01$
Алкогольні (група II)	3,55±0,46 $p_0<0,01$ $p_1<0,05$ $p_3<0,01$ $p_4<0,05$	23,32±2,18 $p_0<0,01$ $p_1<0,01$ $p_3<0,01$ $p_4<0,01$	11,43±1,49 $p_0<0,01$ $p_1<0,05$ $p_3<0,01$
Ішемічні (група III)	1,26±0,19 $p_0<0,01$ $p_1<0,01$ $p_2<0,01$	5,59±0,74 $p_0<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	2,74±0,46 $p_0<0,01$ $p_1<0,01$ $p_2<0,01$ $p_4<0,01$
Змішані (група IV)	1,84±0,56 $p_0<0,01$ $p_2<0,05$	5,75±0,99 $p_0<0,05$ $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	9,24±0,45 $p_0<0,01$ $p_3<0,01$
Контроль	0,05±0,01	2,05±0,37	0,18±0,05

Примітка: p_0 – у порівнянні з контролем, p_1 – у порівнянні з групою I, p_2 – у порівнянні з групою II, p_3 – у порівнянні з групою III, p_4 – у порівнянні з групою IV.

У I групі (професійно-зумовлені ДКМП) рівень ФНП-α був у 46,8 разів вищим у порівняні з контрольною групою ($p<0,01$), в 1,85 разів вищим у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$), але в 1,51 разів нижчим у порівнянні з АКМП ($p<0,05$). Достовірної різниці рівня ФНП-α між професійними і змішаними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$). Рівень ІЛ-6 був у 4,44 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p<0,01$), в 1,63 рази вищим, ніж у групі ішемічних ДКМП ($p<0,05$), в 1,58 разів вищим, ніж у групі змішаних ДКМП ($p<0,05$), проте у 2,56 раз нижчим, ніж у групі алкогольних ДКМП ($p<0,01$). Рівень ІЛ-8 був у 43,11 рази вищим у порівнянні з контролем ($p<0,01$), у 2,83 рази вищим у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$), але в той же час в 1,47 разів нижчим, ніж при АКМП ($p<0,05$). Достовірної різниці рівня ІЛ-8 між професійними і змішаними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$).

У II групі (алкогольні ДКМП) рівні усіх прозапальних цитокінів були найвищими, а саме рівень ФНП-α був вищим у 71,00 разів у порівняні з контролем ($p<0,01$), у 1,51 разів у порівняні з професійно-зумовленими ДКМП ($p<0,05$), у 2,81 разів у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$) і в 1,82 рази у порівняні зі змішаними ДКМП ($p<0,05$); рівень ІЛ-6 був вищим у 11,38 разів у порівнянні з контрольною групою ($p<0,01$), у 2,56 разів у порівняні з професійно-зумовленими ДКМП ($p<0,01$), у 4,17 разів у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$) і в 4,06 рази у порівняні зі змішаними ДКМП ($p<0,01$); рівень ІЛ-8 був вищим у 63,50 разів у порівнянні з контрольною групою ($p<0,01$), у 1,47 разів у порівняні з професійно-зумовленими ДКМП ($p<0,05$), у 4,17 разів у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$). Достовірної різниці рівня ІЛ-8 між алкогольними і змішаними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$).

У III групі (ішемічні ДКМП) рівень ФНП-α був у 25,20 разів вищим у порівняні з контрольною групою ($p<0,01$), проте нижчим у 1,85 разів у порівнянні з професійно-зумовленими ДКМП ($p<0,01$) і в 2,81 разів у порівнянні з АКМП ($p<0,01$). Достовірної різниці рівня ФНП-α між ішемічними і змішаними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$). Рівень ІЛ-6 був у 2,73 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p<0,05$), але нижчим у 1,63 рази, ніж у групі професійно-зумовлених ДКМП ($p<0,05$) та в 4,17 разів, ніж у групі АКМП ($p<0,01$). Достовірної різниці рівня ІЛ-6 між ішемічними і змішаними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$). Рівень ІЛ-8 був вищим у 15,22 разів у порівнянні з контрольною групою ($p<0,01$), але в той же час нижчим ніж у всіх інших групах: в 2,83 рази у порівнянні з професійно-зумовленими ДКМП ($p<0,01$), в 4,17 разів у порівнянні з АКМП ($p<0,01$) і в 3,37 рази у порівнянні зі змішаними ДКМП ($p>0,01$).

