

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.А. Шостак, А.С. Поскребышева, А.А. Копытова

РГМУ, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, Москва

Резюме

Цель. Исследовать провоспалительные цитокины и мозговой натрийуретический пептид у больных ревматическими пороками сердца (РПС) и ИБС, осложненными хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследовано 16 больных с РПС и 38 с ИБС, все с признаками ХСН II - IV ФК по NYHA (IIA-III стадией по классификации Н. Д. Стражеско - В. Х. Василенко) и 30 клинически здоровых лиц - контрольная группа. Больным применялись клинические и общепринятые лабораторные и инструментальные методы обследования с тщательным анализом Эхо-КГ; проводилось количественное определение сывороточных ФНО- α , ИЛ-6 и мозгового натрийуретического пептида (МНУП) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлена прямая зависимость между содержанием цитокинов и МНУП в крови и тяжестью клинического состояния больного с ХСН. Показано достоверное отличие указанных показателей при ХСН ишемической и не ишемической (РПС) природы. Концентрация ФНО- α была минимальной при митральном стенозе. Максимальные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α наблюдались при трикуспидальной недостаточности. Концентрация ФНО- α нарастала при увеличении линейных размеров сердца (при увеличении ЛП>50мм в 2,97 раза, при КДР>56мм - в 1,58 раза, при уменьшении ФВ<40 % в 2,3 раза). Подобные, но менее выраженные тенденции, наблюдались в отношении МНУП.

Заключение. Установлено достоверное отличие изученных показателей при ХСН ишемической и не ишемической (РПС) природы. Отмечено, что, несмотря на однотипность клинических проявлений ХСН, уровень биологических показателей воспаления был достоверно ниже при РПС, чем при ИБС, что требует дальнейшего обсуждения.

Ключевые слова: *ревматические пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, мозговой натрийуретический пептид*

Изучение динамики показателей заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), ревматическими пороками сердца (РПС) в Российской Федерации позволяет говорить об относительном благополучии (число больных ОРЛ в 2001 г было на 47,9%, с РПС на 2,4 % ниже, чем в 1998 г), однако такое резкое уменьшение больных с диагнозом ОРЛ может отражать мнимое благополучие, связанное с разницей в терминологии в МКБ 9 и МКБ 10, введенной в действие в РФ с 1999г. Если диагноз оформлен, как "активная фаза ревматизма", а не ОРЛ, то такой больной остается неучтенным, ибо в МКБ 10 имеется только термин ОРЛ. Примечательно, что количество больных с РПС снизилось незначительно, и может быть связано с естественной убылью пожилых пациентов. В 2001 г оно составило 233,6 тыс. человек. Потенциально это больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН), т.к. в России хирургическая коррекция пороков, по ряду причин, осуществляется в недостаточных объемах.

Несмотря на успехи, достигнутые в медикаментозном лечении больных ХСН, жизненный прогноз у них остается неблагоприятным. Одногодичная выживаемость пациентов этой категории составляет 79-86%, а при рефрактерной ХСН - 50-70%.

В настоящее время нейрогормональная теория патогенеза ХСН, в основе которой лежат нарушения функционирования симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотезин-альдостероновой (РААС) систем, не до конца оправдала возлагавшиеся на нее

надежды. Несмотря на положительные эффекты применяемых в клинике β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, ХСН нередко продолжает прогрессировать, что связывается с невозможностью полной блокады "заинтересованных" нейрогуморальных систем. В силу этого в последние годы все большее внимание исследователей и клиницистов обращается к иммунологическим аспектам патогенеза ХСН, что привело к формированию на рубеже XX и XXI вв новой дисциплины - нейро-иммуно-эндокринологии, изучающей взаимодействия перечисленных систем организма - нервной, иммунной и эндокринной.

Прямые доказательства ведущей роли цитокинов в патогенезе ХСН получены в классической экспериментальной работе В. Vozkurt и соавт. [1], в которой длительная инфузия фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) приводила не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс.

