

«ЦИТОКИНОВАЯ» МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ НОВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.А.Васюк, О.П.Дударенко, Е.Н.Ющук, Е.Л.Школьник, М.К.Серова

Кафедра клинической функциональной диагностики,
Московский государственный медико-стоматологический Университет

«Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных

Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук, Е.Л. Школьник, М.К. Серова

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический Университет

Нейрогуморальная модель патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) позволила создать новые терапевтические подходы в лечении больных ХСН. Однако стало очевидно, что пути активации нейрогуморальных систем при ХСН значительно более сложны. Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов, обладающих целым рядом негативных эффектов. Это позволило сформулировать иммуновоспалительную концепцию патогенеза ХСН, согласно которой увеличение концентрации интерлейкина-6 является маркером неблагоприятного прогноза при ХСН, а уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), прямо коррелирует с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона при декомпенсации. Рост ФНО- α при прогрессировании ХСН, а также снижение его концентрации при медикаментозном вмешательстве не исключает вероятность положительного эффекта терапии, направленной на снижение концентрации ФНО- α . Особенности патогенеза данного состояния, включающие цитокиновую агрессию, диктуют необходимость разработки новых подходов к его коррекции с применением модуляторов активности цитокиновой системы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α .

РФК 2006; 4: 63-70

“Cytokine” model of pathogenesis of chronic heart failure and the opportunities of new therapeutic strategy in decompensated patients

U.A. Vasuk, O.P. Dudarenko, E.N. Uschuk, E.L. Schkolnik, M.K. Serova

Department of clinical functional diagnostics, Moscow state medico-stomatological University

Neurohumoral model of pathogenesis of chronic heart failure (CHF) made it possible to develop new therapeutic approaches in patients with CHF. However, it became obvious that the ways of activation of neurohumoral systems in CHF are much more complicated. The increase in local synthesis of hormones causes the activation of inflammatory cytokines and protooncogenes, which have various negative effects. This allowed formulating immunoinflammatory conception of CHF pathogenesis, according to which the increase in interleukine-6 blood level is the marker of unfavorable prognosis for CHF, and the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) straightly correlates with severity of clinical condition and neurohumoral activity in CHF. The growth of TNF- α in CHF progressing as well as its reduction in successful treatment do not exclude the probability of positive effect of therapy, focused on the reduction of TNF- α concentration. The pathogenesis peculiarities of CHF including cytokine aggression demand the necessity of development of new therapy approaches with the use of cytokine system modulators.

Key words: chronic heart failure, proinflammatory cytokines, interleukine-1, interleukine-6, tumor necrosis factor- α .

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 63-70

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный клинический синдром с многокомпонентным патогенезом, формирующийся в результате повреждения миокарда различной этиологии в результате разнообразных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих, как правило, к прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ и дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогуморальных систем [3].

ХСН является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы и в большинстве случаев приводит к стойкой инвалидизации больных, существенно ограничению их физической и социальной актив-

ности и уменьшению продолжительности жизни населения [2, 4, 26].

Заболеваемость ХСН в большинстве промышленно развитых стран мира, в том числе и в России, в последние годы неуклонно увеличивается [38]. Распространенность клинически выраженной ХСН в западно-европейской популяции составляет 2,0%, а в России – 5,6% по так называемым «мягким» (одышка, утомляемость, сердцебиение) и 2,3% по «жестким» критериям (те же, но в сочетании с отеками). А среди лиц старше 60 лет частота выявления ХСН возрастает, и декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации и смерти пожилых больных [6].

Этиология ХСН существенно изменилась за последние десятилетия. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой

причиной ХСН. По сводным данным многоцентровых рандомизированных исследований, ИБС является основной причиной ХСН у 68% больных [14].

Другими важными предвестниками ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) (частота развития в западно-европейской популяции ХСН 39% у мужчин и 59% у женщин) и сахарный диабет (особенно у женщин) [8]. В Российской Федерации анализ этиологических причин развития ХСН выявил отличительную особенность популяции – почти в 80% случаев развитию ХСН способствовала АГ, что превосходит встречаемость ИБС, являющейся главной причиной развития ХСН [1]. Немаловажной оказалась проблема злоупотребления алкоголем, что способствовало резкому увеличению распространенности ХСН в России, а также ожирение, более характерное для женщин [10].

