

УДК 616.12-008.313.2

М.С. БЕКБОСЫНОВА¹, Е.Ф. КОВЗЕЛЬ², А.С. АБДРАХМАНОВ¹, Г.С. РАШБАЕВА¹,
О.М. НУРАЛИНОВ¹, А.Б. АЛЪЖАНОВА¹, Ш.Ж. СМАГУЛОВ¹, А.Б. ТУРСУНБЕКОВ¹¹Национальный научный кардиохирургический центр Национального медицинского холдинга, г. Астана, Казахстан,²Республиканский диагностический центр Национального медицинского холдинга, г. Астана, Казахстан

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА И КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ИДИОПАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА



Бекбосынова М.С.

Проведена сравнительная оценка уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и идиопатическими нарушениями ритма с фибрилляцией предсердий и желудочковой аритмией для установления наиболее значимых маркеров, необходимых для контроля возможных фатальных нарушений ритма сердца.

Ключевые слова: цитокиновый статус, дилатационная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, идиопатические нарушения ритма.

Проблема диагностики и лечения сердечных аритмий является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Нарушения ритма сердца осложняют течение различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), миокардит и др. В то же время у 10-30% больных сердечными аритмиями признаки какой-либо органической патологии сердечно-сосудистой системы отсутствуют и их принято называть «идиопатическими» [1].

В последние годы в прогрессировании заболеваний сердца отводится важная роль цитокинам [2]. Они вызывают нарушения тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. Как результат, активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов. Цитокины усугубляют повреждение сердца, возникает эндотелиальная сосудистая дисфункция, что способствует усилению тканевой гипоксии, нарушению окислительных процессов и гибели кардиомиоцитов. Гибель клеток миокарда является основой ремоделирования миокарда, снижения насосной функции и возникновения аритмий [3, 4].

Провоспалительные цитокины через активацию металлопротеиназ при сердечной недостаточности вызывают разнообразные эффекты: ремоделирование миокарда, отрицательное инотропное действие и сосудистую дисфункцию, что ведет к поражению миокарда и проводящей системы сердца с развитием аритмий [4].

В связи с этим изучение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с кардиомиопатией и идиопатическими нарушениями ритма (ИНР) с фибрилляцией предсердий и желудочковой аритмией представляет интерес для установления наиболее значимых маркеров, необходимых для контроля возможных фатальных нарушений ритма сердца.

Цель – сравнение цитокинового статуса при нарушениях ритма сердца у пациентов с дилатационной кардиомиопати-

ей и идиопатическими нарушениями ритма для выявления предикторов течения нарушений ритма сердца.

Материал и методы

В исследование включены 110 пациентов, поступивших в клинику АО «Национальный научный кардиохирургический центр» (Астана, Казахстан) в период с апреля 2012 г. по октябрь 2013 г. с желудочковыми нарушениями ритма сердца и фибрилляцией предсердий, средний возраст $48,09 \pm 13,1$ (м/ж – 73/37) года. Пациенты были разделены на две группы. Первую опытную группу составили 45 пациентов с ДКМП с нарушениями ритма. Из них две подгруппы: 29 пациентов с желудочковой тахикардией (ЖТ) и 16 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Пациенты с ИНР составили вторую опытную группу в количестве 65 человек. Из данной группы выделены две подгруппы: 34 пациента с ЖТ и 31 пациент с ФП. Контрольную группу составили 27 здоровых людей, средний возраст $40,4 \pm 9,3$ года (м/ж 15/12).

Критериями включения в исследование являлись: наличие документированных на ЭКГ нарушений ритма сердца, наличие документированного информированного согласия пациента.

Пациенты с ДКМП получали мочегонные (фуросемид, верошпирон), антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), ИАПФ (периндоприл), β -блокаторы (бисопролол) в течение не менее 45 дней. Пациенты 2 группы с ИНР находились на антиаритмической терапии антиаритмическими препаратами I, II класса по классификации Vaughan-Williams (пропафенон, бисопролол).

Образцы цельной крови собирали у пациентов при поступлении в стационар в предварительно охлажденные пробирки с ЭДТА, центрифугировали немедленно при 4°C , 1000g в течение 10 минут, отделяли сыворотку и хранили сразу при -80°C для анализа партии цитокинов.