Имеются данные об повышении ФНО- α в крови при таких заболеваниях сердца, как миокардит, ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия, (B. Levine, 1990; D.J. Mann, 1994; A. Matsumori 1994; D.P. Dutka, 1993; S.D. Katz, 1994) [2-6], но подобные исследования у больных с приобретенными пороками сердца почти отсутствуют. Возможно, это объясняется тем, что РПС, по данным Фрамингенского исследования, за последние 10 лет стали значительно реже приводить к развитию ХСН, в связи с широким применением хирургической коррекции.

Несколько лучше, чем при пороках сердца, цитокиновый статус изучен при ОРЛ. На начальных стадиях ревматического

Адрес: 117869, Москва, Островитянова, 1, тел. (095) 236-99-20 (кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, РГМУ)

воспаления отмечена гиперпродукция ИЛ-1 и ФНО- α [7], а также опосредованно ИЛ-6, ИЛ-8 [7,8], источником которых являются макрофаги, инфильтрирующие клапаны сердца и синовиальные оболочки суставов, что приводит, в частности, к хемотаксису лимфоцитов. С этого момента повышается продукция ИЛ-2, вырабатываемого этими клетками, которая сохраняется от 3 до 12 мес [9,10]. Практически все авторы отмечают рост соотношения Т-хелперов (Th) и Т-супрессоров (Ts). [11]

Цитокины, продуцируемые Th1, играют патогенетическую роль в повреждении сердечно-сосудистой системы, что косвенно подтверждается более высокими сывороточными концентрациями растворимых рецепторов к ФНО- α и к ИЛ-2, а также высокими уровнями неоптерина у больных с прогностически более тяжелым РПС. Так, уровни этих веществ были значительно выше у больных с комбинированным митрально-аортальными пороками, чем у больных с изолированным митральным пороком и особенно у больных РЛ без поражения клапанов [12]. Таким образом, ФНО- α и ИЛ-2 могут служить прогностическим показателем при ОРЛ в плане формирования гемодинамически более тяжелого порока. Большинство авторов отмечают, что уровни цитокинов у больных с РПС без признаков активности и без ХСН не отличаются от контроля. Повторный рост уровней цитокинов в крови наблюдается при появлении признаков декомпенсации со стороны ХСН при РПС [7].

Одним из основных пептидов, "противостоящих" эффектам РААС, САС и провоспалительных цитокинов, является мозговой натрийуретический пептид (МНУП), который синтезируется в эндокринных кардиомиоцитах желудочков.

Считается, что у больных ХСН наблюдается компенсаторное повышение продукции МНУП в 4-6 раз по сравнению с нормой, приводящее к улучшению сократительной функции миокарда и увеличению сердечного выброса не только из-за уменьшения сопротивления периферических сосудов (уменьшения постнагрузки на миокард), но и в связи со снижением преднагрузки при сохранении адекватного венозного возврата к сердцу. Кроме того, не исключается прямой инотропный эффект МНУП на диастолическую функцию желудочков. Учитывая вышеизложенное, можно предположить ключевое значение этого пептида в сохранении компенсированного состояния больных с начальными признаками ХСН. При ХСН МНУП противодействует задержке Na^+ в организме и активации РААС. По мере прогрессирования ХСН истощаются эндокринные клетки и развивается десенсибилизация к МНУП: из-за повышенного содержания МНУП уменьшается количество его свободных рецепторов на клеточных мембранах органов-мишеней. В то же время активация РААС и САС становится более выраженной, что способствует стабилизации симптоматики ХСН [13].

В связи с большим интересом исследователей к МНУП стали появляться работы о его взаимоотношениях с иммунной системой (А.К. Kiemer, А.М. Vollmar, 2001) [14]. Установлено, что МНУП сам по себе обладает иммуномодулирующим действием у животных и человека. В ряде работ убедительно показано, что этот пептид подавляет выработку оксида азота и ряда провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1, не оказывая существенного влияния на синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и эндогенного антагониста рецептора ИЛ-1) макрофагами. Таким образом, компенсаторное действие МНУП при ХСН, описанное выше, включает и иммунную (антицитокиновую) компоненту.

