

Белюк Н.С., Снежицкий В.А., Шулика В.Р.,
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Поступила в редакцию 13.06.2012 г.

Контакты: nbelyuk@yandex.ru
vsnezh@mail.ru

Резюме

Иммунное воспаление является важным звеном в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Показана имеющаяся при ХСН гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6). Установлено, что включение внутривенного лазерного облучения крови в стандартную схему лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН, позволяет добиться снижения уровня ФНО- α и ИЛ-6.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), внутривенное лазерное облучение крови.

■ ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований подтверждают рост заболеваемости и распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем увеличивается доля больных ХСН ишемической этиологии с неблагоприятным прогнозом [8].

В развитии учения о патогенезе ХСН условно можно выделить несколько периодов. У истоков учения находилась гемодинамическая концепция патогенеза ХСН. До недавнего времени внимание кардиологов всего мира привлекала нейрогуморальная модель, что

Цель исследования – оценить влияние комбинированной терапии с применением внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в сочетании со стандартным медикаментозным лечением на динамику провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО-α)) у пациентов с ХСН, обусловленной ИБС.

определялось интеграцией знаний кардиологии и смежных клинических дисциплин [6, 14]. По мнению ряда современных исследователей, ключевую роль в патогенезе ХСН играют иммунная активация и системное воспаление [5, 6, 9, 15, 16]. Согласно этой концепции происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка. Содержание цитокинов в плазме крови больных с ХСН независимо от ее этиологии значительно превышает нормальные значения [2, 13].

Однако причины, обуславливающие активацию иммунной системы при ХСН, до конца не выяснены [10]. Высказывается предположение, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов, главным образом фактора некроза опухоли α (ФНО-α), опосредуется высокой симпатико-адреналовой активацией [18].

Также в настоящее время исключительно важный для клинической практики вопрос, касающийся эффективности влияния на иммунный статус больных с ХСН различных лекарственных препаратов, окончательно не решен [9]. Недостаточная эффективность фармакологических методов лечения ХСН послужила основой для разработки и клинического внедрения ряда немедикаментозных методов лечения, а именно лазерной терапии (ЛТ) [3]. Лазерное излучение способствует уменьшению отека в тканях и купированию воспалительных процессов. На фоне ЛТ отмечены усиление реакции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также процессов фагоцитоза, нормализация неспецифической иммунной защиты, коррекция иммунного статуса [1]. Эффективность применения ЛТ в комплексном лечении больных ИБС уже доказана, однако обследованные пациенты в основном имели неосложненную форму ИБС без признаков ХСН [1].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 109 человек с ИБС, которые были обследованы в стационарных условиях «Гродненского областного кардиологического диспансера». Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем. Когорта пациентов была разделена на 3 группы. В группу 1 (группу сравнения) вошло 30 человек с ИБС без признаков недостаточности, среди которых было 22 (73,3%) мужчины и 8 (26,7%) женщин. Средний возраст в группе составил 56,2 (50,8–61,5) года. Группу 2 составили 38 пациентов с ИБС и явлениями ХСН без анамнеза фибрилляции предсердий (ФП), среди них было 20 (52,6%) мужчин и 18 (47,4%) женщин, средний возраст 62,3 (57,4–67,1) года. Группа 3 была образована из 41 пациента с ИБС, осложненной ХСН и ФП, среди них 31 (75,6%) мужчина и 10 (24,4%) женщин, средний возраст 60 (52,8–67,2) лет.

Распределение в группах по функциональным классам (ФК) ХСН согласно классификации NYHA (New-York Heart Association) и наличию артериальной гипертензии (АГ) представлено в таблице 1.

Дополнительно каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от проводимого лечения: А – стандартная медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики; Б – включение ВЛОК в дополнение к стандартному фармаколо-

Таблица 1
Распределение в группах по ФК ХСН и наличию АГ

Группа		1 (n=30)	2 (n=38)	3 (n=41)
ФК ХСН	Нет ХСН	30 (100%)	0	0
	I	0	0	0
	II	0	18 (47,3%)	17 (41,5%)
	III	0	15 (39,5%)	15 (36,6%)
	IV	0	5 (13,2%)	9 (21,9%)
АГ		29 (96,7%)	36 (94,7%)	38 (92,7%)

гическому лечению. Терапия пациентов во время пребывания в стационаре назначалась в соответствии с протоколами по диагностике и лечению ХСН МЗ РБ. ВЛОК выполняли с помощью аппарата лазерного терапевтического «Люзар-МП» с использованием одноразовых световодов для ВЛОК с иглой. Мощность лазерного излучения на выходе составила 2,0 мВт при длине волны $(0,67 \pm 0,02)$ мкм. Общий курс состоял из 5–6 ежедневных процедур с возможным перерывом на выходные. Время одного сеанса – 20 минут.