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии и функционального класса (ФК). Ежегодная смертность больных с I-II ФК по NYHA составляет 10%, а при III-IV ФК превышает 50% [7]. Средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) остается высокой и составляет 65% для мужчин и 47% для женщин [38]. Среди больных с тяжелым течением ХСН смертность еще выше и колеблется в пределах 35-50% в год [5].

Нейрогуморальная и цитокиновая модель патогенеза ХСН

Нейрогуморальная модель патогенеза ХСН, получившая свое развитие в последние десятилетия, позволила создать новые терапевтические подходы в лечении больных ХСН. Они включают применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β -блокаторов, которые при длительном приеме способствуют регрессу симптомов ХСН, уменьшению вероятности осложнений и увеличению продолжительности жизни [39].

Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой системе (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и системе предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). Последняя является основным фактором, противостоящим эффектам РААС, САС и вазопрессину [9]. Основную роль при этом играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов (ангиотензин II (АТ II), норадреналин, мозговой натрийуретический пептид и др.)

Несмотря на то, что концепция нейроэндокринной гиперактивации является ключевой в патогенезе ХСН, истинная диагностическая значимость определения компонентов нейроэндокринных систем в диагностике ХСН до сих пор не определена. В част-

ности, было показано, что циркуляторный уровень норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина-1 и адреномедулина достаточно тесно коррелирует как с тяжестью, так и с прогнозом при ХСН. Однако концентрация нейрогормонов часто оказывается непредсказуемой даже у пациентов сопоставимой тяжестью заболевания. Кроме того, содержание нейрогормонов существенным образом изменяется под действием диуретиков, вазодилаторов, иАПФ и β -блокаторов, что обуславливает трудности в интерпретации лабораторных данных и ограничивает их диагностическую ценность

В последние годы стало очевидно, что пути активации нейрогуморальных систем при ХСН значительно более сложны. В крови больных ХСН независимо от ее этиологии было обнаружено увеличенное количество провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор роста (ГМ КСФ), ядерный транскрипционный фактор κB (ЯТФ κB) и многие другие.

Повышение локального синтеза гормонов приводит к активации провоспалительных цитокинов и протоонкогенов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), которые стимулируют развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса программированной смерти (апоптоза) кардиомиоцитов и избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса миокарда [3, 33].

Иммунная защита организма “срабатывает” не только при инфекционных агрессиях, но реагирует также на любое стрессовое воздействие (ишемию миокарда, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию и т.д.), то есть на те факторы, которые являются причиной развития в том числе и ХСН.

Существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунной системы, которые могут быть задействованы в патогенезе ХСН, и главные из них – провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ- α), молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота, эндотелины. В последнее время все большее внимание в иммунологических исследованиях при ХСН уделяется хемокинам (белкам, индуцирующим миграцию моноцитов в миокарде), а также иным молекулярным образованиям (неоптерин, шоковые белки, компоненты оксидативного стресса), роль которых в процессе формирования синдрома ХСН пока окончательно не определена.

Провоспалительные цитокины

Провоспалительные цитокины являются важным и хорошо изученным классом биологически актив-

ных веществ, оказывающих иммунное и/или воспалительное действие и имеющих отношение к сердечной недостаточности. Описано около 300 молекул, которые классифицируются как цитокины [15]. Среди цитокинов выделяют следующие группы: интерлейкины (объединенное название лимфокинов и монокинов); фактор некроза опухоли; хемокины.

В настоящее время выделяют два основных класса провоспалительных цитокинов, принимающих участие в развитии сердечной недостаточности: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) [51] и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [52].

Цитокины действуют главным образом в зоне их образования, в отличие от гормонов, которые транспортируются в любую точку организма. По своей активности цитокины превосходят такие биологически активные вещества, как гистамин, серотонин, гепарин, они не менее активны, чем гормоны, но воздействуют, как правило, на клетки, расположенные рядом (паракринный эффект), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный эффект). Лишь некоторые из них (ФНО- α , ИЛ-1) оказывают и общий, и отдаленный от места образования цитокина эффект [3].

Действуют цитокины на клетку через высокоспецифичные клеточные рецепторы. Результатом действия цитокина может быть активация или ингибирование одной или сразу нескольких функций клетки. Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство цитокинов обеспечивает оптимальное развитие иммунных реакций в рамках так называемой «цитокиновой сети». Последняя рассматривается как саморегулирующаяся система, в функционировании которой наряду с самими цитокинами принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки и др. По функциональной активности цитокины можно условно подразделить на 5 основных групп: гемопоэтическую, иммуностимулирующую, провоспалительную, иммуносупрессивную и противовоспалительную группы [8, 15].

