

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

К.И. Прощаев^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
А.Н. Ильницкий¹, доктор медицинских наук, доцент, **В.И. Бессарабов**¹, кандидат
химических наук, **Т.В. Павлова**², доктор медицинских наук, профессор,
Т.В. Кветная³, доктор биологических наук, профессор, **О.А. Болховитина**², **Н.М. Позднякова**^{1,2}

¹Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр
«Геронтология», Москва; ²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Белгород; ³Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

E-mail: prashchayeu@mail.ru

В статье охарактеризован вклад в патогенез хронической сердечной недостаточности различных сигнальных молекул и подсистем с точки зрения нейроиммуноэндокринологии. Показано значение цитокинов и эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания. Выдвинута новая гипотеза о значении фактора некроза опухоли-α в развитии хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейроиммуноэндокринология, пожилой возраст, цитокины, фактор некроза опухоли-α

MOLECULAR BASIS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF HEART FAILURE IN MIDDLE AND OLD AGE

K.I. Prashchayeu^{1,2}, **A.N. Ilnitski**¹, **V.I. Bessarabov**¹, **T.V. Pavlova**², **T.V. Kvetnaya**³, **O.A. Bolhovitina**², **N.M. Pozdnyakova**^{1,2}

¹Non-commercial Organization «Researching Medical Center «GERONTOLOGIY», Moscow, Russian Federation,

²National Research University Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation,

³Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch
of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

This article discusses the current level of research on the molecular mechanisms of development and progression of chronic heart failure in elderly and senile age. Described contribute to the pathogenesis of diseases of various signaling molecules and subsystems from the point of view neuro-immuno-endocrinology. The significance of cytokines and endothelial dysfunction in the pathogenesis of the disease is proved. Put forward a new hypothesis about the role of TNF-α in the development of chronic heart failure.

Key words: Chronic heart failure, neuro-immuno-endocrinology, advanced age, cytokines, tumor necrosis factor-α

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на интенсивный поиск новых методов лечения количество пациентов с ХСН в мире неуклонно растет [7]. В Европейской части РФ большинство пациентов с ХСН (65,6%) составляют лица в возрасте от 60 до 79 лет [3].

Развитие и прогрессирование ХСН обусловлено различными патофизиологическими механизмами. В течение длительного времени формировались основные концепции патогенеза ХСН, каждая из которых соответствовала определенному этапу в понимании

сути данного заболевания [1], однако ни одна из них не смогла достаточно точно описать патологический процесс и создать теоретическую базу для разработки способов коррекции развивающегося состояния.

В связи со значительным прогрессом, достигнутым в последние десятилетия в развитии биохимии, молекулярной и клеточной биологии, появлением новых представлений о молекулярных механизмах функционирования живых систем, ХСН целесообразно рассматривать с позиций нейроиммуноэндокринологии, принимая во внимание, что клетки 3 основных регуляторных систем организма (нервной, иммунной и эндокринной) синтезируют идентичные сигнальные молекулы, обеспечивающие межклеточ-

ные взаимодействия. К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты и др. Морфологическим субстратом такой общей регуляторной системы является нейроиммуноэндокринная система, состоящая из клеток APUD-серии, нейронов и иммунокомпетентных клеток [5].

Сегодня нейроиммуноэндокринология представляет собой интенсивно развивающуюся область медицинских знаний, которая охватывает не только теоретические, но и практические вопросы. Во многих исследованиях рассматриваются проблемы молекулярной сигнализации при патологии пожилого возраста [14], а также биомаркеры, играющие важную роль в патогенезе ХСН.

Целью нашего исследования было изучить содержание ряда сигнальных молекул у пациентов с ХСН разных функциональных классов (ФК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 156 пациентов, разделенных на 2 группы: 1-ю составили – 78 больных (мужчин – 54, женщин – 24) среднего возраста (от 40 до 49 лет; средний показатель 45,2±2,2 года), 2-ю – 78 пациентов (мужчин – 38, женщин – 40) пожилого возраста (от 60 до 74 лет; средний возраст 64,8±2,1 года).