Совместно с лабораторией Медицинского университета Грац (Грац, Австрия) проведено сравнительное изучение

уровней цитокиновой панели и маркера фиброза – тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1).

Цитокиновая панель: The Multiplex Suspension Bead-Array Immunoassay Human Luminex метод скрининг-анализа 8-plex (R&D) был использован для одновременного измерения фактора некроза опухоли- α (TNF- α), моноцитарного хемоаттракционного белка-1 (MCP-1), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и интерферона- γ (IFN- γ) в соответствии с протоколом. Диапазоны обнаружения стандартных кривых для каждого анализируемого вещества были получены с помощью ссылки на аналитическую концентрацию, поставляемую производителями. Стандартные диапазоны: TNF- α 6,020–8.26 pg/ml; MCP-1 2,914–4.00 pg/ml; IL-1 β 2,734–3.75 pg/ml; IL-6 5,094–6.99 pg/ml; IL-8 3,863–5.30 pg/ml; IL-10 2,290–3.14 pg/ml; VEGF 3,853–5.29 pg/ml; IFN- γ 2,739–3.76 pg/ml. Каждый образец был выполнен в двух повторях.

Статистический анализ

Были рассчитаны концентрации цитокинов сердечной панели и TIMP-1 LUMINEX скринингом анализе с использованием стандартной кривой пяти параметров, полученных из двух измерений концентраций цитокинов, поставляемых изготовителем. Измерение проводили с использованием системы Bio-Plex в сочетании с программным обеспечением Менеджер Bio-Plex, версии 4.1, с использованием 5-параметрической кривой (Bio-Rad, Hercules, CA).

Результаты исследования

Проведено сравнительное изучение уровней цитокинов и TIMP-1 у пациентов с ДКМП и ИНР с желудочковой тахикардией и фибрилляцией предсердий (табл. 1, 2). Наиболее значимое достоверное превышение показателей выявлено в сыворотке пациентов с ДКМП в содержании IL-6 и IL-8 особенно при ЖТ (табл. 1).

Сравнительный анализ содержания IL-10 не показал значительных различий в показателях. Слабое достоверное различие в превышении данного интерлейкина было выявлено только у пациентов ДКМП с ФП (табл. 2).

Уровень матриксных металлопротеиназ в исследуемых группах пациентов также был достоверно повышен у пациентов с ФП, при отсутствии достоверных различий между нозологиями. При сравнении уровня MCP-1 при желудочковых нарушениях ритма выявлено преобладание данного показателя у пациентов с ИНР.

VEGF, маркер упругоэластических свойств сосудистого русла, у пациентов ДКМП и ИНР достоверных различий не имел. Аналогичные данные выявлены при сравнении IL-1 β и маркера фиброза TIMP-1.

Обсуждение

Возможность развития аритмии под действием воспалительных маркеров послужила толчком к целому ряду исследований, посвященных воспалительной теории аритмогенеза. Результаты, полученные морфологами, продемонстрировали серьезный аргумент в пользу данной версии. У лиц, страдающих «идиопатическими» желудочковыми нарушениями ритма, были выявлены патологические изменения миокарда в виде интерстициального и периваскулярного фиброза, фиброзированного изменения, васкулярного склероза [5].

Существуют данные, что желудочковые аритмии могут быть единственным проявлением воспалительного и/или аутоиммунного процесса в сердце [6].

Поиск лабораторного параметра (или параметров), способных указывать на предрасположенность больного к злокачественной аритмии, и особенности при аритмиях различного генеза и характера, вызывает немалый интерес в науке последние десятилетия. Вместе с тем исследования по изучению роли воспаления в генезе наджелудочковых и желудочковых аритмий крайне немногочисленны, а результаты разноречивы.

Особое внимание в последние годы уделяется воспалительной теории поражения сердца, наиболее важна роль в которой принадлежит цитокинам [7].

Наиболее изученным является цитокин IL-6, который представляет собой плейотропный цитокин с широким спектром гуморальных и клеточных иммунных эффектов, связанных с воспалением, иммунной защитой и повреждением ткани. Он является центральным медиатором ответа острой фазы и основным фактором, определяющим печеночное производство С-реактивного белка (СРБ). Повышенный уровень IL-6 является свидетельством сердечной недостаточности [8, 9].

