

УДК: 615.22:612.16

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ TNF- α И sTNFR У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Ли Ин

Отделение кардиологии клинической больницы при медицинском институте Университета Бэйхуа, Китай

РЕЗЮМЕ

Исследованы изменения уровня TNF- α и sTNFR в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) на фоне терапии. Обследовано 64 пациента с СН II-IV ФК в соответствии с NYHA функциональной классификацией. Пациенты с СН III-IV ФК разделены на 2 группы: с сердечной кахексией (СК) и без СК. Контрольная группа - 16 практически здоровых лиц. До и после лечения определялись уровень TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ в сыворотке крови методом ELISA. Результаты измерений позволяют использовать полученные данные как критерий при постановке диагноза СН и оценке эффективности ее лечения. Степень увеличения концентрации изученных факторов в сыворотке крови позволяет оценить степень выраженности СН, что дает право на использование антагонистов TNF- α в ее терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фактор некроза опухоли альфа, рецепторы фактора некроза опухоли, хроническая сердечная недостаточность

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из самых важных проблем в клинике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является исходом у большинства больных с различными по этиологии заболеваниями этой системы. К тому же, у большинства больных СН часто сопровождается сердечной кахексией (СК). В настоящее время в связи с научным прогрессом, исследование патогенеза ССЗ развивается до молекулярной уровня. На сегодня установлено, что в возникновении и развитии СН участвуют многие факторы, такие как иммунная система и нейрогуморальная регуляция, в том числе TNF- α и TNFR и др. Исследование, изучающее роль иммунологических факторов, открывает новую сторону СН для того, чтобы уточнить механизм ее возникновения и развития. Было показано [1-4], что высокая концентрация TNF- α тесно взаимосвязана с развитием дисфункции левого желудочка, кардиомиопатии, отека легких. По данным других авторов, повышение уровня TNF- α при СН тесно коррелировало с тяжестью заболевания [5] и развитием СК [6, 7]. Существуют мнения исследователей [8, 9] относительно связи изменения концентрации крови TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ с функциональным классом СН и СК.

Путем сопоставления концентрации уровня TNF- α и его растворимых рецепторов (sTNFR₁ и sTNFR₂) в сыворотке до и после лечения у пациентов с СН мы надеялись получить значимые показатели для уточнения диагноза и

оценки прогноза СН, и найти новые подходы к ее терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 64 пациента с СН II-IV ФК в соответствии с функциональной классификацией NYHA и EF \leq 44% , длительность заболевания составила > 2 лет. Из них 16 пациентов с СН II ФК, 24 пациента с СН III ФК и 24 пациента с СН IV ФК. Мужчин - 37, женщин - 27. Средний возраст составил 60.4 \pm 11.9 лет. Структура этиологии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 44 пациентов, ревматический порок сердца - у 9, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - у 9, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - у 1, повышение давления в легочной артерии - у 1. На момент исследования пациентов все хронические заболевания находились в состоянии ремиссии. В исследование включались пациенты не ранее, чем через полгода после острого инфаркта миокарда (ОИМ). При сравнении между группами с разными ФК СН не было значительного различия по возрасту, полу и этиологии. Выявление у пациента СК проводили при помощи адипометрии. Больные с СН III-IV ФК были разделены на две группы: с СК (n=12) и без СК (n=36). Группу контроля составили 16 практически здоровых лиц того же возраста.

Забор образца крови до лечения производили из локтевой вены утром натощак в состоянии покоя на второй день пребывания пациента в стационаре по рекомендациям [10]. К крови добавляли 2% ЭДТА и центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку

делили на 3 части и хранили в морозильной камере при - 30°C. Через 3 недели терапии производили повторный забор образцов крови по вышеуказанной методике. После окончания лечения последнего пациента в лаборатории с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) [11] во всех замороженных образцах определяли TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂. Результаты обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении уровня TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ в сыворотке до лечения, представленных в таблице 1, наблюдалось постепенное повышение уровня TNF- α с повышением ФК СН. В сравнении с группой контроля, уровень TNF- α у группы пациентов с СН был значительно выше (P<0.01). Уровень TNF- α у группы с СН III-IV ФК также был значительно выше, чем у пациентов с СН II ФК (P<0.01), тогда как в сравнении с группой пациентов с СН IV ФК уровень TNF- α у группы с СН III

ФК значительно не изменялся (P>0.05). В полученных результатах измерения концентрации sTNFR₁ и sTNFR₂ наблюдалась подобная тенденция: их уровень возрастал с увеличением ФК СН. Уровень TNF- α прямо коррелирует с уровнями sTNFR₁ и sTNFR₂ во всех группах пациентов (r_{α} и r_{R1} =0.86, P<0.01; r_{α} и r_{R2} =0.81, P<0.01; r_{R1} и r_{R2} =0.83, P<0.01).

Результаты сравнения уровня TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ до и после лечения, представленные в таблице 2, показали, что у группы с СН III-IV ФК концентрация как TNF- α , так и sTNFR₁ и sTNFR₂ после лечения в сыворотке значительно снизилась (P<0.01).

