

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Рахимова М.Э.

Alfraganus University, Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15064440>

Аннотация. Во многих клинико-экспериментальных исследованиях доказано прямое участие иммуно-воспалительных факторов в течении ХСН и развитии неблагоприятных последствий. Несмотря на то, что некоторые исследования показали, что уровни эндотоксинемии и цитокинемии различаются при гемодинамических фенотипах ХСН, влияние этих процессов на течение ХСН с сохраненной и промежуточной фракциями выброса остаются неизученными.

Ключевые слова: эндотоксинемия, провоспалительные цитокины, гемодинамические фенотипы, хроническая сердечная недостаточность, интерлейкин, альфа-фактор некроза опухоли, микробиота, дисбиоз кишечника, иммунно-воспалительные процессы, ремоделирование миокарда, функциональный класс, тяжесть заболевания, уровень сывороточной эндотоксинемии, воспалительные маркеры.

THE ROLE OF ENDOTOXINEMIA AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN THE COURSE OF VARIOUS HEMODYNAMIC PHENOTYPES OF CHRONIC HEART FAILURE

Abstract. Many clinical and experimental studies have proven the direct involvement of immune-inflammatory factors in the course of CHF and the development of adverse effects. Despite the fact that some studies have shown that the levels of endotoxinemia and cytokinemia differ in hemodynamic phenotypes of CHF, the impact of these processes on the course of CHF with preserved and intermediate ejection fractions remains unexplored.

Keywords: endotoxinemia, proinflammatory cytokines, hemodynamic phenotypes, chronic heart failure, interleukin, tumor necrosis factor alpha, microbiota, intestinal dysbiosis, immune-inflammatory processes, myocardial remodeling, functional class, disease severity, serum endotoxinemia level, inflammatory markers.

Цель исследования: оценка взаимосвязи эндотоксинемии с провоспалительными цитокинами при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной

недостаточности. Материалы и методы: 123 пациента с диагнозом ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от клинического состояния и центральной гемодинамики: 1-я группа - 41 пациент с низкой ФВЛЖ (<40%), 2-я группа - 38 пациентов с промежуточной ФВЛЖ (41-49%), 3 группа - 44 пациента с низкой ФВЛЖ (> 50%). Во всех трех группах пациентов была обнаружена умеренная и сильная положительная корреляция уровней сывороточной эндотоксинемии с провоспалительными цитокинами.

Также было отмечено, что эта корреляция согласуется с тяжестью заболевания, которая усугублялась с повышением ФК. Уровни сывороточной эндотоксинемии во всех трех группах пациентов имели умеренную и сильную положительную корреляционную связь с провоспалительными цитокинами. Таким образом, данная корреляция была прямо пропорциональна тяжести заболевания и сконцентрирована на высоком функциональном классе ХСН.

Ключевые слова: эндотоксинемия, провоспалительные цитокины, фенотип, хроническая сердечная недостаточность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - это патологический синдром, развивающийся вследствие различных сердечно-сосудистых заболеваний, при котором во многих внутренних органах развиваются сложные молекулярно-клеточные изменения по мере проявления клинических признаков заболевания [2, 6].

На сегодняшний день не вызывает сомнений хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РАА) и иммунно-воспалительной систем в развитии и прогрессировании заболевания [1]. К тому же, в это же время во многих клинко-экспериментальных исследованиях доказано прямое участие иммуно-воспалительных факторов в течении ХСН и развитии неблагоприятных последствий [4, 5]. Известно, что под влиянием провоспалительных цитокинов при ХСН снижается инотропная функция миокарда, нарушается эндотелиальная дилатация артериол, развивается диспропорциональная гипертрофия и апоптоз, пролиферация и некроз кардиомиоцитов [7,9,12]. Следовательно, в настоящее время причины цитокинемии горячо обсуждаются учеными всего мира и остаются полностью не изученными [8]. Недавние исследования показали, что эндотоксинемия, развивающаяся в результате нарушения состава кишечной микрофлоры при ХСН, вызывает цитокинемию [4, 11].