У IV групі (змішані ДКМП) рівень ФНП-α був вищим у 36,8 разів у порівняні з контролем ($p<0,01$), але у 1,82 рази нижчим, ніж при АКМП ($p<0,05$). Достовірної різниці рівня ФНП-α з професійно-зумовленими ДКМП і з ішемічними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$); рівень ІЛ-6 був у 2,80 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p<0,05$), проте в 1,58 разів нижчим, ніж при професійно-зумовлених ДКМП ($p<0,05$) і у 4,06 рази нижчим, ніж при АКМП ($p<0,01$). Достовірної різниці рівня ІЛ-6 між змішаними й ішемічними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$); рівень ІЛ-8 був вищим у 51,3 разів у порівнянні з контрольною групою ($p<0,01$), а також у 3,37 разів у порівнянні з ішемічними ДКМП ($p<0,01$), проте достовірної різниці з професійно-зумовленими і алкогольними ДКМП виявлено не було ($p>0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків було встановлено прямі зв'язки прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-8, ІЛ-6) між собою ($p<0,01$); зворотній зв'язок всіх цитокінів з віком пацієнтів ($p<0,05$); зворотній кореляційний зв'язок між рівнем цитокінів і рівнем АТ ($p<0,05$); зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між ФНП-α і вольтажем ЕКГ у стандартних відведеннях ($p<0,05$); прямий кореляційний зв'язок між рівнем цитокінів і ЧСС ($p<0,05$); зворотній коре-

ляційний зв'язок середньої сили між ІЛ-8 і ФВ ЛШ ($p<0,05$).

Висновки

Вторинні ДКМП супроводжуються ознаками системної запальної відповіді, що підтверджується підвищенням показників всіх прозапальних цитокінів. Зокрема, рівні ФНП-α, ІЛ-6 і ІЛ-8 максимально збільшуються при ДКМП алкогольного ґенезу.

Перспективи подальших досліджень

Визначення рівнів прозапальних цитокінів при інших формах вторинних ДКМП дозволить оцінити наявність процесів системної запальної відповіді у цих пацієнтів. Також заслуговує уваги порівняння активності імунозапальної активації з характером та тривалістю токсичного впливу на міокард.

Література

1. Амбросова Т. Н. Роль цитокиновой системы в формировании хронической сердечной недостаточности / Т. Н. Амбросова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 4. – С. 61-67.
2. 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.
3. Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів. Навчальний посібник / Є. Х. Заремба, Ю. Г. Кияк, Л. Я. Бабиніна [та ін.]. – Київ, 2011. – 531 с.
4. Рябенко Д. В. Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты имунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению / Д. В. Рябенко // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 12-43.
5. Abbate A. The heart on fire: inflammasome and cardiomyopathy / A. Abbate // Experimental physiology. – 2013. – Vol. 98. – P. 385-385.
6. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure / T. Kubota, M. Miyagishima, R. J. Alvarez [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2000. – Vol. 19 (9). – P. 819-824.
7. Glezeva N. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target / N. Glezeva, J. A. Baugh // Heart failure reviews. – 2014. – Vol. 19. – P. 681-694.
8. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow [et al.] // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 841-842.

УДК 616.127-007.63-021.5-079

СИСТЕМНА ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ВТОРИННИХ ДИЛАТАЦІЙНИХ КАРДІОМІОПАТІЙ

Кияк Ю. Г., Лаповець Л. Є., Юзич І. А.

Резюме. Обстежено 103 пацієнтів з вторинними дилатаційними кардіоміопатіями, яких розділено на 4 групи в залежності від форми, а саме: професійно-зумовлені ДКМП, алкогольні ДКМП, ішемічні ДКМП і змішані ДКМП. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб. У всіх пацієнтів здійснений детальний аналіз анамнестичних даних, проведено електрокардіографічне та ехокардіографічне обстеження, а також визначення рівнів прозапальних цитокінів сироватці крові, а саме ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8 імуноферментним методом. Статистичний аналіз кореляційних зв'язків проведено за допомогою програми Statistica 6.0. Встановлено, що рівні всіх прозапальних цитокінів зростають при вторинних ДКМП, при чому найбільшими ці показник є у пацієнтів з ДКМП алкогольного ґенезу.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, системна запальна відповідь, прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8.

УДК 616.127-007.63-021.5-079

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ВТОРИЧНЫХ ДИЛАТАЦИОННЫХ КАРДИОМИОПАТИИ

Юзыч И. А., Кыяк Ю. Г., Лаповець Л. Е.