В каждой группе с учетом выраженности ХСН (по классификации NYHA) было выделено 4 подгруппы: 1 – пациенты без сердечно-сосудистой и выраженной соматической патологии; 2 – с ХСН I–II ФК; 3 – с ХСН III ФК и 4 – с ХСН IV ФК.

Наличие ХСН было подтверждено результатами обследования пациентов на основании общепринятых критериев. Для оценки выраженности клинических проявлений ХСН использовали разделение по ФК с учетом критериев, предложенных Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA, 1964, VII пересмотр, 1999) в модификации Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2002).

Содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и ЕТ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем с учетом на фотометре «Multiskan Plus» при длине волны 450 нм.

Материалы обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных о содержании ФНО α в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возраста позволил выявить следующее (табл. 1).

В 1-й группе у пациентов без выраженной соматической патологии уровень ФНО α в сыворотке крови составил 74,3±1,2 пг/мл. Такие же значения выявлены у пациентов 2-й группы без значимой соматической патологии (76,7±1,6 пг/мл; $p>0,05$). Достоверно не отличался уровень ФНО α от показателя у здоровых (78,2±1,2 пг/мл; $p>0,05$) в сыворотке крови пациентов среднего возраста, страдающих ХСН I–II ФК, а у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН I–II ФК, он был достоверно выше, чем у здоровых людей такого же возраста (контроль) и у больных 1-й группы с ХСН I–II ФК (126,8 пг/мл; $p<0,05$). У пациентов 1-й и 2-й группы, страдающих ХСН III ФК, уровень ФНО α достоверно не отличался от такового у здоровых, составляя соответственно 99,1±1,9 и 126,1±3,2 пг/мл, причем степень повышения показателя у пожилых была достоверно выше ($p<0,05$). У людей среднего возраста при увеличении тяжести ХСН до ФК IV не происходило дальнейшего нарастания ФНО α (100,3±2,4 пг/мл) (по сравнению с показателем у здоровых ($p<0,05$) и у пациентов с ХСН ФК III ($p>0,05$)). Такая же закономерность прослеживалась и у пожилых пациентов с ХСН ФК IV, однако у них уровень ФНО α был достоверно выше, чем в 1-й группе и составил 129,6±4,0 пг/мл ($p<0,05$).

Анализ данных о содержании эндотелина (ЕТ) в сыворотке крови пациентов пожилого и среднего возраста показал следующее (табл. 2). У здоровых людей среднего возраста уровень ЕТ в сыворотке крови составлял 7,2±0,2 пг/мл, а у пожилых пациентов даже без значимой соматической патологии он оказался достоверно выше (10,2±0,4 пг/мл; $p<0,05$).

У пациентов среднего возраста, страдающих ХСН I–II ФК, уровень ЕТ в сыворотке крови достоверно повышался ($p<0,05$) по сравнению с таковым у здоровых (12,2±1,0 пг/мл; $p<0,05$) и сначала продолжал нарастать с увеличением тяжести ХСН (при ФК III – 19,6±2,1 пг/мл), но при ФК IV дальнейшего его увеличения не наблюдалось (20,5±0,8 пг/мл).

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ФНО α У ОБСЛЕДОВАННЫХ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ХСН (M±m)

Группа обследованных	ФНО α (пг/мл)			
	контроль (здоровые)	ХСН I–II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Среднего возраста (1-я)	74,3±1,2	78,2±1,2	99,1±1,9*	100,3±2,4*
Пожилые (2-я)	76,7±1,6	126,8±2,8*,**	126,1±3,2*,**	129,6±4,0*,**

* – $p<0,05$ по сравнению с контролем, ** – между 1-й и 2-й группами.

У пожилых пациентов, страдающих ХСН I–II ФК, уровень ЕТ в сыворотке крови был достоверно выше, чем у здоровых (17,8±2,9 пг/мл; $p < 0,05$), однако с нарастанием тяжести ХСН дальнейшего его увеличения не наблюдалось: при ФК III – 21,0±0,3 пг/мл, при ФК IV – 21,2±2,0 пг/мл. При этом если у пациентов 2-й группы с ХСН ФК I–II этот показатель был достоверно выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$), то при ФК III и IV его уровень был одинаково высоким без различий между подгруппами ($p > 0,05$).