Определение самих цитокинов в кровяном русле нередко затруднено. Это связано с очень низкой их концентрацией в биологических жидкостях, высокой лабильностью, синтезом ингибиторов, антагонистов и растворимых форм цитокиновых рецепторов. Например, имеются данные о том, что истинную концентрацию ФНО- α очень трудно определить с помощью существующих тест-систем, если последний

находится в связи с ФНО-рецептором. Поэтому используется альтернативный подход, который связан с определением не самих цитокинов, а растворимых форм цитокиновых рецепторов [13].

Наиболее важными для формирования синдрома ХСН являются «долговременные» эффекты провоспалительных цитокинов, проявляющиеся постепенным разрушением внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ), т. е. ремоделированием сердца [23].

Хроническая гиперактивация тканевых нейромодуляторов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и наряду с цитокин-индуцированным усилением апоптоза КМЦ способствуют возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза этих больных.

Причины и механизмы повышения уровня провоспалительных цитокинов при ХСН

Основная причина активации иммунитета у больных ХСН при отсутствии воспаления остается недостаточно ясной. Существует несколько гипотез, объясняющих причины и механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН.

Причиной увеличения содержания провоспалительных цитокинов при ХСН S. Adamopoulos и соавт. связывают с неспецифической активацией макрофагов и моноцитов в плазме крови и межтканевой жидкости, происходящей при тяжелых расстройствах микроциркуляции, тканевой гипоксии и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса [16, 41]. Избыток провоспалительных цитокинов в свою очередь нарушает механизм эндотелийзависимой релаксации периферических сосудов [11] и в еще большей степени способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов.

Согласно другой точке зрения иммунная активация при тяжелой дисфункции ЛЖ может быть связана с продукцией эндотоксинов микроорганизмами в кишечнике и последующим их всасыванием. При повреждении миокарда и падении сердечного выброса происходит венозный застой в кишечнике, способствующий повышению проницаемости стенки для бактерий и их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD 14-рецептором иммунокомпетентных клеток, запускают синтез ФНО- α и других цитокинов [17, 53].

S.R. Karadia и соавт. выдвинули гипотезу миокардиальной продукции провоспалительных цитоки-

нов, поскольку КМЦ способны продуцировать ФНО- α при напряжении стенки миокарда (диастолическом стрессе), причем чем выше уровень конечного диастолического давления в левом желудочке, тем больше количество производимого цитокина [40]. Эта закономерность касается и других биологически активных веществ.

Однако ни одна из гипотез полностью не отвечает на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня провоспалительных цитокинов при ХСН. Вероятно, повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей и неизбежным при этом застоем в кишечнике приводит к активации всех основных источников цитокинов – КМЦ, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результатом этого являются критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты, которые способствуют еще большему повреждению миокарда.

Кратковременная гиперпродукция провоспалительных цитокинов, являясь по своей сути адаптивной, оказывает позитивный эффект за счет увеличения экспрессии белков теплового шока, повышения регионарного миокардиального кровотока, повышения устойчивости к ишемическим аритмиям. Но в последующем их биологический эффект негативен и дезадаптивен: стимулируется развитие гипертрофии кардиомиоцитов и поражение их мембран, нарушается эндотелийзависимая дилатация артериол, усиливается процесс апоптоза кардиомиоцитов, избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, что проявляется ремоделированием миокарда, отеком легких, анорексией и кахексией [50].

Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов может лежать в основе таких характерных гемодинамических признаков ХСН, как низкий сердечный выброс и высокое внутрисердечное давление, а в сочетании с нарушением регуляции тонуса периферических артериол быть причиной гипотонии, свойственной поздним стадиям ХСН [11]. Утрата важного компенсаторного механизма, каким является эндотелийзависимая дилатация артериол [63] в периферической мускулатуре, может обуславливать появление таких клинических симптомов ХСН, как снижение толерантности к физической нагрузке и уменьшение силы и выносливости скелетной мускулатуры. Факт патогенетической взаимосвязи ХСН и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Основная дискуссия ведется о причинно-следственном характере этой связи.

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 ФК ХСН, тем более выражена реакция иммунной системы и выше уровень цитокинов. И, наоборот, уменьшение степени гипоксии понижает активность иммунного ответа [34].

