

Полунина Е. А., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Кантемирова Б. И., Полунина О. С.
 ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

УРОВЕНЬ ФРАКТАЛКИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ФРАКТАЛКИН, ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ссылка для цитирования: Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Кантемирова Б.И., Полунина О.С.

Уровень фракталкина при хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести. Кардиология. 2018;58(8):54–57

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ изменений уровня фракталкина у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) и стадии заболевания. **Материалы и методы.** Всего обследовано 340 человек. Из них 280 больных ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (с сохраненной и низкой ФВ) и от стадии заболевания (с I по III стадию). В группу контроля вошли 60 соматически здоровых лиц. Уровень фракталкина определялся методом иммуноферментного анализа в плазме крови. **Результаты.** Выявлено увеличение уровня фракталкина у больных ХСН с сохраненной и низкой ФВ по сравнению с группой контроля. Увеличение уровня фракталкина носило более выраженный характер у больных с низкой ФВ. В группе больных с сохраненной ФВ IIБ+III стадии наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня фракталкина по сравнению с больными с I по III стадию. Методом корреляционного анализа установлено наличие взаимосвязей между уровнем фракталкина и клиническими проявлениями ХСН. **Заключение.** Выявлено увеличение уровня фракталкина в плазме крови у больных ХСН по сравнению с группой контроля, которое носило более выраженный характер у больных с низкой ФВ и наличие корреляционных связей уровня фракталкина с показателями клинических проявлений ХСН.

Polunina E.A., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Kantemirova B.I., Polunina O.S.
 Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia

FRAC TALKINE LEVEL IN CHRONIC HEART FAILURE OF VARYING SEVERITY

KEYWORDS: CHRONIC HEART FAILURE, FRAC TALKINE, LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

For citation: Polunina E.A., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Kantemirova B.I., Polunina O.S.

Fractalkine level in chronic heart failure of varying severity. Kardiologiia. 2018;58(8):54–57

SUMMARY

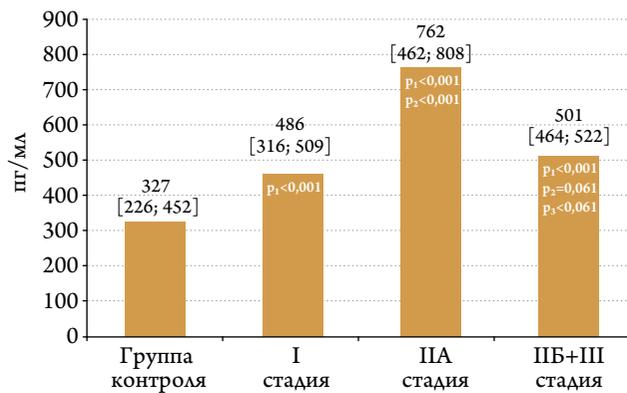
Purpose of research. To examine the level changes of fractalkine in patients with chronic heart failure (CHF) depending on the ejection fraction of the left ventricle and the stage of the disease. **Materials and methods.** In total 340 people were examined. Of these, 280 patients with CHF divided into groups depending on the ejection fraction of the left ventricle (with a preserved and reduced ejection fraction) and the stage of the disease (stage I to III). Fractalkine level was determined by method of enzyme immunoassay in blood plasma. **Results.** We revealed an increase in the level of fractalkine in patients with CHF with preserved and reduced ejection fraction compared with the control group. An increase in the level of fractalkine was more pronounced in patients with reduced ejection fraction. In the group of patients with preserved ejection fraction of stage IIБ+III, a statistically significant decrease in the level of fractalkin was observed in comparison with patients with stage I to stage III. The method of correlation analysis established that there is a correlation between the level of fractalkine and clinical manifestations of CHF. **Conclusion.** It was revealed an increase in the level of fractalkine in blood plasma in patients with CHF with the control group, which was more pronounced in patients with reduced ejection fraction and the presence of correlation level fractalkine with indicators of clinical manifestations of CHF.