Несмотря на то, что некоторые исследования показали, что уровни эндотоксинемии и цитокинемии различаются при гемодинамических фенотипах ХСН, влияние этих

процессов на течение ХСН с сохраненной и промежуточной фракциями выброса остаются неизученными [1, 2, 6, 10].

Цель исследования. Оценка взаимосвязи эндотоксинемии с провоспалительными цитокинами при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 123 пациента с диагнозом ХСН. Пациенты с подтвержденным диагнозом ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от клинического состояния и центральной гемодинамики: 1-я группа - 41 пациент с низкой ФВЛЖ (<40%), 2-я группа - 38 пациентов с промежуточной ФВЛЖ (41-49%), 3 группа - 44 пациента с низкой ФВЛЖ (> 50%). Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Диагноз ХСН был верифицирован на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и лабораторных данных и теста с 6-минутной ходьбой, согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности» Европейской и Российской ассоциации кардиологов и New York Heart Association, 1964). Во всех случаях причинами развития ХСН являлись ИБС и АГ. Общая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, приведена в таблице 1.

В исследование не включены пациенты со следующими диагнозами: острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада II - III степени, ревматические и врожденные пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и его осложнения, аутоиммунные заболевания и диффузные заболевания соединительной ткани, острое и периоды обострения хронических заболеваний, почечная недостаточность с нарушением функции почек и сердца - случаи запущенного хронического заболевания почек, заболевания паренхимы печени, протекающие с печеночной недостаточностью, обострение хронической обструктивной болезни легких, тяжелая дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, психические заболевания, пациенты с алкоголизмом и другие тяжелые формы сопутствующих заболеваний. У пациентов, участвовавших в исследовании, все обследования проводились в течение первых 3 дней госпитализации, а последующие обследования - через 3 месяца проспективного наблюдения. У всех пациентов, находившихся под наблюдением, проводились общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, липидный спектр, методом иммуноферментного анализа определили количество провоспалительных цитокинов- интерлейкин (ИЛ)- 1,-6, альфа-

фактор некроза опухоли(α -ФНО) и эндотоксина(ЭТ) с использованием тестовых реагентов LAL (Limulus Amebocyte Lysate).

Таблица -1
Общая характеристика пациентов с хронической
сердечной недостаточностью

<i>Показатели</i>	<i>Всего</i>	<i>1 - группа</i>	<i>2 - группа</i>	<i>3 - группа</i>
Количество пациентов	123	41	38	44
Возраст, год	63,4 \pm 1,2	63,3 \pm 1,4	62,6 \pm 1,9	65,4 \pm 1,0
ИМТ, кг/м ²	30,8 \pm 0,9	27,9 \pm 0,6	31,9 \pm 1,3	30,5 \pm 0,7
Пол, мужчина/женщина	70/53	17/24	29/9	24/20
Продолжительность ХСН, лет	3,6 \pm 1,2	4,2 \pm 1,8	3,2 \pm 1,3	2,9 \pm 0,9
Стабильная стенокардия напряжения	123	41	38	44
Гипертоническая болезнь	123	41	38	44
ПИКС, %	64 (52%)	16 (39%)	31 (81,6%)	17 (38,6%)
Стентирование коронарных сосудов и АКШ, %	14 (11,4%)	5 (12,2%)	5 (13,2%)	4 (9,1%)
Нарушения ритма и проводимости, блокады, ФП, ЖЭ, %	22 (17,9%)	9 (21,9%)	6 (15,8%)	7 (15,9%)
Аневризма сердца, %	10 (8,1%)	3 (7,3%)	6 (15,8%)	1 (2,3%)
ФВЛЖ, %	47,9 \pm 0,9	36,5 \pm 0,4	46,1 \pm 0,4	59,6 \pm 0,6

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Во всех трех группах пациентов был изучен и проведен сравнительный анализ микробиота толстого кишечника бактериологическим методом. Всем пациентам было проведено ЭКГ, ЭхоКГ обследование, а также заполнен опросник с целью оценки качества жизни и клинического состояния. Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой.