При сравнении уровня TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ в сыворотке крови в группах пациентов с СК и без СК выявлено, что до лечения концентрация TNF- α и sTNFR₂ у больных с СК была значительно выше, чем у больных без СК (P<0.01). При этом концентрация sTNFR₁ значительно не отличалась (P>0.05). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 1

Показатели уровня TNF- α и sTNFR у больных разными функциональными классами СН до лечения. (pg/ml, M \pm δ)

Показатель	Группа контроля n=16	СН II ФК n=16	СН III ФК n=25	СН IV ФК n=23
TNF- α	5.32 \pm 5.33	10.20 \pm 5.33	36.56 \pm 8.34	38.60 \pm 10.18
sTNFR ₁	439 \pm 86	757 \pm 120	1868 \pm 251	1934 \pm 432
sTNFR ₂	358.5 \pm 38	693.7 \pm 188	1256.3 \pm 197	1317.6 \pm 266

Таблица 2

Показатели уровня TNF- α и sTNFR у больных с СН до и после лечения у пациентов с СН III-IV ФК (pg/ml, M \pm δ)

Показатель	До лечения	После лечения	P
TNF- α	38.08 \pm 7.15	19.28 \pm 6.08	< 0.01
sTNFR ₁	1941.6 \pm 409	1534.7 \pm 326	< 0.01
sTNFR ₂	1347 \pm 206	1170 \pm 212	< 0.01

Таблица 3

Показатели уровня TNF- α и sTNFR в группах пациентов с СК и без СК до лечения (pg/ml, M \pm δ)

Показатель	Группа с СК	Группа без СК	P
TNF- α	7.28 \pm 8.15	34.29 \pm 7.16	< 0.01
sTNFR ₁	2031.3 \pm 532	1815.5 \pm 373	> 0.05
sTNFR ₂	1514 \pm 236.6	1208 \pm 1767	< 0.01

ВЫВОДЫ

1. С повышением функционального класса СН уровень TNF- α , sTNFR₁ и sTNFR₂ в сыворотке крови также повышается, в то время как на фоне улучшения ее течения под действием лекарственной терапии он достоверно снижается, что позволяет использо-

вать его в качестве показателя степени тяжести течения СН и эффективности ее терапии.

2. Уровень TNF- α и sTNFR₂ у пациентов с СК значительно выше, чем без нее, а уровень sTNFR₁ существенно не отличается. Изменение уровня TNF- α и sTNFR₂ имеет большее значение для оценки прогрессирова-

ния и прогноза при СН, а уровень sTNFR₁ может служить только в качестве показателя контроля ее прогрессирования.

3. Возникает необходимость дальнейшего более глубокого изучения причастности

TNF- α и sTNFR к развитию и прогрессированию СН, а также рассмотрению антагонистов TNF- α как дополнительной линии в терапии пациентов с этим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suffredini A.F., Fromm R.E., et.al. // N Engl J Med. 1989. Vol. 321. P. 280-287.
2. Hegewisch S, Weh H.J., et.al. // Lancet. 1990. Vol. 2. P. 294-295.
3. Millar A.B., Singer M., et.al. // Lancet. 1989. Vol. 2. P. 712-713.
4. Yokoуama T. et.al. // J Clin Invest. 1993. Vol. 92. P. 2303-2312.
5. Чжан Гуанчжэн и др. // Китайская кардиология. 1998. Т. 3ю № 3. С. 185-187.
6. Mc Murray J., Abdullah I., Dargie H.J., et.al. // Br Heart J. 1991 Nov. Vol. 66. № 5. P. 356-358.
7. Torre Amione G. et.al. // Circulation. 1996 Feb 15. Vol. 93. № 4. P. 704-711.
8. Levine B. et.al. // N Engl J Med. 1990. Vol. 323. P. 236-241.
9. Ferrari R., Bachetti T., et.al. // Circulation. 1995. Vol. 92. P. 1479-1486.
10. Чжу Сюнь. Техника определения клеточного фактора, Издательство "Chang chun". 1994. 592 с.
11. Ян Синьго, Ши Сяньюнь, Современная диагностика и терапия сердечной недостаточности. Первое издание, Народное военно-медицинское издательство. 1997. С. 65-77.

ЗМІНИ РІВНЕЙ TNF- α ТА sTNFR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ

Li In

Відділення кардіології клінічної лікарні медичного інституту Університета Бейхуа, Китай

РЕЗЮМЕ

Досліджені зміни рівня TNF- α та sTNFR у сировотці крові пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (СН). Обстежено 64 пацієнта з СН II-IV ФК за класифікацією NYHA. Пацієнти з СН III-IV ФК були поділені на 2 групи: тих, що мали, та тих, що не мали, серцевої кахексії. Контрольна група складалась з 16 осіб. До та після лікування всім досліджували рівень TNF- α , sTNFR₁ та sTNFR₂ за методом ELISA. Результати дослідження дозволяють використати отримані результати, як критерій для уточнення діагнозу та для оцінки ефективності лікування. Ступінь збільшення концентрації вивчених факторів дозволяє оцінити СН та використовувати антагоністи TNF- α в її терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фактор некрозу пухлини альфа, рецептори до фактору некрозу пухлини, хронічна серцева недостатність

CHANGE OF LEVELS TNF- α AND sTNFR FOR THE PATIENTS WITH A CHRONIC HEART FAILURE ON A BACKGROUND OF THERAPY

Lie In

Adjoining of Cardiology at Clinical Hospital At Medical Institute of University Beihua University, China

SUMMARY

The changes of a level TNF- α and sTNFR in serum of blood for the patients with a chronic heart failure (CH) on a background of therapy are researched. 64 patients with CH II-IV FC are inspected according to NYHA by functional classification. The patients with CH III-IV FC are divided into 2 groups: with a cardiac cachexia (CC) and without CC. Control group - 16 practically healthy people. Before treatment a level of sTNFR₁ and sTNFR₂ in serum of blood is defined by ELISA method. The observed data allow to utilize the obtained data as a criterion at production of the diagnosis CH and evaluation of efficacy of the treatment. The degree of augmentation of concentration of the investigated factors in serum of blood allows to estimate a degree of manifestation CH, that would entitle the usage of antagonists in the therapy.

KEY WORDS: the factor of a necrosis of a tumor alpha, receptors of the factor of a necrosis of a tumor, chronic heart failure