Однако большинство исследователей отводят экспрессию провоспалительных цитокинов не подчиненную роль, а ставят ее в ряд первопричин развития и прогрессирования ХСН. Косвенным подтверждением этой теории являются положительные результаты применения препаратов, способных снижать синтез провоспалительных цитокинов и улучшать при этом клиническое течение ХСН. Прямые же доказательства ведущей роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН получены в классической экспериментальной работе В. Vozkurt и соавт., в которой длительная инфузия ФНО- α приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс [23]. Причем существуют данные, что умеренная экспрессия ФНО- α в миокарде мышей и человека, сочетающаяся с классическими клиническими и морфологическими признаками дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сопровождается минимальными воспалительными изменениями сердечной мышцы. Последний факт подчеркивает независимую от воспаления роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН, но возникает вопрос об их источнике у больных с декомпенсацией сердечной деятельности.

Роль фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в развитии ХСН

Наиболее "важный" для развития ХСН цитокин ФНО- α был открыт в сыворотке больных со злокачественными новообразованиями еще в 1975 г. как низкомолекулярное белковое вещество, обуславливающее распад опухоли [25]. 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 [66]. 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., когда В. Levine и соавт. [46] впервые показали, что уровень ФНО- α в сыворотке больных с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV ФК по NYHA) на порядок выше, чем у здоровых лиц (115 ± 25 U/ml против 9 ± 3 U/ml соответственно), и высказали предположение об участии этого провоспалительного цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии. 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 идеального) и повышенной активностью РААС. В последующих работах неоднократно подтверждалась тесная связь уровня ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрорегуляторного фона больных ХСН [18, 48, 54, 66].

Доказанным считается факт, что ФНО- α индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов при связывании с экспрессирующимися на поверхности клеток миокарда так называемыми рецепторами смерти и усиливает процессы оксидативного стресса в КМЦ [12].

Инициация клеточного апоптоза происходит путем передачи сигнала ФНО- α , посредством связывания с соответствующими рецепторами ФНО- α I и II типа (55 Kd и 75Kd), а на КМЦ обнаружена экспрессия рецепторов обоих типов [60].

Взаимодействие ФНО- α с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (ЯТФкВ, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра медиаторов. К ним относятся провоспалительные медиаторы, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, а также гормоны (адреналин, норадреналин).

Кардиодепрессивное действие, проявляющееся нарушением сократительной способности миокарда, продемонстрировано *in vivo* при введении ФНО- α лабораторным животным и *in vitro* на моделях изолированного сердца, папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов [23, 60]. ФНО- α обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда. У крыс, которым вводили в течение 2 недель дозы, сопоставимые с уровнем ФНО- α в сыворотках больных сердечной недостаточностью, развивалось прогрессирующее ослабление сократимости миокарда и ремоделирование сердечной мышцы, проявляющееся деградацией фибриллярного коллагена, гипертрофией КМЦ, дилатацией и уменьшением толщины ЛЖ [41]. Полагают, что действие ФНО- α на ремоделирование миокарда может быть связано с актива-

цией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [17], и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах [53]. Доказательства важной роли ФНО- α в развитии ХСН получены при изучении трансгенных линий мышей с гиперэкспрессией ФНО- α в миокарде. По данным исследователей группы F. Feldman, выраженная гиперэкспрессия ФНО- α у трансгенных мышей приводит к летальному исходу в течение 11 дней, сопровождающемуся выраженной интерстициальной инфильтрацией и отеком миокарда. У другой линии трансгенных мышей умеренная гиперэкспрессия ФНО- α приводит к гипертрофии и дилатации желудочков, интерстициальной инфильтрации и фиброзу, апоптозу КМЦ, снижению фракции выброса (ФВ), уменьшению ответа на β_1 -адренергические стимулы и уменьшению выживаемости, в связи с развитием сердечной недостаточности [24, 45].

По данным многих исследований, увеличение сывороточного уровня ФНО- α , наблюдаемое при ХСН, в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. Снижение концентрации ФНО- α на фоне лечения прослеживается у больных с клиническим улучшением, а стойкое увеличение его уровня – с уменьшением продолжительности жизни пациентов [59].