Результаты исследования и обсуждение. Во всех трех группах наблюдения было обнаружено повышение показателей ЭТ, ИЛ-1, -6, а также α -ФНО в сыворотке крови по

сравнению с контрольной группой пациентов (табл. 2).

В 1- группе наблюдения пациентов с ХСН ФК II-III отмечено статистически значимое повышение уровня ЭТ по отношению к референсным показателям (3,04 и 3,6 к 0,13 ($r < 0,000$) ЭБ/мл, соответственно) и повышение его уровня на 1,6 и 1,4 ($r < 0,000$), а также в 2,0 и 2,1 ($r < 0,000$) по сравнению с 2 и 3- группами наблюдения соответственно.

Таким образом, была отмечена взаимосвязь уровня ЭТ с тяжестью течения ХСН, а именно повышение его уровня в группе наблюдения пациентов с ХСН III ФК на 18,4%, по сравнению с ХСН ФК II ($3,04 \pm 0,1$ к $3,6 \pm 0,1$, $r = 0,001$ соответственно).

Во 2-группе наблюдения пациентов с ХСН II-III ФК отмечено статистически значимое повышение уровня ЭТ в плазме крови по сравнению с референсными значениями (1,9 и 2,5 к 0,13 ($r < 0,000$) ЭБ/мл, соответственно), а также отмечено его статистически значимое повышение по сравнению с 3- группой пациентов с ХСН II-III ФК на 1,3 ($p < 0,01$) и 1,5 ($p < 0,001$) раз соответственно. В группе 2 было обнаружено, что повышение уровня ЭТ соответствует повышению ФК ХСН (с $1,9 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,1$ ЭБ/мл, $r < 0,001$).

Таблица-2

Показатели эндотоксина и провоспалительных цитокинов при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности

Показатели	Контрольная группа, $n=20$	ХСН с низкий ФВЛЖ		ХСН с промежуточной ФВЛЖ		ХСН с сохраненной ФВЛЖ	
		II ФК $n=22$	III ФК $n=19$	II ФК $n=18$	III ФК $n=20$	II ФК $n=21$	III ФК $n=23$
Эндотоксин, ЭБ/мл	0,13 [0,07; 0,21]	3,0* [0,9; 3,9] ###	3,6 [2,5; 4,5] *; ###; ###	1,9* [0,8; 2,8] #	2,5* [1,1; 3,1] ##; ###	1,5* [0,6; 1,9]	1,7* [0,7; 2,4] ≠
ИЛ-1, нг/мл	1,6 [1,1; 3,6]	18,9* [14,2; 24,2]	23,9* [19,4; 30,2] ###	16,7** [7,6; 21,4]	21,5** [17,1; 27,6] ###	14,9** [7,9; 22,2]	18,3** [13,8; 23,2] ###
ИЛ-6, нг/мл	1,8 [1,5; 4,2]	19,6* [18,2; 22,1]	23,7* [16,6; 29,4] ###	15,8** [9,2; 19,3]	20,9** [14,2; 25,8] ###	13,9** [7,9; 19,5]	17,4** [11,7; 19,6] ###
α -ФНО, нг/мл	1,4 [0,9; 3,4]	13,5* [7,2; 16,8]	19,8* [15,2; 24,7] ###	11,0** [5,8; 15,8]	16,0** [11,4; 18,7] ###	8,8** [4,3; 13,5]	12,7** [7,9; 15,4] ###

Примечание: * - достоверность различий референсных показателей больных с ХСН ФК II - III : * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,000$..; ≠ - достоверность различий показателей ХСН II ФКи

III ФК: \neq - $p < 0,05$; $\neq\neq$ - $p < 0,01$; $\neq\neq\neq$ - $p < 0,001$, # - достоверность различий показателей групп:
- $p < 0,01$; $\neq\neq$ - $p < 0,001$; $\neq\neq\neq$ - $p < 0,000$.