Материалы и методы

Всего обследовано 100 человек, из них 70 больных РПС и ИБС (32 жен и 38 муж) и 30 клинически здоровых контрольных лиц (17 жен и 13 муж). Среди обследованных пациентов преобладали больные с хроническими формами ИБС - 38 чел. (52,8%) (23 муж и 15 жен) и РПС - 16 человек (21,4%) (5 муж и 11 жен), находившиеся в ревматологическом и терапевтическом отделениях I ГКБ им. Н.И. Пирогова. Все пациенты имели признаки ХСН II - IV ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA) (IIA - III стадий по классификации Н. Д. Стражеско - В. Х. Василенко (1935 г).

Среди больных РПС (средний возраст 62,3 г) имелось 7 случаев митрального стеноза (МС), 5 - митральной регургитации

(МР), 3 - аортальной регургитации (АР), 4 - трикуспидальной регургитации (ТР). Количество случаев не совпадало с числом больных, т.к. у некоторых больных были сочетанные или комбинированные пороки без четкого преобладания. В анамнезе у 5 больных с РПС - протезирование клапанов сердца (давностью от 2 до 20 лет), у 3 - отек легких, у 8 - сердечная астма.

Больные ИБС (средний возраст - 66,7 лет) чаще всего страдали постинфарктным кардиосклерозом - 23 человека (давность инфаркта в анамнезе составляла от 2,5 мес. до 30 лет и более). У 24 была стабильная стенокардия напряжения: II ФК - у 16 чел., III ФК - у 8. Редко ХСН и нарушения ритма развивались без предшествующего инфаркта и клиники стенокардии (4 чел.) В анамнезе у больных хроническими формами ИБС отмечалось 22 случая сердечной астмы, 4 - отека легких.

У всех обследованных пациентов были исключены онкологические, инфекционные заболевания, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа и другие формы иммуновоспалительной патологии.

Методы исследования, помимо клинического и лабораторно-инструментального обследования, включали тщательный анализ Эхо-КГ. Проводилось количественное определение ФНО- α , ИЛ-6 и МНУП в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). У всех больных забиралась кровь при поступлении. Анализы выполнялись в лаборатории патологии эритронов Государственного научного центра РАМН (к.б.н А.А. Левина и с.н.с. Л.М. Цибульская) и лаборатории клинической иммунологии Кардиологического научного центра РАМН (к.м.н. Масенко В.П.). Статистический анализ проводился с помощью электронных таблиц Excel 7,0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента

Результаты и обсуждение

Показана прямая зависимость между содержанием цитокинов и МНУП в крови и тяжестью клинического состояния больных ХСН. Наиболее информативным оказалось повышение ИЛ-6 и ФНО- α при усугублении клинических проявлений ХСН: так, при нарастании тяжести ХСН со IIА до III стадии концентрация ИЛ-6 повышалась с $4,73 \pm 1,01$ до $41,38 \pm 15,63$ пг/мл ($p=0,008$), а ФНО- α - с $8,12 \pm 2,00$ до $59,46 \pm 17,73$ пг/мл ($p=0,001$). Сходные результаты наблюдались при оценке больных ХСН по NYHA. (Диаграмма).

Диаграмма
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ (ПГ/МЛ) И МОЗГОВОГО НАТРИЙ-УРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (ФМОЛЬ/МЛ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ХСН

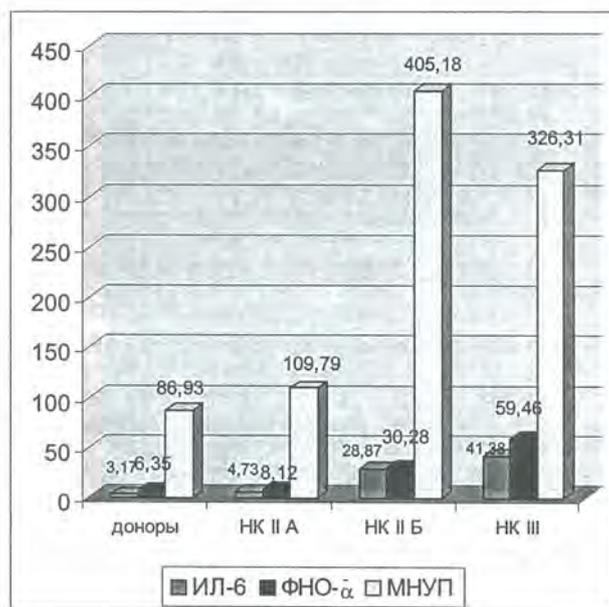


Таблица 1

СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ (ПГ/МЛ), МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (ФМОЛЬ/МЛ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХСН У БОЛЬНЫХ ИБС И РПС