У больных ХСН также отмечают изменения концентрации ИЛ-6. Интерлейкин-6 синтезируется многими клетками (макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты и др.), его продукция стимулируется ИЛ-1 и ФНО- α . ИЛ-6 участвует в дифференцировке стимулированных В-лимфоцитов в иммуноглобулинсекретирующие плазматические клетки и регуляции острофазового ответа [36]. 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 [65]. Кроме того, ИЛ-6 вызывает отрицательный инотропный эффект, а у мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 рецепторов развивается гипертрофия миокарда [37].

По данным G. Torre-Amione и соавт. [59], увеличение концентрации ФНО- α , но не ИЛ-6 коррелирует с уменьшением выживаемости больных ХСН. Однако увеличение концентрации ИЛ-6 являлось маркером неблагоприятного прогноза при ХСН.

Повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке больных, как и ФНО- α , коррелировало с функциональным классом ХСН. [62]. Было выявлено и увеличение уровня растворимых рецепторов к фактору не-

кроза опухоли 1 типа (sФНО-RI) в сыворотке больных ХСН [32]. Однако экспериментально было доказано, что рецепторы обоих типов (sФНО-RI и sФНО-RII) имеют одинаковое сродство с ФНО- α [19].

Патогенетические изменения в системе оксида азота при ХСН

У больных ХСН выявлены изменения в системе эндогенного оксида азота (NO). Образование NO из L-аргинина в клетках катализируется тремя изоферментами NO-синтазы (NOS), которые экспрессируются либо генетически, либо конститутивно, либо после стимуляции цитокинами (тип II или iNOS (inducible)). Результаты нескольких исследований показали, что синергическая активность провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ФНО- α , интерфероны, стимулируют синтез NO в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда [20, 43, 55].

Цитокининдуцируемая форма NO оказывает прямое токсическое действие на миокард, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие NO на миокард и также способствует геометрическому ремоделированию сердца. Оксид азота, индуцируемый цитокинами, также оказывает отрицательный хронотропный эффект на КМЦ, обусловленный, вероятно, опосредованной активацией растворимой гуанилатциклазы с последующей генерацией циклического гуанозинмонофосфата, который подавляет сократимость миокарда путем снижения концентрации Ca^{++} в цитоплазме [42].

Новые подходы в лечении ХСН

Данные, касающиеся участия ФНО- α в развитии и прогрессировании ХСН, имеют важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и уточнения механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов. Рост ФНО- α при прогрессировании ХСН, а также снижение его концентрации при терапевтическом вмешательстве не исключает вероятность положительного эффекта терапии, направленной на снижение концентрации ФНО- α .

В настоящее время существует много лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать синтез ФНО- α *in vitro* и *in vivo* [31, 35, 44, 47].

Благоприятное действие антицитокиновой терапии при различных воспалительных заболеваниях явилось предпосылкой к проведению подобных исследований при ХСН [22]. В настоящий момент в США лицензированы 2 агента, связывающие и нейтрализующие циркулирующий ФНО- α . Они успешно применяются при лечении ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Один из

них этанерсепт – белок, связывающий ФНО- α и представляющий собой внеклеточный домен человеческого рецептора Р-75 к ФНО- α [44].

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 [44].

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 [27]. 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 [28].

Имеются данные о том, что применение препаратов, обладающих ингибирующим влиянием на ФНО- α у больных ХСН, улучшает сократительную функцию ЛЖ и прогноз больных [21, 30]. Одним из них является пентоксифиллин, производное ксантина, который предотвращает транскрипцию ФНО- α , блокируя внутриклеточную аккумуляцию иРНК этого цитокина, увеличивая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата [61]. Этот препарат эффективно снижает продукцию ФНО- α как *in vitro*, так и *in vivo* [29]. 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 груп-

пе пентоксифиллина отмечено достоверное снижение плазменного уровня ФНО- α . Четыре летальных исхода отмечено только в группе пациентов, получавших плацебо [29, 64]. Положительное действие пентоксифиллина прослежено не только у больных с умеренной ХСН, но и у больных с тяжелой декомпенсацией, развившейся на фоне идиопатической дилатационной кардиомиопатии [56, 57].

Благоприятное влияние иммуномодулятора пентоксифиллина на прогноз и течение ХСН ишемического генеза доказано в исследованиях, проведенных K.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 [58].

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 [49].