Резюме. Обследовано 103 пациентов с вторичными дилатационными кардиомиопатиями. Они были распределены на 4 группы в зависимости от формы, а именно: профессионально-обусловленные ДКМП, алкогольные ДКМП, ишемические ДКМП и смешанные ДКМП. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. У всех пациентов проведены детальный анализ анамнестических данных, электрокардиографическое и эхокардиографическое обследование, а также определение уровней провоспалительных цитокинов сыворотке крови, а именно ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 иммуноферментным методом. Статистический анализ корреляционных связей осуществлен с помощью программы Statistica 6.0. Установлено, что уровни всех провоспалительных цитокинов растут при вторичных ДКМП, причем в большей мере у пациентов с ДКМП алкогольного генеза.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, системный воспалительный ответ, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

UDC 616.127-007.63-021.5-079

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH SECONDARY DILATED CARDIOMYOPATHY

Yuzych I., Kyyak Y., Lapovets L.

Abstract. Dilated cardiomyopathy is a condition in which the heart becomes weakened and enlarged. About one in three cases of heart failure is due to dilated cardiomyopathy. The progression of heart failure is associated

with left ventricular remodeling. The activation of the aforementioned systems maintains and worsens heart failure. The activation of the immune system has received considerable interest in the last decade. According to the cytokine hypothesis, heart failure progresses because cytokine cascades that are activated following myocardial injury exert deleterious effects on the circulation. Factors that play an important role in the formation and development of heart failure is inflamatory activation. In recent years, new scientific evidence is showing the role of immune disorders, including regulation of cytokine mediator of immune mechanisms in the pathogenesis of inflammation in cardiovascular disease. Cytokines regulate heart function using various mechanisms, so it is important in the development of heart failure. In the mechanism of this regulation distinguish the following four components: the remodeling of the myocardium with subsequent dilatation of the heart chambers, negative inotropic effect, impaired endothelium-dependent dilation of the arterioles and increase apoptosis phenomena. Increase in blood of patients with HF content of proinflammatory cytokines confirms the theory of the existence of systemic inflammatory response in these patients. Short hyperproduction of proinflammatory cytokines, being inherently adaptive reaction has a positive effect by increasing the expression of heat shock proteins, improving regional myocardial blood flow, increased resistance to ischemic arrhythmias. But later their biological effect is negative, stimulated the development of hypertrophy of cardiomyocytes and defeat their membranes disrupted endothelium-dependent dilatation of arterioles, increased apoptosis of cardiomyocytes excess of extracellular collagen matrix of the myocardium that leads to remodeling ventricular their dilatation and formation of heart failure. The reasons for raising pro-inflammatory cytokines are not fully understood. Among them are the presences of mechanical stress on endothelial cells, characteristic of hypertension, myocardial ischemia and hypoxia, increased blood concentrations of cholesterol oxidized low-density lipoprotein. In addition, activation of cytokines in heart failure is closely related to autoimmune mechanisms, oxidative stress, accumulation of infectious process and therefore endotoxins. Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling under the influence of cytokines also remain unexplored. The trigger for this process is the activation of IL-6 and TNF-α.

The study involved 103 patients with secondary dilated cardiomyopathy, which is divided into 4 groups depending on the form. Among them were 84 men and 19 women, mean age 61.8±1.2 years. The control group included 20 healthy individuals. We have analyzed anamnesis, electrocardiographic and echocardiographic examination. Determination of the levels of serum inflammatory cytokines such as TNF-α, IL-6 and IL-8 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis of correlations performed using Statistica 6.0. We found that all levels of proinflammatory cytokines increase in patients with secondary dilated cardiomyopathy, and the levels was the highest in patients with dilated cardiomyopathy with alcoholic abuse. It was found direct correlations between TNF-α, IL-8 and IL-6 ($p<0,01$); inverse correlation between TNF-α, IL-8, IL-6 and the age of patients ($p<0,05$); inverse correlation between TNF-α, IL-8, IL-6 levels and blood pressure ($p<0,05$); inverse correlation between TNF-α and voltage standard ECG leads ($p<0,05$); direct correlation between TNF-α, IL-8, IL-6 and heart rate ($p<0,05$); inverse correlation between IL-8 and left ventricular ejection fraction ($p<0,05$).

Keywords: dilated cardiomyopathy, a systemic inflammatory response, proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, interleukin-8.

***Рецензент – проф. Катеренчук** І. П.*

Стаття надійшла 25.10.2015 року