Повышения плазменного уровня IL-6 и TNF- α были обнаружены у пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда [10, 11, 12].

Полученные нами показатели также выявили высокодостоверное повышение IL-6 у пациентов с ДКМП с более значительным преобладанием при ФП.

Другой, также наиболее важный и изученный цитокин IL-8, производимый нейтрофилами, гладкомышечными клетками, индуцирующий миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры, был изучен при фатальных нарушениях ритма. Повышение его уровня обнаруживают в атеросклеротических бляшках, предполагая, что это может быть важным медиатором ангиогенеза в этой ткани.

Сравнительный анализ содержания данного цитокина у пациентов показал также достоверное его превышение у пациентов с ДКМП, но с преобладанием при желудочковых нарушениях ритма.

Хемокин MCP-1 экспрессируется макрофагами в ответ на действие широкого спектра цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β , но может, при стимуляции, также продуцироваться и другими различными клетками и тканями, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки. Из-за его направленной клеточной специфичности MCP-1 играет патогенную роль при различных заболеваниях, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарными клетками, включая атеросклероз [13]. Несмотря на свое значимое участие в патогенезе атеросклероза, этот маркер в исследованиях не показывал риск утяжеления атеросклероза, но устойчивое повышение плазменных уровней MCP-1 может быть самостоятельным предиктором смертности от острого коронарного синдрома [14, 15]. Сравнительное изучение данного маркера в нашем исследовании показало значимое достоверное повышение MCP-1 в группе пациентов с идиопатическими нарушениями ритма с ЖТ.

Таблица 1 – Сравнение уровней цитокинов и TIMP-1 у пациентов с желудочковой тахикардией в группах с идиопатическими нарушениями ритма и дилатационной кардиомиопатией

Наименование цитокинов	ДКМП (ЖТ)			ИНР (ЖТ)			p-значение
	N=29			N=34			
	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	
TNF-α	2,15	8,50	19,80	2,18	6,05	10,85	,144
*IL-6	0,25	2,50	10,65	-1,00	0,50	1,58	,003
*IL-8	62,40	109,50	211,05	35,25	51,75	98,05	,002
IL-10	0,00	0,50	1,50	0,00	0,50	1,13	,618
MCP-1	64,00	100,30	205,65	108,35	163,25	269,25	,073
VEGF	12,50	36,00	105,55	12,00	29,55	61,30	,301
IL-1β	-10,50	-7,00	-1,90	-9,25	-5,90	-1,25	,412
TIMP-1	12303674,00	14471589,00	20164406,00	11717919,25	13769113,00	17155683,50	,177
Примечание: *Достоверно различным считается значение P<0.05; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-10 – интерлейкин-10; MCP-1 – моноцитарный хемоаттракционный белок-1; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста; IL-1β – интерлейкин -1 β; TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1							

Таблица 2 – Сравнение уровней цитокинов у пациентов с фибрилляцией предсердий в группах с идиопатическими нарушениями ритма и дилатационной кардиомиопатией

Наименования цитокинов	ДКМП (ФП)			ИНР (ФП)			p-значение
	N=16			N=31			
	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	
1	2	3	4	5	6	7	8
*IL-6	0,43	2,75	9,60	-0,50	0,30	1,50	,004
IL-8	41,13	81,15	165,93	27,80	50,00	82,80	,073
IL-10	0,50	0,50	0,95	0,00	0,50	0,50	,073
MCP-1	98,63	191,80	297,38	66,00	124,30	243,30	,130
VEGF	12,88	33,55	88,50	11,80	35,30	69,00	,719
IFN-γ	-0,50	-0,40	0,00	-1,00	-0,30	0,50	,571
Примечание: *Достоверно различным считается значение P<0.05; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-10 – интерлейкин-10; MCP-1 – моноцитарный хемоаттракционный белок-1; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста; IFN-γ – интерферон-γ							