Литература

- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; том 5, 3: 4-7.
- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. и соавт. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. Русский медицинский журнал. 1999; 2: 51-56.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000:10 -16.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза у больных с сердечной недостаточностью. М.: "Инсайт". 1997: 77.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium medicum. 2002; том 4, 3:112.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. От имени рабочей группы ОССН. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2003; том 4, 3 (19): 116-120.
- Болла С. Дж., Кемпбелла Р.В.Ф., Френсиса Г.С. Международное руководство по сердечной недостаточности. М.: Медиасфера. 1998: 96.
- Демьянов А.В., Котов А.Д., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. 2003. том 2, 3: 20 - 35.
- Кайтова З.Э., Русина В.А., Волос Н.А., Бородкин В.В. Состояние микроциркуляции у больных с ХСН и сравнительная оценка влияния ингибиторов АПФ и дигоксина. Российский кардиологический журнал. 1999: 101-113.
- Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1). Сердечная недостаточность. 2004. том 5, 3: 25-31.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология. 1999; 3: 66-73.
- Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Патогенез и современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2002; том 3, 2(12): 88-31
- Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов. Цитокины и воспаление. 2005. том 4, 1: 22-27.
- Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление. 2002; том 1, 1: 20-25.
- Симбирцев С.В. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004. том 3, 2: 16-22.
- Adams V., Jiang H., Yu J. et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 959-65.
- Anker S.D., Egerer K., Vork H-D. et al. Elevated soluble CD 14 receptor and altered cytokines in chronic heart failure. Am J Cardiol. 1997; 79: 1426-30.
- Ansari A. Syndrome of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. Progr. Cardiovasc. Dis. 1987; 30: 45-60.
- Bachetti T., Comini L., Pasini E., Ferrari R. Anti-cytokine therapy in chronic heart failure: new approaches and unmet promises. European Heart Journal. 2004; 6: F16-22.
- Balligand L., Ungureanu-Longrois D., Simmons W.W. et al. Cytokine-inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in cardiac myocytes: characterization and regulation of iNOS expression and detection of iNOS activity in single cardiac myocytes in vitro. J Biol Chem. 1994; 269: 27580-8.
- Bergman M.R., Holycross B.J. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor α production phosphodiesterase inhibitor. Pharmacol Exp Ther. 1996; 44: 247-54.
- Blam M.E., Steil R.B., Lichtenstein G.R. Intergrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1977-97.
- Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation. 1998; 97: 1382-92.
- Bryant D., Becker L., Richardson J., et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . Circulation. 1998; 97: 1375-1381.

Заключение

«Цитокиновая» модель патогенеза ХСН не противоречит нейрогуморальной теории, а дополняет представления о механизмах развития сердечной недостаточности, открывая новые перспективы для повышения эффективности лечения декомпенсированных больных. Участие медиаторов воспаления в схеме заболевания расширяет "базу терапевтического вмешательства" и открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения ХСН. Уже сейчас обсуждаются пути воздействия на цитокиновое звено сердечной недостаточности от стерилизации кишечника с помощью антибиотиков до блокады синтеза цитокинов или рецепторов к ФНО- α .

Дальнейшее изучение роли провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний позволит окончательно расшифровать и детализировать механизмы их патогенеза, что в свою очередь позволит понять их комплексное воздействие на организм в целом и получить информацию для создания новых эффективных и безопасных специфических лекарственных средств.

25. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin- induced serum factor that causes necrosis of tumor. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 72: 3666-70.
26. Cobn J.N. The management of chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 335: 490-8.
27. Cowie M.R., Mosterd A., Wood D.A. et al. The epidemiology of heart failure. Eur. Heart. 1997; 18 (2): 208-225.
28. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y., et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. Circulation. 1999; 99: 3224-6.
29. Feldman A., Young J., Bourge R. et al. Mechanism of increased mortality from vesnarinone in the severe heart failure. J Am Coll Cardiol. 1997; 29 (Suppl. A): 64A.
30. Feldman A.M., Brostow M.R., Parmley W.W. et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. New Engl J Med. 1993; 329: 149-55.
31. Feldman A.M., Kadokami T., Higuichi Y., Ramani R., McTiernan C.F. The Role of Anticytokine Therapy in Heart Failure: Recent Lessons from Preclinical and Clinical Trials. Med. Clin. N. Am. 2003; 87: 419-440.
32. Ferrari R., Bachetti T. Corfontini R., et al. Tumor necrosis factor- soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation. 1995; 92: 1479-1486.
33. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. Am. J. Med. 2001; 375 - 465.
34. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. Eur Heart J. 1998; 19: 761-5.
35. Henriksen P.A., Newby D. E. Therapeutic Inhibition of Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Heart Failure: Cooling and Inflamed Heart. Heart J. 2003; 89: 14-18.
36. Hirano T., Fbira S., Taga T., et al. Biological and clinical aspects of interleukin-6. Immunol. Today. 1990; 11: 443-449.
37. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T. Continuous activation of gp 130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1995; 92: 4862-4866.
38. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22: 6A - 13A.
39. Jessup M., Brozena S. Heart failure. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2007-2018.
40. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor -a gene and protein expression in adult feline myocardium. Circ Res. 1997; 81: 187-95.
41. Keith M., Geranmayegan A., Sole M. et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1352-6.
42. Kelly R.A., Balligand J-L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function. Circ Res J. 1996; 79: 363-78.
43. Kelly R.A., Smith T.W. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences, and interactions. Am J Cardiol. 1996; 77: 2C-7C.
44. Krum H. Tumor Necrosis Factor Alpha Blockade as a Therapeutic Strategy in Heart Failure (RENEWAL and ATTACH): Unsuccessful To Be Specific. Journal of Cardiac Failure. 2002; 6: 8.
45. Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S., et al. Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α causes lethal myocarditis in transgenic mice. J. Card. Failure. 1997; 3: 117-124.
46. Levin B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1990; 323: 236-41.
47. Lisman K.A., Stetson S.J., Koerner M.M., Farmer J.A., Torre-Amione G. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha Blockade in the Treatment of Congestive Heart failure. CHF. 2002; 8: 275-279.
48. MacGowan G., Mann D.L., Kormos R.L. et al. Circulating interleukin-6 in severe congestive heart failure. Am J Cardiol. 1997; 79: 1128-31.
49. Mann D.L. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. Past, Present, and the Foreseeable Future. Circ. Res. 2002; 91: 988-998.
50. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future. Circ. Res. 2002; 91: 988-998.
51. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischaemic and reperfused ischaemic hearts. Circulation. 1996; 93: 135-45.
52. McMurray J., Abdulian I., Dargie H.J., Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. Br Heart J. 1991; 66:
53. Neibauer J., Vork H-d., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study. Lancet. 1999; 353: 1838-42.
54. Rauchhaus M., Koloczer V. et al. The relationship between tumor necrosis factor- α and natriuretic peptides in patients with heart failure. Eur J Heart Failure. 1999; 1: 203.
55. Schulz R., Panas D., Catena R. et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1b and tumor necrosis factor- α . Br J Pharmacol. 1995; 114: 27-34.
56. Sliwa K., Skudicky D., Candy G., Wisenbaugh T., Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left-ventricular performance in idiopathic cardiomyopathy. Lancet. 1998; 351(9109): 1091-3.
57. Sliwa K., Woodiwiss A., Candy G., Badenhorst D., Libhaber C., Norton G., Skudicky D., Sareli P. Effects of pentoxifylline on cytokine profiles and left ventricular performance in patients with decompensated congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Cardiol. 2002; 90(10): 1118-22.
58. Sliwa K., Woodiwiss A., Kone V.N., Candy G., Badenhorst D., Norton G., Zambakides C., Peters F, Essop R. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. Circulation. 2004; 109(6): 750-5.
59. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD. J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1201-6.
60. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Overexpression and functional significance of tumor necrosis factor receptor in human myocardium. Circulation. 1995; 92: 1487-1493.
61. Torre-Amione G., Stetson S.S., Farmer J.A. Clinical implications of tumor necrosis factor- α antagonist in patients with congestive heart failure. Ann Rheum Dis. 1999; 58 (Suppl. 1): 1103-6.
62. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., et al. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in patients with chronic heart failure. Circulation. 1994; 90 (Suppl. I): 381.
63. Vanderheyden M., Keresschot E., Paulus W. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm. Eur Heart J. 1998; 19: 747-52.
64. Waag A., Sorensen M., Stordal B. Differential effect of pentoxifylline on tumor necrosis factor and interleukin-6 production. Lancet. 1990; 335: 543.
65. Yamauchi-Takahara K., Ihara Y., Ogata A., et al. Hypoxic stress induces cardiac myocyte- derived interleukin-6. Circulation. 1995; 91: 1520-1524.
66. Zhang M., Tracey K.L. Tumor necrosis factor. In: Tompson A.W., et. The cytokine handbook, 3rd ed. New York. Academic press. 1998: 515-48.