Патогенез ХСН – сложный и многофакторный процесс, который уже много лет является предметом дискуссий в свете появления новых концепций и моделей развития. В последние десятилетия внимание исследователей привлекает изучение роли активации системы цитокинов в патогенезе ХСН [1].

Цитокины обладают самым широким спектром патологических воздействий как на развитие, так и на прогрессирование ХСН независимо от ее этиологической основы. Степень повышения уровня цитокинов напрямую взаимосвязана с клинической выраженностью ХСН и, по мнению большинства исследователей, лежит в основе развития нару-

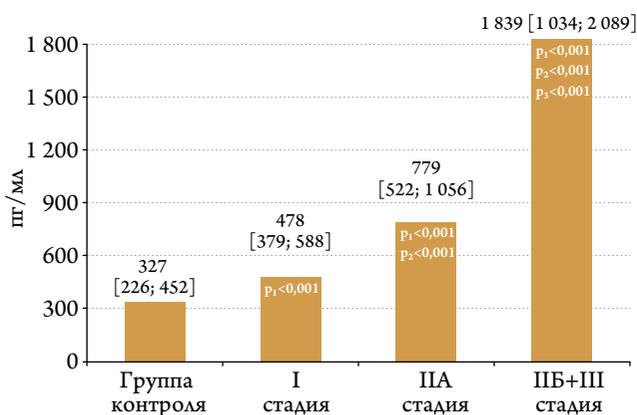
шения эндотелиальной функции, постепенного разрушения внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, с дилатацией желудочков и гипертрофией кардиомиоцитов, что способствует развитию диастолической и систолической дисфункции и появлению клинических проявлений ХСН [2].

К хемоаттрактивным цитокинам, небольшим по размеру белкам, обладающим способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток, относится фракталкин или хемокин CX3CL1 [3]. Важная патогенетическая роль фракталкина и его рецептора CX3CR1 доказана у больных с сердечно-сосудистой патологией: в развитии рестеноза после коронарного стентирования, сосудистой дисфунк-



p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля;
 p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных I стадией;
 p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ХСН II А стадии.

Рисунок 1. Уровень фракталкина у больных ХСН с сохраненной ФВ



p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля;
 p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных I стадией;
 p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ХСН II А стадии.

Рисунок 2. Уровень фракталкина у больных ХСН с низкой ФВ

ции, в атерогенезе и дестабилизации бляшки при поражении коронарных сосудов, при отторжении трансплантированного сердца. Установлена роль фракталкина в качестве прогностического маркера и независимого предиктора риска смерти у больных с ИМ, артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий [4–7].

К настоящему времени представлено небольшое количество исследований по изучению уровня и роли фракталкина у больных ХСН. Большая часть из них принадлежит зарубежным авторам и носит зачастую экспериментальный характер (на животных). Активно изучаются механизмы активации и взаимодействия фракталкина и его рецептора с другими медиаторами, а также вопросы использования фракталкина в качестве терапевтической мишени. При этом ни одним исследователем не опровергается перспективность и актуальность изучения роли данного хемокина у пациентов с ССЗ и при ХСН. Цель исследования – анализ изменений уровня фракталкина у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) и стадии заболевания.

Материалы и методы

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Проведение данного клинического исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. Все участники дали письменное согласие на обследование.

Диагноз ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр), утвержденных в 2013 г. [8]. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС). Этиологическая основа ХСН: артериальная гипертензия (АГ) 2–3 степени, перенесенный ИМ, фибрилляция предсердий и стабильная стенокардия (СТ) напряжения II–III ФК. В исследование не включались пациенты старше 60 лет, с ИМТ более 30 кг/м², перенесшие ИМ в течение последних 6 месяцев и имевшие любое острое заболевание.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В группу контроля вошли по данным обследования соматически здоровые лица, которые были сопоставимы по полу и возрасту с обследуемыми больными.