Выводы

Таким образом, наличие нарушений ритма у пациентов с ДКМП и ИНР было взаимосвязано с изменениями цитокинового профиля, прогрессированием сердечной недостаточности, развитием дилатации левых камер сердца и снижением сократительной активности левого желудочка, которые находятся в непосредственной зависимости от активности провоспалительных медиаторов. Однако сравнительное изучение уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с нарушениями ритма различного генеза показало достоверно более выраженные изменения в миокарде у пациентов с ДКМП, которые проявлялись достоверным повышением провоспалительных цитокинов по сравнению с ИНР. При ДКМП значительно повышались уровни IL-6 и IL-8, которые коррелировали с уровнем СРБ и развитием желудочковой тахикардии. Наиболее прогностически неблагоприятным маркером при идиопатических нарушениях ритма определено достоверное повышение моноцитарного хемоаттракционного белка-1 (MCP-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения // Вестник аритмологии. – 2003. – Т. 33, №5. – С. 11
- 2 Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // Arch Intern Med. – 1994. – Vol. 154, N.13. – P. 1449-1457
- 3 Maisch B., Ristic A. D. Immunological basis of the cardiac conduction and rhythm disorders // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22, N.10. – P. 813-824
- 4 Eulàlia Roig. Usefulness of neurohormonal markers in the diagnosis and prognosis of heart failure // Eur Heart J. – 2006. – N.8. – P. 12-17
- 5 Streitner F., Kuschyk J., Veltmann C., Brueckmann M., Streitner I. Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients-a pilot study // Cytokine. – 2007. – Vol. 40, N.1. – P. 30-34

6 Danish J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses // *Br Heart J.* – 2000. – Vol. 321. – P. 199–204

7 Шевченко А.О., Эль-Бустани С. Плацентарный фактор роста – маркер неоартериогенеза у больных ИБС // *Лаборатория.* – 2007. – №4. – С. 3–5

8 Zamani P., Schwartz G., Olsson A. et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, 1. – P. 003–103

9 Packard R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discover and risk prediction // *Clin Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 24–38

10 Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M., Sacks F., Lepage S. and Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2149–2153

11 Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L. and Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *J Am Med Assoc.* – 2001. – Vol. 286. – P. 2107–2113

12 Mulvihill N. and Foley J. Inflammation in acute coronary syndromes // *Heart.* – 2002. – Vol. 87. – P. 201–204

13 Duncan D., Yang Z., Hopkins P., Steele D., Harrison S. TNF- α and IL-1 β increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes // *Cell Calcium.* – 2010. – Vol. 47, N.4. – P. 378–386

14 Nelken N., Coughlin S., Gordon D., Wilcox J. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques // *J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1121–1127

15 Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N. Monocyte chemoattractant protein (MCP-1)/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes // *Curr Atheroscler Rep.* – 2009. – Vol. 11, N.2. – P. 131–138

ТҰЖЫРЫМ

**М.С. БЕКБОСЫНОВА¹, Е.Ф. КОВЗЕЛЬ²,
А.С. ӘБДІРАХМАНОВ¹, Г.С. РАШБАЕВА¹, О.М. НҰРАЛИНОВ¹,
А.Б. ӘЛЖАНОВА¹, Ш.Ж. СМАҒҰЛОВ¹, А.Б. ТҰРСЫНБЕКОВ¹**

¹Ұлттық медициналық холдингінің Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталығы, Астана қ., Қазақстан;

²Ұлттық медициналық холдингінің Республикалық диагностикалық орталығы, Астана қ., Қазақстан.

ЖҮРЕК СОҒЫСЫ ЫРҒАҒЫ БҰЗЫЛҒАН ЖӘНЕ КАРДИОМИОПАТИЯСЫ БАР ЖӘНЕ ЖҮРЕК СОҒЫСЫ ЫРҒАҒЫНЫҢ ИДИОПАТИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУШЫЛЫҚТАРЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ЦИТОКИНДЕРДІҢ КӨРСЕТКІШТЕРІН САЛЫСТЫРУ

Кіріспе. Соңғы жылдары цитокиндерге жүрек соғысы ырғағының тойтарылмас бұзылушылықтарының дамуының ең маңызды маркері ретінде маңызды рөл берілген.

Мақсаты. Дилатациялық кардиомиопатия (ДКМП) және ырғақтың идиопатиялық бұзылыстарының (ЫИБ) бар емделушілерде ырғақ бұзылған жағдайда цитокиндердің деңгейін зерттеу.

