

doi : 10.52485/19986173_2021_2_10
УДК 616.12-008.464

¹ Анкудинов А.С., ¹ Калягин А.Н., ² Вихарева Е.Э.

АССОЦИИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница №1», 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель исследования. Сравнительный анализ уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ревматоидным артритом, а также поиск возможных ассоциаций с морфофункциональными показателями миокарда.

Материалы и методы. Исследуемая группа – 134 пациента с ХСН на фоне РА, и группа сравнения – 122 пациента с ХСН без РА. Функциональный класс ХСН, принявших участие в исследовании пациентов по NYHA I-II. Объем проводимой терапии ХСН в исследуемой группе и группе сравнения сопоставлены. Базисный противовоспалительный препарат для лечения РА – метотрексат. Проводились оценка морфофункциональных параметров миокарда, а также оценка уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 и их возможная взаимосвязь с морфофункциональными показателями миокарда. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически достоверные результаты. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в значения ИЛ-6: в группе ХСН и РА уровень составил $18,3 \pm 5,05$ пг/мл; в группе ХСН без РА $5,3 \pm 1,9$ пг/мл ($p = 0,004$). Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил значимых различий: $5,9 \pm 1,9$ пг/мл и $5,2 \pm 0,7$ пг/мл соответственно ($p = 0,4$). В группе ХСН и РА получены статистически значимые корреляции ИЛ-10 с ФВЛЖ ($r = -0,1$; $p = 0,02$) и NT-proBNP ($r = -0,1$; $p = 0,04$), а также ИЛ-6 с NT-proBNP ($r = 0,06$; $p = 0,03$).

Заключение. Учитывая полученные ассоциации, можно предположить, что нарастание концентрации ИЛ-6 может привести к дестабилизации течения ХСН на фоне РА, однако для подтверждения данной теории необходимо проведение проспективных исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ревматоидный артрит (РА), коморбидность.

¹Ankudinov A. S., ¹Kalyagin A. N., ²Vikhareva E. E.

ASSOCIATIONS OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 WITH SOME INDICATORS OF THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Irkutsk state medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003;

²Irkutsk City Clinical Hospital 1, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100

The aim. Comparative analysis of the levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in patients with chronic heart failure (CHF) and rheumatoid arthritis, as well as the search for possible associations with the morphofunctional parameters of the myocardium.

Materials and methods. The study group consisted of 134 patients with CHF with RA, and the comparison group consisted of 122 patients with CHF without RA. Functional class of CHF, who participated in the study of patients according to NYHA I-II. The volume of CHF therapy in the study group and the comparison group were compared. The basic anti-inflammatory drug for the treatment of RA is methotrexate. The morphofunctional parameters of the myocardium were evaluated, as well as the levels of IL-6 and IL-10 and their possible relationship with the morphofunctional parameters of the myocardium. The processing was carried out using the program STATISTICA 10.0; the paper presents statistically reliable results. The critical level of significance when testing statistical hypotheses is $p < 0.05$.

Results. Statistically significant differences in the values of IL-6 were revealed: in the group of CHF and RA, the level was 18.3 ± 5.05 pg / ml; in the group of CHF without RA, 5.3 ± 1.9 pg / ml ($p = 0.004$). Comparative

analysis of IL-10 levels revealed no significant differences: 5.9 ± 1.9 pg / ml and 5.2 ± 0.7 pg / ml, respectively ($p=0.4$). In the group of CHF and RA, statistically significant correlations of IL-10 with LVEF ($r=-0.1$; $p=0.02$) and NT-proBNP ($r=-0.1$; $p=0.04$), as well as IL-6 with NT-proBNP ($r=0.06$; $p=0.03$) were obtained.

Conclusion. Taking into account the obtained associations, it can be assumed that the increase in the concentration of IL-6 may lead to the destabilization of the course of CHF against the background of RA, but to confirm this theory, prospective studies are necessary.

Key words: chronic heart failure (CHF), rheumatoid arthritis (RA), comorbidity

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей группой патологий, приводящих к стойкой нетрудоспособности и инвалидизации. Среди данной группы стоит выделить ХСН, являющуюся закономерным исходом артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Около 1-2% взрослой популяции имеют сердечную недостаточность. В Российской Федерации насчитывается около 8 млн. человек, страдающих сердечной недостаточностью. Однако с учетом того, что существует значительная доля пациентов, имеющих бессимптомное течение ХСН, реальное количество больных данной патологией больше [1, 2]. Несмотря на активное изучение проблемы, не существует единой согласованной системы классификации причин ХСН, а только лишь множество пересекающихся потенциальных факторов и условий ее развития. На фоне многочисленных работ, проведенных исследователями в отношении ХСН, создано значительное количество рекомендаций о ведении пациентов с различными формами сердечной недостаточности. Однако часто специалисты могут сталкиваться с затруднениями при выборе того или иного варианта медикаментозной терапии в связи с ее недостаточной эффективностью либо ввиду пересечения с другими патогенетическими механизмами сопутствующих заболеваний [3, 4]. Речь идет о широкой распространенности коморбидных ассоциаций среди пациентов с ХСН [5].