При сравнении групп по половому составу статистически значимых различий выявлено не было. Однако таковые имелись по возрасту: пациенты группы сравнения оказались несколько моложе относительно групп пациентов с ХСН. Данное различие, скорее всего, обусловлено тем, что осложнения развиваются при более длительном существовании ИБС у пациента. Многие исследования подтверждают увеличение риска развития ХСН с возрастом. Таким образом, в нашей работе присутствует допущение, что изменения, зарегистрированные с помощью использованных методов, обусловлены именно этиопатогенетическими факторами, лежащими в основе заболевания, а не возрастными процессами.

Критериями включения в исследование явились наличие верифицированной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз) с явлениями ХСН выше I ФК (по NYHA), а также в сочетании с ФП и АГ. Критериями исключения были: наличие клапанной патологии сердца, острого коронарного синдрома на момент обследования, инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения менее 6 месяцев в анамнезе, некорригированной функции щитовидной железы, сахарного диабета, ожирения, активного воспалительного процесса любой локализации, онкологических заболеваний, другой значимой соматической патологии, какое-либо токсическое воздействие на организм обследуемого, предполагаемая низкая приверженность пациентов к лечению или отказ от участия в исследовании.

Все пациенты подвергались двукратному обследованию: изначально (при поступлении в стационар) и повторно (непосредственно перед выпиской). Медиана лечения – 11 дней.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование, регистрацию электрокардиограммы, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографическое исследование, общеклинические анализы, биохимическое и коагулографическое исследования. Диагноз ИБС подтверждался исходя из вышеперечисленных обследований, а также с помощью велоэргометрии и коронароангиографии. Для верификации диагноза ХСН на

иммуноанализаторе Triage MeterPro (Biosite, USA) с помощью прилагаемых тест-систем проводилось определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови. Для этого производили забор венозной крови утром натощак в одноразовую вакуумную пробирку с добавлением K2EDTA в необходимой пропорции, которую затем центрифугировали в течение 2-х минут, после чего полученной плазмой заполняли тест-полоску. Время от момента забора до непосредственно анализа не превышало 20 минут. Концентрация BNP составила 281,5 (154,9–445,5) пг/мл в группе 2 (пациенты с ИБС с явлениями ХСН) и 229 (161–504) пг/мл в группе 3 (пациенты с ИБС с явлениями ХСН и ФП). В группе сравнения (группа 1) результат был равен 29 (15,9–43,3) пг/мл, что значительно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе 2 и в группе 3 (рис. 1). Между группами больных с ХСН (группы 2 и 3) статистически значимых различий по уровню BNP выявлено не было.

Дополнительно у каждого пациента определяли концентрацию ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови. Сыворотку получали из нативной венозной крови при соблюдении правил асептики и антисептики из локтевой вены в утренние часы натощак после 12-часового голодания в состоянии покоя при помощи одноразовых вакуумных пробирок без добавок при минимальном сдавлении сосудов жгутом (не превышало 1 минуты). Кровь в пробирке отстаивали в течение 20–25 минут при комнатной температуре (18–25°C) для образования фибринового сгустка, после чего сгусток обводили тонкой стеклянной палочкой, а пробирку центрифугировали 10–15 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования незамедлительно отбирали сыворотку крови и переносили в маркированные пробирки. Образцы замораживали и хранили при температуре -80°C до проведения исследований. Непосредственно перед