Известно, что существует несколько взаимосвязанных компонентов иммунной системы, которые могут участвовать в патогенезе ХСН, и главные из них – провоспалительные цитокины. В настоящее время выделяют 2 основных класса таких цитокинов: вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1) и вазодепрессорные провоспалительные цитокины, к которым относятся ФНО α и интерлейкины (ИЛ)-1, 6 и 8. Цитокины действуют на клетку через высокоспецифичные клеточные рецепторы. Результатом действия цитокина может быть активация или ингибирование одной или сразу нескольких функций клетки [8].

Один из наиболее значимых для развития ХСН цитокинов – ФНО α – имеет патогенетическое значение как иммуномодулятор, оказывает провоспалительное действие, но в то же время обладает проатерогенным эффектом, вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов. Доказано, что ФНО α индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов. Взаимодействие ФНО α со специфическими рецепторами кардиомиоцитов приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра медиаторов. При патологии апоптоз утрачивает адаптивный характер, присущий нормально функционирующим системам клеток. Так, у пациентов с ХСН уменьшение количества жизнеспособных кардиомиоцитов в результате их апоптоза обуславливает снижение сократительной функции миокарда и прогрессирование заболевания. На поверхности кардиомиоцитов взрослого человека экспрессируются так называемые рецепторы смерти. ФНО α запускает процесс апоптоза, связываясь с данным типом рецепторов, а также усиливает процессы оксидативного стресса кардиомиоцитов. Связывание ФНО α с рецепторами смерти и оксидативный стресс

инициируют каспазный каскад в кардиомиоците. В свою очередь фермент каспаза-3 запускает генетическую программу гибели клетки [13].

ФНО α обладает способностью индуцировать гипертрофию миокарда. Полагают, что воздействие ФНО α на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса. По данным многих исследований, снижение концентрации ФНО α на фоне лечения проследивается у больных с клиническим улучшением, а стойкое увеличение его уровня – с уменьшением продолжительности жизни пациентов.

Полученные нами при изучении возрастных особенностей цитокинемии при ХСН данные также свидетельствуют в пользу первичной роли ФНО α в развитии этой патологии, поскольку усугубление ХСН не сопровождается увеличением выраженности цитокинемии ни в среднем, ни в пожилом возрасте. При этом нарастание степени цитокинемии более выражено в пожилом возрасте: при I–II ФК – в 1,6 раза, при III ФК – в 1,3 раза, при IV ФК – в 1,3 раза [11].

Эндотелий по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский паракринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [10]. С нарушения функции эндотелия начинается весь сердечно-сосудистый континуум, ведущий от начальных проявлений болезни к смерти пациента [12]. Основная роль эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжении [16].

Особенностью синтеза сигнальных молекул клетками эндотелия у пожилых является его меньшая интенсивность, чем у людей молодого и зрелого возраста, поскольку у пожилых эндотелиоциты имеют ряд морфологических особенностей: гетерохромность ядра; уменьшение количества рибосом (что приводит к снижению белково-синтетической функции клеток); увеличение количества лизосом;

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ЕТ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ХСН (M±m)

Группа обследованных	ЕТ, пг/мл			
	контроль (здоровые)	ХСН I–II ФК	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Среднего возраста (1-я)	7,2±0,2	12,2±1,0*	19,6±2,1*,***	20,5±0,8*
Пожилые (2-я)	10,2±0,4**	17,8±2,9*,**	21,0±0,3*	21,2±2,0*

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** – между 1-й и 2-й группами, *** – по сравнению с предыдущей по ФК подгруппой.

нарушение структуры миофибрилл; изменения строения митохондрий – гибель крист, набухание и разрушение отдельных органелл (это влечет за собой нарушение энергосинтетических процессов) [6, 17]. Вместе с тем основные регуляторные функции эндотелия (сосудодвигательная, антитромбоцитарная, антикоагулянтная, тромболитическая, противовоспалительная, антиоксидантная, антипролиферативная) в пожилом возрасте при отсутствии заболеваний аналогичны таковым на более ранних этапах онтогенеза. Эндотелий вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты: брадикинин, простагландин, простагландин E_2 , эндотелиальный фактор гиперполяризации; вазоконстрикторы и проагреганты, ангиотензин II, серотонин, простагландин $F_{2\alpha}$, лейкотриены C_4 , D_4 , тромбоксан A_2 , гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [4]. Действие медиаторов и нейрогормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия [9].