Материал және әдістер. Қарынша тахикардиясы (ҚТ) және жүрекше фибрилляциясы (ЖФ) бар 110 емделуші тексерілді, орташа жасы 48,09±13,1, (е/ә – 73/37). Емделушілер екі топқа бөлінді. Біріншісі – ДКМП бар емделушілер: 29 ҚТ, 16 ЖФ. ЫИБ бар емделушілер – 65 адамнан құралған екінші топ (ҚТ 34, ЖФ 31). Бақылау тобы – 27 сау адам, орташа жасы 40,4±9,3 (е/ә 15/12).

С-реактивті ақуыздардың (СРА), металлпротеиназды ұлпа баяулатқыштарының (TIMP-1), және ісік некрозы факторының- α , моноцитарлық хемоаттракционды ақуыздың-1 (MCP-1), интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, васкулоэндотелиалдық өсу факторының, интерферонның- γ деңгейін салыстыра зерттеу жүргізілді.

Нәтижелері. ДКМП тобында, әсіресе ҚТ-да, IL-6 және IL-8 көрсеткіштерінің анық көтерілуі анықталды. ЫИБ кезінде ең жағымсыз маркер MCP-1 анық көтерілуі болып табылды.

Талқылаулар. Жеке маркерлердің тұрақты көтерілуі қатерлі ауытқуға бейімділікті көрсетуі мүмкін. Біз алған мәліметтер IL-6 және IL-8 құрамының өзгеруін көрсетті.

Қорытындылар. Реттеуіш цитокиндердің белсенділігінің үйлесімсіздігі бастамалаудың және жүрек соғысы ырғағының бұзылуының шырқалу үдерісіне маңызды патогенетикалық үлес қосады және ДКМП кезінде қатты білінеді.

Негізгі сөздер: цитокин ахуалы, дилатациялық кардиомиопатия, ырғақтың идиопатиялық бұзылуы.

SUMMARY

**M.S. BEKBOSYNOVA¹, Ye.F. KOVZEL²,
A.S. ABDRAKHMANOV¹, G.S. RASHBAYEVA¹,
O.M. NURALINOV¹, A.B. ALZHANOVA¹,
Sh.Zh. SMAGULOV¹, A.B. TURSINBEKOV¹**

¹The National Research Cardiac Surgery Center of the National Medical Holding, Astana c., Kazakhstan;

²The Republican Diagnostic Center of the National Medical Holding, Astana c., Kazakhstan

THE COMPARISON OF CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH HEART RHYTHM DISORDERS AND CARDIOMYOPATHY AND IDIOPATHIC HEART RHYTHM DISORDERS

Introduction. In recent years, an important role has been assigned to cytokines as the most significant markers of the development of fatal heart rhythm disorders.

The aim of the study was to investigate the cytokine levels in heart rhythm disorders of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and idiopathic rhythm disorders (IRD).

Material and methods. 110 patients with ventricular tachycardia (VT) and atrial fibrillation (AF) were investigated; the mean age was 48.09±13.1, (males/females – 73/37). The patients were divided into two groups. Group I included patients with DCM: 29 patients with VT and 16 patients with AF. Group II included 65 patients with IRD (34 patients with c VT and 31 patients with AF). The control group included 27 healthy people; the mean age was 40.4±9.3 (males/females 15/12).

A comparative study of the levels of C-reactive protein (CRP), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1) and tumor necrosis factor- α , monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1), interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, vascular endothelial growth factor, interferon- γ was conducted.

Results. A significant increase in the levels of IL-6 and IL-8 in the DCM group, especially in VT was found. The most unfavorable marker in IRD was a significant increase in MCP-1.

Discussion. A steady increase in individual markers may indicate a predisposition to malignant arrhythmias. Our findings showed changes in the content of IL-6 and IL-8.

Conclusions. An imbalance in the activity of regulatory cytokines makes a significant pathogenetic contribution to the processes of initiation and progression of heart rhythm disorders, and more severely in DCM.

Key words: cytokine status, dilated cardiomyopathy, idiopathic heart rhythm disorders.

Исследование выполнено совместно с Медицинским университетом Грац (Австрия) по проекту «Показатели иммуновоспалительных процессов и генетические маркеры внезапной сердечной смерти у лиц с желудочковыми нарушениями ритма сердца и мерцательной аритмией» в рамках бюджетной программы МОН РК.