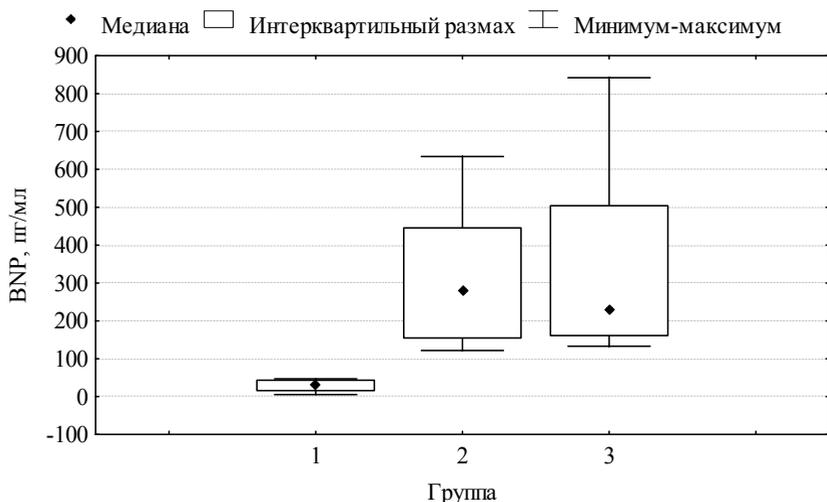


Рисунок 1
Уровень BNP в группах

Примечание: интерквартильный размах – 25% и 75%.

постановкой анализа исследуемые образцы были разморожены и тщательно перемешаны до однородной консистенции. Уровень цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) определялся путем вычисления разницы коэффициентов поглощения света опытных и контрольных образцов при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc, US). Методы данного анализа включили описательные статистики (медиана и интерквартильный размах); проверку соответствия распределения данных закону нормального распределения (W-тест Шапиро-Уилка); непараметрические тесты: ранговый ДА Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких групп, U-тест Манна-Уитни для попарного сравнения двух групп и тест Вилкоксона для сравнения двух значений, полученных у одного пациента в динамике. Сравнение частот выполнялось посредством точного теста Фишера для двух групп и теста χ^2 Пирсона в случае более чем 2-х групп.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования статистически значимые различия по уровню ФНО- α и ИЛ-6 получены при сравнении группы 1 с группами 2 и 3 (рис. 2). Так, в группе сравнения (1) концентрация ФНО- α составила 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл, что значительно ниже ($p < 0,001$), чем в группах больных с ХСН без ФП и с наличием ФП соответственно: 1,690 (1,26; 2,21) пг/мл и 1,87 (1,64; 2,39) пг/мл. Уровень ИЛ-6 также оказался значительно выше ($p < 0,001$) в группах больных с ХСН: 5,04 (3,26; 7,49) пг/мл в группе 2 и 5,13 (3,92; 12,47) пг/мл в группе 3 по сравнению с груп-

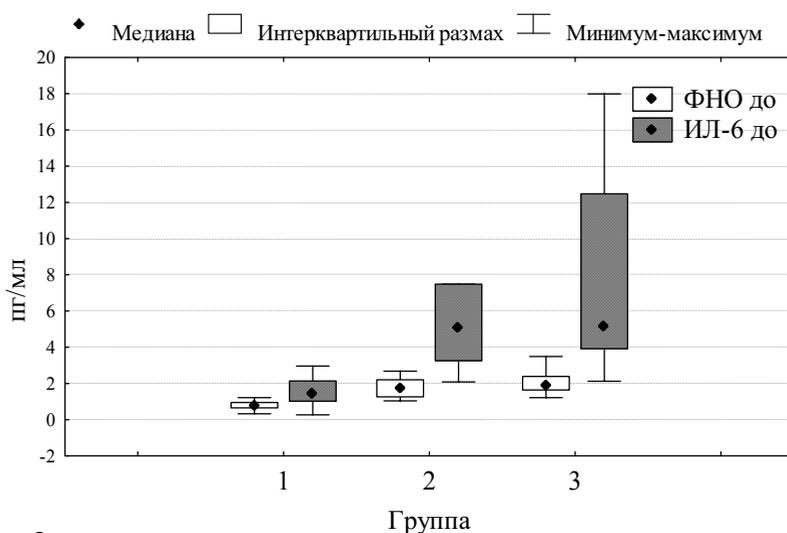


Рисунок 2
Уровень ФНО- α и ИЛ-6 в группах

Примечание: интерквартильный размах – 25% и 75%.

пой 1 – 0,76 (0,65; 0,95) пг/мл. Между группами 2 и 3 статистически значимых различий выявлено не было.

Ряд авторов ранее доказали, что при увеличении уровня некоторых провоспалительных цитокинов наблюдалось повышение функционального класса (ФК) ХСН (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – NYHA) [11] и нарушение диастолической функции сердца [19]. Высокий уровень ФНО-α вызывал прогрессирование ХСН [17] и ухудшение качества жизни. Установлено отрицательное влияние высокой концентрации ИЛ-6 на сократительную функцию сердца при ХСН [12].