Уровень фракталкина в образцах плазмы определялся методом иммуноферментного анализа (RayBiotech, Inc., США).

Обработка данных проводилась в программе STATISTICA 12.0 (StatSoft, Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,001$. В исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, поэтому данные представлены в виде Ме [5%; 95%]. Для корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию Спирмена.

Результаты

Анализ уровня фракталкина у больных СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) показал увеличение значения медианы уровня фракталкина у больных ХСН всех стадий по сравнению с группой контроля (рис. 1). Значение медианы уровня фракталкина у больных ХСН II А стадии было выше относительно группы больных ХСН I стадии. У больных ХСН II Б+III стадии наблюдалась тенденция к уменьшению значения медианы уровня фракталкина при сравнении с больными ХСН II А стадии. При этом значение медианы уровня фракталкина относительно больных ХСН I стадии было достоверно ниже ($p = 0,061$).

Среди больных СН с низкой ФВ (СНнФВ) наблюдались более высокие значения медианы уровня фракталкина при всех стадиях ХСН по сравнению с группой контроля (рис. 2). При этом медиана уровня фракталкина с I по III стадию ХСН достоверно возрастала. У больных ХСН II Б+III стадии значение медианы уровня фракталкина в 5,6 раза пре-

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов

Показатель	С сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) n=148			С низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) n=132		
	I, n=78	IIA, n=44	IIIB+III, n=26	I, n=59	IIA, n=41	IIIB+III n=32
Возраст, лет	53 [49; 60]			56 [55; 60]		
Пол:						
мужчины, n (%)	50 (33,8)			64 (48,5)		
женщины, n (%)	98 (66,2)			68. (51,5)		
Тест 6-мин ходьбы, м	299 [137; 532]			259 [78; 527]		
Баллы по ШОКС	7 [2; 17]			8 [4; 16]		
Длительность основного заболевания, лет						
АГ	15 [12; 18]			17 [14; 24]		
СТ напряжения	6 [5; 11]			8 [5; 17]		
Фибрилляция предсердий	3 [1; 5]			4 [1; 6]		
Давность перенесенного ИМ	2 [1; 5]			3 [1; 7]		
Длительность симптомов ХСН, лет	6 (2; 9)			8 (3; 10)		
Дозы применяемых иАПФ:						
эналаприл, мг/сут.	20 [5; 30]			20 [5; 30]		
каптоприл, мг/сут.	50 [25; 75]			50 [12,5; 75]		
фозиноприл, мг/сут.	10 [5; 20]			10 [5; 20]		
Дозы применяемых β-АБ:						
биспролол, мг/сут.	7,5 [2,5; 10]			7,5 [1,5; 10]		
метопролол, мг/сут.	75 [25; 100]			75 [12,5; 100]		

Различия между группами больных с сохраненной и низкой ФВ ЛЖ были статистически незначимы.

вышло аналогичный показатель в группе контроля, в 3,8 раза – в группе больных ХСН I стадии и в 2,4 раза – в группе больных ХСН IIA стадии.

При межгрупповом сравнении было установлено, что у больных СНнФВ по сравнению с СНсФВ значения медианы уровня фракталкина при ХСН I стадии были достоверно ($p=0,122$) ниже, а при ХСН IIA и IIIB+III стадиях – достоверно выше ($p=0,009$ и $p=0,001$... соответственно). Также в исследовании были получены отрицательные и положительные корреляционные связи между значением медианы уровня фракталкина, значением ШОКС и результатами теста 6-мин ходьбы (табл. 2).