В 3-группе наблюдения с ХСН отмечено статистически значимое по сравнению с референсными значениями повышение уровня ЭТ в 1,5 и 1,7 ЭБ/мл ($r < 0,000$) соответственно. Также было отмечено синхронное повышение уровня ЭТ в этой группе с увеличением ФКХСН (с $1,5 \pm 0,08$ до $1,7 \pm 0,1$ ЭБ/мл, $r < 0,05$).

Корреляционная связь между эндотоксинемией и провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и α -ФНО, ее роль в патогенезе, а также развитии неблагоприятных осложнений ХСН и взаимосвязь с тяжестью течения заболевания была определена следующим образом (табл. 3).

Во всех трех группах пациентов была обнаружена умеренная и сильная положительная корреляция уровней сывороточной эндотоксинемии с провоспалительными цитокинами. Также было отмечено, что эта корреляция согласуется с тяжестью заболевания, которая усугублялась с повышением ФК. В частности, между уровнем эндотоксинемии и ИЛ-6 при ХСН с низкой ФВЛЖ II ФК отмечена средняя ($r = 0,56$; $p < 0,01$), при III ФК - сильная положительная ($r = 0,78$; $p < 0,001$), а также между ЭТ и α -ФНО в обоих ФК отмечалась сильная положительная ($r = 0,77$; $p < 0,001$, $r = 0,89$; $p < 0,001$) корреляционная связь.

Также в этой группе наблюдения с ХСН II ФК и III ФК между уровнем ЭТ и ИЛ-1 отмечена сильная ($r = 0,74$; $p < 0,001$) и средняя положительная ($r = 0,69$; $p < 0,001$) соответственно корреляционная связь. У пациентов с ХСН II и III ФК с промежуточной ФВЛЖ между ЭТ и ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО обнаружена сильная ($r = 0,76$; $p < 0,001$), умеренная ($r = 0,68$; $p < 0,01$), сильная ($r = 0,71$; $p < 0,001$), сильная ($r = 0,71$; $p < 0,001$, $r = 0,85$; $p < 0,001$), а также умеренная ($r = 0,62$; $p < 0,01$) корреляционная связь соответственно.

В группе пациентов с ХСН с сохраненной ФВЛЖ II и III ФК между ЭТ и ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО обнаружена умеренная ($r = 0,66$; $p < 0,01$, $r = 0,58$; $p < 0,01$), слабая ($r = 0,46$; $p < 0,05$) и умеренная ($r = 0,69$; $p < 0,001$, $r = 0,60$; $p < 0,01$, $r = 0,66$; $p < 0,001$ соответственно) положительная корреляционная связь.

ХСН – это сложный клинический синдром, при котором хроническая активация нейrogормонов приводит к патологическому ремоделированию сердечно-сосудистой системы, артериальной гипоксемии организма, венозному застою и развитию системного иммуно-воспалительного процесса.

Таблица – 3

Взаимосвязь уровня эндотоксинемии с провоспалительными цитокинами у больных с хронической сердечной недостаточностью

Показатели	ХСН с низкой ФВЛЖ		ХСН с промежуточной ФВЛЖ		ХСН с сохраненной ФВЛЖ	
	II ФК n=22	III ФК n=19	II ФК n=18	III ФК n=20	II ФК n=21	III ФК n=23
ИЛ-1, нг/мл	r=0,74 p<0,001	r=0,69 p<0,001	r=0,76 p<0,001	r=0,71 p<0,001	r=0,66 p<0,01	r=0,69 p<0,001
ИЛ-6, нг/мл	r=0,58 p<0,01	r=0,78 p<0,001	r=0,68 p<0,01	r=0,85 p<0,001	r=0,58 p<0,01	r=0,60 p<0,01
α-ФНО, нг/мл	r=0,77 p<0,001	r=0,89 p<0,001	r=0,71 p<0,001	r=0,62 p<0,01	r=0,46 p<0,05	r=0,66 p<0,001

Повреждение органов-мишеней при ХСН усугубляет течение болезни [11].