Наше исследование еще раз подтверждает наличие повышенной концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН. Однако необходим поиск эффективных методов воздействия на данное звено патогенеза имеющейся патологии.

Предпринимались попытки использования цитокиновых антагонистов с целью повышения эффективности лечения пациентов с ХСН. Так, в крупных исследованиях RECOVER и RENAISSANCE изучалась эффективность лечения этанерцептом, способным связывать и инактивировать ФНО-α. Однако оба исследования были прекращены досрочно в связи с отсутствием достаточного положительного эффекта [5, 7]. В исследовании АТТАСН изучалась эффективность инфликсимаба – химерического моноклонального антитела к ФНО-α [20]. Исследование также было прекращено досрочно вследствие роста частоты госпитализаций и смертности, особенно у пациентов, получавших высокие дозы.

Также известен опыт применения ВЛОК в сочетании со стандартной терапией с целью снижения провоспалительных цитокинов у пациентов

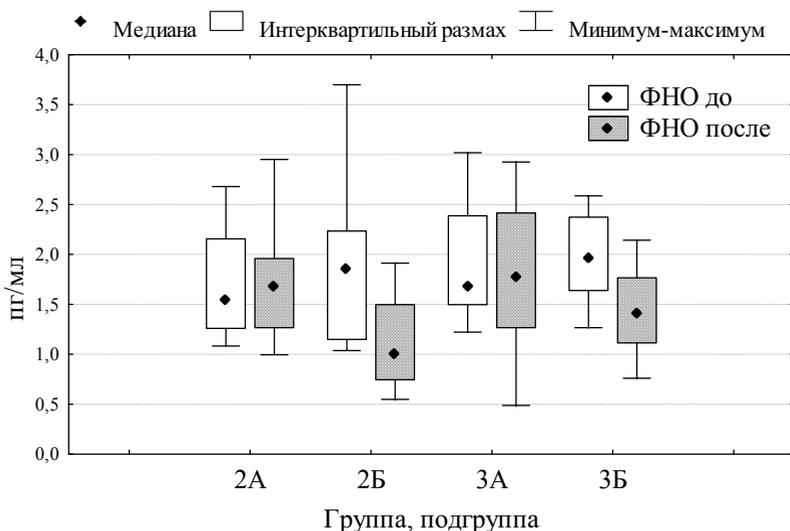


Рисунок 3
Динамика уровня ФНО-α в подгруппах групп 2 и 3

Примечание: интерквартильный размах – 25% и 75%.

с ХСН, однако все пациенты дополнительно получали «Аевит» ежедневно, который сам по себе мог оказать влияние на иммунную систему [4].

В нашем исследовании мы провели анализ эффективности комбинированной терапии с применением ВЛОК в сочетании со стандартной фармакотерапией ХСН. При оценке динамики концентрации ФНО- α (рис. 3) и ИЛ-6 (рис. 4) в условиях применения ВЛОК наряду со стандартным медикаментозным лечением получено значимое снижение данных провоспалительных цитокинов в группах пациентов с ХСН. Так, в подгруппе 2Б уровень ФНО- α ($p=0,0007$) снизился с 1,85 (1,15; 2,24) пг/мл до 1,0 (0,75; 1,5) пг/мл, а ИЛ-6 ($p=0,004$) с 5,01 (3,26; 7,48) пг/мл до 4,03 (2,55; 7,42) пг/мл. В группе 3 прослеживается аналогичная ситуация. В подгруппе 3Б концентрация ФНО- α ($p=0,0001$) соответственно до и после лечения составила: 1,96 (1,64; 2,37) пг/мл и 1,41 (1,12; 1,77) пг/мл; а концентрация ИЛ-6 ($p=0,001$) – 5,15 (4,43; 11,12) пг/мл и 4,07 (2,55; 7,75) пг/мл. В подгруппах с фармакотерапией без ВЛОК статистически значимых изменений получено не было.

■ ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало эффективность включения ВЛОК в схему стандартного медикаментозного лечения пациентов с ИБС, осложненной ХСН. Исходно более высокий уровень ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов с ХСН ишемической этиологии по сравнению с пациентами с ИБС без признаков недостаточности снижался под действием данной комбинированной терапии, что может благоприятно повлиять на течение и прогрессирование заболевания.