Обсуждение

Результаты данного исследования демонстрируют статистически значимый рост уровня фракталкина у больных ХСН как с сохраненной, так и с низкой ФВ на всех стадиях заболевания (с I по III) относительно группы контроля. При сравнении уровня фракталкина у пациентов с разными стадиями заболевания в зависимости от ФВ нами был обнаружен ряд закономерностей. У больных СНсФВ наблюдалась тенденция нарастания уровня фракталкина с I по IIA стадию, а у больных IIIB+III стадий уровень фракталкина уменьшался до статистически незначимых различий с больными I стадии. Это может быть обусловлено тем, что в основе прогрессирования СНсФВ у больных ведущую роль начинает играть не воспалительное повреждение миокарда, а увеличение его жесткости. Данный факт требует дальнейшего изучения. Полученные данные подтверждались изменением силы корреляционных связей между уровнем фракталкина и количеством баллов по ШОКС, а также между

Таблица 2. Коэффициент корреляции между уровнем фракталкина и значением ШОКС и результатами теста 6-мин ходьбы

СНсФВ		СНнФВ
$r=0,3$ $p=0,021$ $r=-0,34$ $p=0,008$	I стадия	$r=0,39$ $p=0,001$ $r=-0,45$ $p<0,001$
$r=0,49$ $p<0,001$ $r=0,54$ $p<0,001$	IIA стадия	$r=0,53$ $p<0,001$ $r=-0,61$ $p<0,001$
$r=0,38$ $p=0,002$ $r=0,41$ $p<0,001$	IIIB+III стадия	$r=0,68$ $p<0,001$ $r=-0,75$ $p<0,001$

уровнем фракталкина и результатами теста 6-мин ходьбы. При СНнФВ уровень фракталкина увеличивался у больных с I по III стадию. При сравнении уровня фракталкина у больных СНсФВ и СНнФВ с I по IIA стадию изменения его были статистически незначимы, а при сравнении больных с IIIB+III стадией было установлено увеличение уровня фракталкина в 3,7 раза у больных СНнФВ относительно больных СНсФВ и в 5,6 раза относительно группы контроля.

Результаты нашего исследования совпадают с данными литературы о значимости фракталкина у больных ХСН. Стоит еще раз отметить, что в настоящее время имеется незначительное количество исследований, посвященных изучению уровня фракталкина у больных ХСН. Нами не были обнаружены исследования по изучению данного хемокина, исходя из деления больных на стадии заболевания.

В своих исследованиях Richter B. (2012) [9], Koller L. (2014) [10] и Laake K. с соавт. (2015) [11] пришли к выводу, что фракталкин является предиктором риска прогрессирования и смертности у больных ХСН. Кравчун П. П. с соавт.

(2015) доказали роль фракталкина в прогрессировании ХСН и развитии систолической дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением [12]. Ряд исследований подтверждает, что увеличение уровня фракталкина тесно связано с прогрессированием дисфункции ЛЖ, способствует повреждению миокарда, развитию дисфункции эндотелия, прогрессированию атеросклеротического повреждения сосудов и другим патологическим процессам, обуславливающим развитие и прогрессирование ХСН [13–16].

Таким образом, из полученных нами данных и анализа литературы следует, что увеличение уровня плазменного фракталкина ассоциировано с нарастанием тяжести и показателями клинических проявлений ХСН. Этот факт, в свою очередь, указывает на роль воспаления в прогрессировании

ХСН и на возможность использования определения уровня фракталкина в качестве прогностического маркера у больных ХСН.