Следовательно, нарушение кишечного микробиота при ХСН приводит к повышенному всасыванию эндотоксина и развитию эндотоксинемии. Это, в свою очередь, усиливает синтез цитокинов за счет усиления иммунно-воспалительных процессов [4,5,11].

Во всех трех группах пациентов в нашем исследовании уровни ЭТ увеличивались пропорционально тяжести заболевания, что приводило к статистически значимому повышению уровней сывороточных провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и α-ФНО по сравнению с референсными значениями. При этом количество ИЛ-1, ИЛ-6 и α-ФНО в сыворотке крови пациентов с низкой ФВЛЖ было в 11,8 - 14,9, 10,9 - 13,7 и 9,9 - 14,4 раз ($p < 0,001$) достоверно выше референсных значений соответственно. Полученные данные дополняют выводы, сделанные на основании ранее проведенных исследований [4, 11].

Таким образом, эти показатели были прямо пропорциональны тяжести заболевания ($p < 0,001$). Уровни сывороточной эндотоксинемии во всех трех группах пациентов имели умеренную и сильную положительную корреляционную связь с провоспалительными цитокинами. Таким образом, данная корреляция была прямо пропорциональна тяжести заболевания и сконцентрирована на высоком функциональном классе ХСН.

Вывод. Изменение кишечного микробиота при ХСН приводит к развитию эндотоксинемии и повышению уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, - 6 и α-ФНО сыворотки крови.

В течении различных гемодинамических фенотипов ХСН и развитии неблагоприятных осложнений непосредственно принимают участие эндотоксинемия и провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, имеют достоверную корреляционную связь и сконцентрированы на более высоком ФК заболевания.

REFERENCES

1. Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. – 2010. – Том 9, №7. – С. 96-104.
2. Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ва миокардиал фиброз. – Монография. – Тошкент. – 2020. – 145б.
3. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 4. – С. 4-16.
4. Егорова Е.Н. Микробиоценоз и активность воспалительного процесса толстой кишки у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Егорова, М.И. Кузьмина, В.В. Мазур [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 7. – С. 46–48.
5. Костенко В.А. Активация системного воспаления и нейрогормональный дисбаланс как возможные предикторы негативного прогноза у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 74–76.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – Том- 58.(№6). - С. 8 - 158.
7. Прозорова Г.Г. Роль системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.Г. Прозорова, А.В. Будневский, Е.С. Овсянников [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – № 67. – С. 152–158.
8. Серебрякова О.В. Цитокиновый статус у больных диабетической кардиомиопатией / О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин, Ю.В. Бакалова, В.И. Просяник // Здоровье и

- образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 54–60.
9. Тверская, М.С. Влияние естественного комплекса цитокинов на структуру и метаболизм проводящей системы сердца в норме и при увеличении гемодинамической нагрузки / М.С. Тверская, Л.В. Ганковская, В.В. Сухопарова, А.О. Вирганский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 12. – С. 681–685.
 10. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8 (136). – С. 7–13.
 11. Meng, Y. Angiotensin II regulates dendritic cells through activation of NF- κ B /p65, ERK1/2 and STAT1 pathways / Y. Meng, C. Chen, Y. Liu [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 1550–1558.
 12. Wang J.H. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway / J.H. Wang, L. Zhao, X. Pan [et al.] // Lab. Invest. – 2016. – Vol. 96, № 8. – P. 839–52.