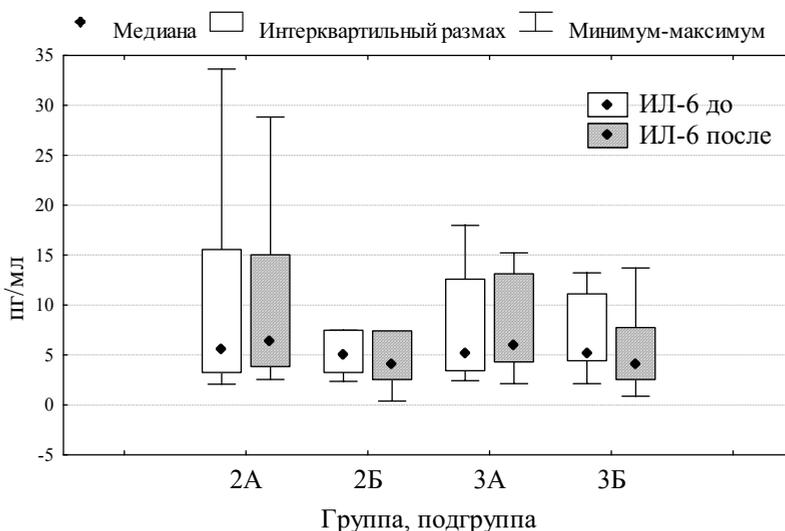


Рисунок 4
Динамика уровня ИЛ-6 в подгруппах групп 2 и 3

Примечание: интерквартильный размах – 25% и 75%.

Resume

Bialiuk N.S., Snezhitsky V.A., Shulika V.R.,
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Effect of intravenous laser blood irradiation on dynamics of proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure

Immune inflammation is an important link in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF). Hyperproduction of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) existing in CHF is shown in this article. It has been established that the inclusion of intravenous laser blood irradiation into the standard scheme of treatment in patients with ischemic heart disease complicated by heart failure, allows to reduce the level of TNF- α and IL-6.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart disease, proinflammatory cytokine, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), intravenous laser blood irradiation.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров, Н.Б. Эффективность низкоинтенсивного лазерного облучения при лечении ишемической болезни сердца / Н.Б. Амиров, А.И. Абдрахманова // *Терапевт. архив.* – 2004. – № 8. – С. 79–82.
2. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Терапевт. архив.* – 2000. – № 4. – С. 77–80.
3. Корочкин, И.М. Применение низкоэнергетических лазеров в клинике внутренних болезней / И.М. Корочкин // *Рос. мед. журнал.* – 1997. – № 5. – С. 4–10.
4. Корочкин, И.М. Эффективность применения инвазивной гелий-неоновой лазеротерапии в комбинации с тренталом у больных с хронической сердечной недостаточностью / И.М. Корочкин, И.У. Облокулов, Ю.Н. Федулаев // *Лазерная медицина.* – 2007. – Т. 11. – № 2. – С. 4–9.
5. Озова, Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // *Кардиология.* – 2007. – № 1. – С. 52–64.
6. Ольбинская, Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности. / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // *Терапевт. архив.* – 2001. – № 12. – С. 82–84.
7. Поскребышева, А.С. Современные возможности и перспективы применения иммуномодулирующей терапии при лечении хронической сердечной недостаточности / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова // *Клиницист.* – 2008. – № 1. – С. 10–18.

8. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4–8.
9. Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность / А.Т. Тепляков [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 34–40.
10. Anker S.D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S.D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – Vol. 90. – № 4. – P. 464–470.
11. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / M.A. Munger [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 723–727.
12. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis / R. Kell [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 70–78.
13. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 236–241.
14. Francis G.S. Pathophysiology of chronic heart failure / G.S. Francis // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110. – P. 375–465.
15. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // Cardiovascular Research. – 2008. – Vol. 79. – P. 360–376.
16. Mann D.L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and the foreseeable future / D.L. Mann // Circulation Research. – 2002. – Vol. 91. – № 11. – P. 988–998.
17. Mann D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart / D.L. Mann // Heart Fail. Rev. – 2001. – Vol. 6. – P. 71–80.
18. Murdoch D.R. Cardiac cachexia – lean and mean / D.R. Murdoch, J.J.V. McMurray // Eur. Heart. – 1999. – Vol. 20. – P. 1609–1611.
19. Proinflammatory cytokines, soluble Fas receptor, nitric oxide and angiotensin converting enzyme in congestive heart failure / W.T. El Sherif [et al.] // Egypt. J. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P. 39–48.
20. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial / E.S. Chung [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 3133–3140.