Заключение

Выявлено увеличение уровня фракталкина в плазме крови у больных ХСН по сравнению с группой контроля, которое носило более выраженный характер у больных с низкой ФВ и наличие корреляционных связей уровня фракталкина с показателями клинических проявлений ХСН. Полученные данные свидетельствуют о возможности изучения уровня фракталкина у больных ХСН в качестве прогностического маркера прогрессирования ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Цой Л. Г. Цитокины и ХСН. Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2017;17 (7):72–5. [Tsoi L. G. Cytokines and chronic heart failure. Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University. 2017;17 (7):72–5.]
2. Макконен К. Ф., Суязова С. Б., Осипова О. А., Власенко М. А., Годлевская О. М., Бутикова Е. А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и с-реактивного белка у больных ХСН с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ сердца. Фундаментальные исследования. 2012; (7–1):123–7. [Makkonen K. F., Suyazova S. B., Osipova O. A., Vlasenko M. A., Godlevskaya O. M., Butikova E. A., Vlasenko O. A. The maintenance of pro-inflammatory cytokines and c-reactive protein at patients with the chronic heart failure with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle of heart. Fundamental research. 2012;7–1:123–7.]
3. Меснянкина О. А., Янчевская Е. Ю., Бен М. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; (2 (163)): 148–51. [Mesnyankina O. A., Yanchevskaya E. Yu., Ben M. Fractalkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. Kuban scientific medical Bulletin. 2017;2 (163):148–51.]
4. Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. Кубанский Научный Медицинский Вестник. 2014; (1 (143)): 31–3. [Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevostyanova I. V., Voronina L. P. The role of fractalkine as a marker of the inflammatory activity at combined respiratory cardiac pathology. Kuban scientific medical Bulletin. 2014;1 (143):31–3.]
5. Gu X, Xu J, Yang X-P, Peterson E, Harding P. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction: Fractalkine and cardiac function. Experimental Physiology. 2015;100 (7):805–17. DOI:10.1113/EP085104
6. Guo Y, Apostolakis S, Blann AD, Lip GYH. Plasma CX3CL1 Levels and Long Term Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation: The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Cerebrovascular Diseases. 2014;38 (3):204–11. DOI:10.1159/000365841
7. Njerve IU, Solheim S, Lunde K, Hoffmann P, Arnesen H, Seljeflot I. Fractalkine levels are elevated early after PCI-treated ST-elevation myocardial infarction; no influence of autologous bone marrow derived stem cell injection. Cytokine. 2014;69 (1):131–5. DOI:10.1016/j.cyt. 2014.05.022
8. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379–472. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472.] DOI:10.18087/rhfj. 2013.7.1860
9. Richter B, Koller L, Hohensinner P, Rychli K, Zorn G, Goliash G et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. Thrombosis and Haemostasis. 2012;108 (12):1220–7. DOI:10.1160/TH12-03-0195
10. Koller L, Blum S, Korpak M, Richter B, Goliash G, Zorn G et al. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure. International Journal of Cardiology. 2014;171 (1):96–7. DOI:10.1016/j.ijcard. 2013.11.082
11. Laake K, Seljeflot I, Fagerland MW, Njerve IU, Arnesen H, Solheim S. Effects on Serum Fractalkine by Diet and Omega-3 Fatty Acid Intervention: Relation to Clinical Outcome. Mediators of Inflammation. 2015;2015:1–6. DOI:10.1155/2015/373070
12. Кравчун П. П., Кадыкова О. И., Габисония Т. Н. Новые маркеры прогрессирования ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом, СД 2 типа и ожирением. Georgian medical news. 2015;238 (1):60–4. [Kravchun P. P., Kadykova O. I., Gabisoniya T. N. New markers of progression of chronic heart failure in patients with myocardial infarction, type 2 diabetes and obesity. Georgian medical news. 2015;238 (1):60–4.]
13. Altin SE, Schulze PC. Fractalkine: a novel cardiac chemokine? Cardiovascular Research. 2011;92 (3):361–2. DOI:10.1093/cvr/cvr272
14. Xuan W, Liao Y, Chen B, Huang Q, Xu D, Liu Y et al. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. Cardiovascular Research. 2011;92 (3):385–93. DOI:10.1093/cvr/cvr221
15. Полунина Е. А., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина О. С., Митрохина Д. С. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при ХСН. Астраханский медицинский журнал. 2014;9 (2):69–74. [Polunina E. A., Sevostyanova I. V., Voronina L. P., Polunina O. S., Mitrokhina D. S. The interrelation of the elevation in fractalkine levels and vascular endothelium dysfunction in chronic heart failure. Astrakhan medical journal. 2014;9 (2):69–74.]
16. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012;32(9):2045–51. DOI:10.1161/ATVBAHA.108.179705

Материал поступил в редакцию 24/02/2018