ИБС	доноры	IIA ст.	III ст.	ФК2	ФК4
ИЛ-6	3,17±0,9	4,84±1,43	48,75±21,87* и **	11,36±13,47	56,42±27,83
ФНО-α	6,35±1,2	9,95±2,18	54,6±21,6* и **	11,36±3,14	69,92±21,74* и **
МНУП	86,9±14,43	144,7±41,5	417,8±131,4* и **	166,98±66,19	414,76±177,84* и **
РПС		IIA ст.	III ст.	ФК2	ФК4
ИЛ-6	3,17±0,9	4,12±0,99	7,28±3,36	6,74±4,32	4,16±1,63
ФНО-α	6,35±1,2	3,6±1,36	14,1±9,31*	7,8±6,97	12,07±9,47
МНУП	86,9±14,43	55,64±12,17	138,13±31,6*	57,94±12,07	118,18±37,4

* - достоверные различия между группами по тяжести ХСН (IIA-III стадия, 2-4 ФК)

** - достоверные отличия от доноров

При РПС наблюдались подобные тенденции, но даже на финальных стадиях ХСН уровни ИЛ-6 и ФНО-α не превышали нормальных и были достоверно ниже, чем при ИБС. Средние значения ИЛ-6 и ФНО-α при РПС составили 6,00±1,93 и 6,7±3,02 пг/мл соответственно, а при ИБС - 28,7±10,87 (p=0,019) и 34,4±11,55 (p=0,021). Были оценены не только средние уровни цитокинов, но и их изменения в зависимости от стадии ХСН: при РПС практически не наблюдалось различий в уровнях ИЛ-6 при IIA и III стадиях - 4,12±0,99 и 7,28±3,36 пг/мл (p>0,05) соответственно, однако рост ФНО-α был достоверным (с 3,6±1,36 до 14,1±9,31 пг/мл) (p<0,01). Однако абсолютные величины цитокинов в группе больных РПС были значительно ниже, чем при ИБС (табл. 1).

В большинстве исследований содержание цитокинов и МНУП изучалось при синдроме ХСН, обусловленном ИБС, реже - других заболеваниях. Результаты их разноречивы. По данным A. Deswal и N. J. Petersen (2001) [15] из 1200 пациентов уровни цитокинов были значительно выше при ИБС, чем при других заболеваниях, приведших к развитию ХСН. В то же время, A. Matsumori и соавт. [6] нашли, что увеличение концентрации ФНО-α наблюдалось чаще у больных с неишемической, чем ишемической ХСН. J.T. Parissis с соавт. полагают, что причина ХСН не влияет на уровень цитокинов в крови [16]. Работ, в которых сравнивалось бы содержание цитокинов при РПС, осложненных ХСН, нам не встретилось.

В нашем исследовании при проведении сравнительного анализа изученных показателей в зависимости от генеза ХСН (ишемической и неишемической) получены неожиданные результаты. Выявлено, что уровень показателей нейро-иммунно-эндокринного профиля, несмотря на наличие у больных однопольных клинических проявлений ХСН, был достоверно ниже при РПС, чем ИБС, (t=2,42 и p=0,019 для ФНО-α; t=2,07 и p=0,021 для ИЛ-6, t=2,23 и p=0,051 для МНУП), что требует дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что тенденции к увеличению уровней цитокинов и МНУП по мере нарастания тяжести ХСН при РПС сохранялись, но значения их даже на финальных ста-

диях ХСН достоверно не отличались от доноров.

Возможное объяснение полученным результатам следующее: низкий уровень цитокинов при РПС отражает вклад самого синдрома ХСН, а содержание цитокинов при ИБС отражает не только влияние синдрома ХСН, но и текущего атеросклеротического процесса, если расценивать его как своеобразную форму хронического воспаления. Но это только гипотеза, которая может быть доказана или опровергнута только новыми обширными исследованиями.