Нарушения тех или иных функций эндотелия, особенно в пожилом возрасте, когда на фоне морфологических изменений формируются особенности его деятельности в норме, приводят к быстрому развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В этом отношении важна сосудодвигательная функция эндотелия, которая регулируется значительным количеством сигнальных молекул и страдает в первую очередь при хронической сосудистой патологии.

Все большую доказательную базу получает гипотеза о главенствующей роли дисфункции эндотелия в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечной недостаточности [15].

Основные факторы риска развития ХСН (такие как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, возраст) во многом реализуют свое патологическое влияние именно через эндотелиальную дисфункцию [2].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев сердечно-сосудистого континуума. Имеются веские доказательства участия эндотелиальной дисфункции в генезе ишемии миокарда, атерогенезе, ремоделирования левого желудочка и ХСН. Вместе с тем необходимо уточнить вклад возрастных различий эндотелиальной дисфункции в развитие ХСН.

ВЫВОДЫ

1. При ХСН наблюдается высокая цитокинемия (показатель ФНО α) у людей как среднего, так и пожилого возраста. При этом нарастание цитокинемии более выражено в пожилом возрасте: при I–II ФК – в 1,6 раза, при III ФК – в 1,3 раза, при IV ФК – в 1,3 раза. В то же время усугубление ХСН не сопровождается нарастанием цитокинемии ни в среднем, ни в пожилом возрасте.

2. В пожилом возрасте имеется изначальная «скомпрометированность» нейроиммуноэндокринных взаимоотношений, о чем свидетельствует уровень ЕТ в среднем возрасте в пределах 7,2 пг/мл у обследованных без ХСН, а у пожилых без ХСН – 10,2 пг/мл.

3. В клинической практике у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН, наряду с клинико-инструментальными данными целесообразно определять уровень ЕТ и ФНО α для оценки общего состояния больных как итог полиморбидного континуума.

ЛИТЕРАТУРА

- Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. – 2000; 2: 48–50.
- Андреев Д.А., Рыкова М.С. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности // Клиническая медицина. – 2004; 6: 4–8.
- Беленков Ю.Н., Смирнова Е.А., Мареев В.Ю. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. – 2011; 12, 5 (67): 255–9.
- Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. – 2008; 2 (8): 36–41.
- Кветной И.М. APUD-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) // Успехи физиол. наук. – 1987; 18 (1): 84–102.
- Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция // Кровообращение и гемостаз. – 2003; 2: 4–15.
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007; 7: 25–7.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность. – 2000; 4: 139–43.
- Нестерко А.О., Рукавишников С.А., Яковлев А.А. Опыт применения определения мозгового натрийуретического пептида (BNP) у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009; 6: 34–7.
- Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции // Тер. архив. – 2005; 77 (9): 88–93.
- Прошачев К.И., Болховитина О.А., Павлова Т.В. и др. Клиническая нейроиммуноэндокринология хронической сердечной недостаточности у людей старших возрастных групп // Совр. пробл. науки и образования. – 2011; 6; URL: www.science-education.ru/100-5149 (дата обращения: 25.07.2012).
- Шляхто Е.В., Ситникова М.Ю. Современные методы оценки прогноза при сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2009; 10, 6 (56): 322–34.
- Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста: научно-практическое пособие для врачей. – Самара, 2007.
- Bozkurt B., Mann D. Use of biomarkers in the management of heart failure // Circulation. – 2003; 107: 1231–3.
- Maliukova N.G. Interrelation between lipid peroxidation and indices of hemocoagulation in patients with chronic heart failure resulted from ischemic heart disease // Lik. Sprava. – 2007; 1–2: 32–5.
- Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play // Eur. J. Heart Fail. – 2001; 3: 395–7.
- Winter B., De Man J. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: Effect on gastrointestinal motility // World J. Gastroenterol. – 2010; 16 (44): 5523–35.