Нами также была сделана попытка выявить различия в содержании изучаемых веществ при различных формах РПС (при Эхо-КГ, по возможности, выделялся гемодинамически преобладающий порок). Из-за малочисленных групп больных с различными РПС получены лишь предварительные данные. Однако обращает на себя внимание тот факт, что максимальный уровень цитокинов наблюдался у больных с выраженной ТР (ИЛ-6 - 8,77 пг/мл, ФНО-α - 22,7 пг/мл), а показатель МНУП у больных с АР (116,6 фмоль/мл). Минимальная величина ФНО-α наблюдалась у больных с митральным стенозом (МС) (6,73 пг/мл). Различия в уровнях ИЛ-6 между группами больных с различными РПС были незначимыми.

Было проведено сопоставление комплекса изученных нейро-иммунно-эндокринных показателей с параметрами Эхо-КГ. Нами не отмечено различий в уровнях ИЛ-6 в зависимости от линейных размеров сердца, объемов и фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Концентрация ФНО-α нарастала при увеличении линейных размеров сердца (при увеличении левого предсердия (ЛП) >50мм в 2,97 раза, при конечно-диастолическом размере (КДР) >56мм - в 1,58 раза и при уменьшении ФВ <40 % в 2,3 раза по отношению к нормальным показателям). Подобные тенденции, но менее выраженные, выявлены по отношению к МНУП (табл. 2).

При РПС обнаружено незначительное, но достоверное, по сравнению с контролем (p<0,05), повышение уровней ФНО-α. Отмечается положительная корреляция ФНО-α с КДР и конечно-систолическим размером левого желудочка (КСР ЛЖ), что

Таблица 2

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЦИТОКИНОВ КРОВИ (ПГ/МЛ) И МНУП (ФМОЛЬ/МЛ) И РАЗЛИЧНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭХО-КГ

	КДР>56	КДР<56	КСР>42	КСР<42	КДО>150	КДО<150	КСО>68	КСО<68
ФНО-α	14,25	9*	14,25	8,86*	14,6	9*	14,6	8,07*
ИЛ-6	4,225	6,7	4,225	5,93	4,48	6,7	4,48	6,76
МНУП	117	98,35*	117	93,97*	113,58	98,35*	113,58	111,24

* различия достоверны

КДР - конечно-диастолический размер (мм)

КСР - конечно-систолический размер (мм)

КДО - конечно-диастолический объем (мл)

КСО - конечно-систолический объем (мл)

отмечалось в работе Н. Oral и соавт [17]. Последние установили, что при уменьшении размера ЛЖ после успешной операции уровень цитокинов снижался до нормы, что подтверждает предположение, что источником повышенного уровня цитокинов могут быть "перенапряженные" кардиомиоциты.

Минимальная концентрация ФНО- α при МС может быть объяснена тем, что уровень ФНО- α и других провоспалительных цитокинов повышается чаще при систолической, а не при диастолической ХСН. Так, например, японские ученые [18] обнаружили нормальный уровень ФНО- α и ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 как в венозной крови, так и в крови из ЛП и правого предсердия (ПП) у больных с МС. Эти показатели повышались у больных с МС только при присоединении тяжелой ХСН и кахексии.

Максимальные концентрации ИЛ-6 и ФНО- α получены у больных с ТР, что может быть объяснено тем, что ТР выявлялась

у больных с комбинированными пороками сердца, поэтому более высокие цифры отражали тяжесть сердечной декомпенсации.

Показатели МНУП мало различались у разных категорий больных, но имели тенденцию к увеличению у больных с АР и ТР. Как известно, источником МНУП являются кардиомиоциты желудочков, поэтому наибольшая концентрация МНУП наблюдается при пороках с выраженной дилатацией желудочков, характерной, в частности, для АР, что и было отражено в данной работе.

Заключение. Сравнительное изучение цитокинов и МНУП в зависимости от генеза ХСН показало достоверное отличие уровней указанных показателей при ХСН ишемической и неишемической (РПС) природы. Отмечено, что, несмотря на однотипность клинических проявлений ХСН, изучаемые показатели были достоверно ниже при РПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*, 1998, 97, 1382-1391
2. Dutká D.P., Elbern J.S., Delamere F. Tumor necrosis factor alpha in severe congestive heart failure. *Br. Heart J.*, 1993, 70, 141-143
3. Katz S.D., Rao R., Berman J.W. et al. Pathophysiologically correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure: relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation. *Circulation*, 1994, 90, 12-16
4. Levine 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, 236-241
5. Mann D.J., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest*, 1994, 105, 897-904
6. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1994, 72, 561-566
7. O.Yegin, M.Coskun, H.Ertug. Cytokines in acute rheumatic fever. *J. Autoimmun.*, 2001, 16(3), 363-367
8. Kutukculer N., Narin N. Plasma interleukin-7 (IL-7) and IL-8 concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 91(3), 429-436
9. Narin N., Kutukculer N., Ozyurek R., Bakiler A.R. Lymphocyte subsets and plasma IL-1 alpha, IL-2, and TNF-alpha concentrations in acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 1995, 24(6), 383-385
10. Morris K., Mohan C., Wahi P.L., et al. Enhancement of IL-1, IL-2 production and IL-2 receptor generation in patients with acute rheumatic fever and active rheumatic heart disease; a prospective study. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67(11), 1373-1375
11. Zedan M.M., el-Shennawy F.A., Abou-Bakr H.M., al-Basousy A.M. Interleukin-2 in relation to T cell subpopulations in rheumatic heart disease. *J. Rheumatol.*, 1989, 16(11), 1436-1442
12. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиол.*, 1999, 39,3, 66-73
13. Reid M.B., Li Y.P. Cytokines and oxidative signaling in skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 2001, 171, 225-232
14. Kiemer A.K., Vollmar A.M. The atrial natriuretic peptide regulates the production of inflammatory mediators in macrophages. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 68-70.
15. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, 2001, 103, 2055-2059
16. Parissis J.T., Adamopoulos S., Venetsanou K.F. et al. Clinical and neurohormonal correlates of circulating granulocyte-macrophage A9-10 colony-stimulating factor in severe heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 707-710.
17. Oral H., Sivasubramanian N., Dyke D.B. et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Eur. J. Heart Fail.*, 2000, 2(4), 387-91
18. Ikeda U., Yamamoto K., Akazawa H. et al. Plasma cytokine levels in cardiac chambers of patients with mitral stenosis with congestive heart failure. *Cardiol.*, 1996, 87 (6), 476-480

Поступила 9.12.04

Abstract

N.A. Shostak, A.S. Poskrebysheva, A.A. Kopytova

Evaluation of proinflammatory cytokines and brain natriuretic peptide in patients with rheumatic heart diseases and coronary heart disease complicated by chronic heart insufficiency

Objective. To study proinflammatory cytokines and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with rheumatic heart diseases (RHD) and coronary heart disease (CHD) complicated by chronic heart insufficiency (CHI).

Material and methods. 54 pts with CHI (among them 16 with RHD and 38 with CHD with signs of CHI of II-IV functional class according to NYHA that correspond to IIA-III stage according to N.D. Strazesco-V.H. Vasilenko classification) and 30 healthy persons of control group were examined. Besides clinical evaluation common laboratory and instrumental methods were used. Thorough echocardiography analysis, quantitative evaluation of serum TNF α , IL6 and BNP by immuno-enzyme assay was performed.

Results. Direct correlation between cytokines and BNP levels and pts with CHI clinical state severity was revealed. These indices significantly differed in coronary and non-coronary (RHD) CHI. TNF α concentration was minimal in mitral stenosis. Maximal concentrations of IL6 and TNF α were revealed in tricuspid regurgitation. TNF α concentration elevated with increase of heart linear dimensions. BNP showed similar but less prominent tendencies.

Conclusion. Significant difference of studied indices in coronary and non-coronary (RHD) CHI was shown. Despite of similarity of CHI clinical features levels of inflammation biological indices in RHD was significantly lower than in CHD that requires further discussion.

Key words: *rheumatic heart diseases, chronic heart insufficiency, tumor necrosis factor α , interleukin 6, brain natriuretic peptide.*