Из мало изученных ассоциаций, имеющих значительное количество нерешенных вопросов в патогенетическом аспекте, важными являются ассоциации ХСН с системными аутоиммунными патологиями. Известно, что пациенты с хроническими воспалительными процессами имеют значимо повышенные риски сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Из наиболее активно обсуждаемых ассоциированных состояний, взаимосвязанных с ХСН, стоит выделить РА. Имеются данные, не только указывающие на ухудшение течения ХСН на фоне хронического воспалительного процесса, но также на роль РА как причины возникновения сердечной недостаточности. В пользу данной теории указывают данные о повышении уровня воспалительных маркеров при ХСН таких как ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа с риском новых случаев сердечной недостаточности, а также дестабилизации течения уже имеющегося заболевания [7]. Кроме того, выявлено, что коморбидность вызывает хроническое воспаление низкой степени выраженности, опосредованное цитокинами эндотелия и повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений [8].

Цель исследования. Провести сравнительный анализ уровней интерлейкина-6 и интерлейкина-10 у пациентов с ХСН и РА, а также поиск возможных ассоциаций с морфофункциональными показателями миокарда.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 256 пациентов: 134 пациента с ХСН и РА и 122 с ХСН без РА. Причины ХСН в обеих группах – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Возрастные параметры и структура причин ХСН представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	ХСН на фоне РА	ХСН без РА	p
Возраст, лет	60,6 $\pm$ 4,7	59,3 $\pm$ 5,6	0,8
Причина ХСН			
• ИБС, n (%)	(5,3%)	(7%)	0,05
• ГБ, n (%)	(8,6%)	(9%)	0,6
• ИБС + ГБ	(86,1%)	(84%)	0,6

Критериями исключения из исследования являлись: функциональный класс ХСН по *NYHA* III-IV, острые формы ИБС (ИМ, нестабильная стенокардия), IV стадия РА данным рентгенологических исследований, СКФ < 30 мл/мин, злокачественные новообразования, инфекционные воспалительные заболевания (острые или обострение хронических инфекционных воспалительных заболеваний), острое нарушение мозгового кровообращения, злоупотребление алкоголем, курение. Проводилась сравнительная оценка параметров ЭхоКГ, *NT-proBNP*. Уровень *NT-proBNP* определялся с помощью иммуноферментного анализа, диагностически значимый уровень согласно клиническим рекомендациям > 125 пг/мл [9, 10]. Диагноз РА выставлен на основании рентгенологического и серологического исследования, включавшего определение ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С – реактивного белка (СРБ). Активность воспалительного процесса оценивалась с помощью индекса *DAS28* и визуально аналоговой шкалы боли (ВАШ). Рентгенологическая стадия РА, включенных в исследование пациентов, I-III по Штейнброкеру [11]. Предварительно при включении в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений.

Обработка проводилась с использованием программы *STATISTICA 10.0*; в работе представлены статистически значимые результаты. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (*Me*) с указанием интерквартильного интервала (ИИ) (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий средних оценена с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные данные представлены в абсолютных значениях, процентных долях и их стандартных ошибках. Статистическая значимость различий качественных данных оценивалась с помощью *z*-критерия. Сила и взаимосвязь признаков оценивалась с помощью критерия Пирсона (*r*). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение. Первым этапом работы являлась оценка морфофункциональных параметров миокарда обследуемых пациентов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ морфофункциональных параметров миокарда

Параметры ЭхоКГ	ХСН с РА (<i>n</i> =134)	ХСН без РА (<i>n</i> =122)	<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
КДР, см	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, см	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, см	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, см	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г/м ²	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Е/А	1,2±0,05	1,2±0,06	0,6
ИОЛП, мл/м	32±2,5	31±4,1	0,09
ФВЛЖ, %	44,1±8,5	42,1±6,5	0,06

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – соотношение параметров трансмитрального потока, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИОЛП – изолированный объем левого предсердия.

Анализ не выявил каких-либо статистически значимых отклонений между сравниваемыми группами. Выявлены статистически значимые различия уровней *NT-proBNP*:

в группе ХСН и РА уровень данного маркера составил $306,7 \pm 51,1$ пг/мл, в группе ХСН без РА – $488,7 \pm 62,3$, ($p=0,02$).

Серологические и клинические параметры больных в группе ХСН и РА представлены в таблице 3.

Таблица 3

Серологические и клинические показатели РА

Значения	Параметры			
	АЦЦП (Ед/мл)	РФ (МЕ/мл)	<i>DAS28</i>	ВАШ
Me (Q1;Q3)	159 (27,8; 200)	24 (0;96)	5,3 (4,7;5,8)	60 (50;60)

Примечания: АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, *DAS28* - калькулятор оценки активности заболевания при ревматоидном артрите, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли.

На следующем этапе проведен сравнительный анализ уровней ИЛ-6 и ИЛ-10. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

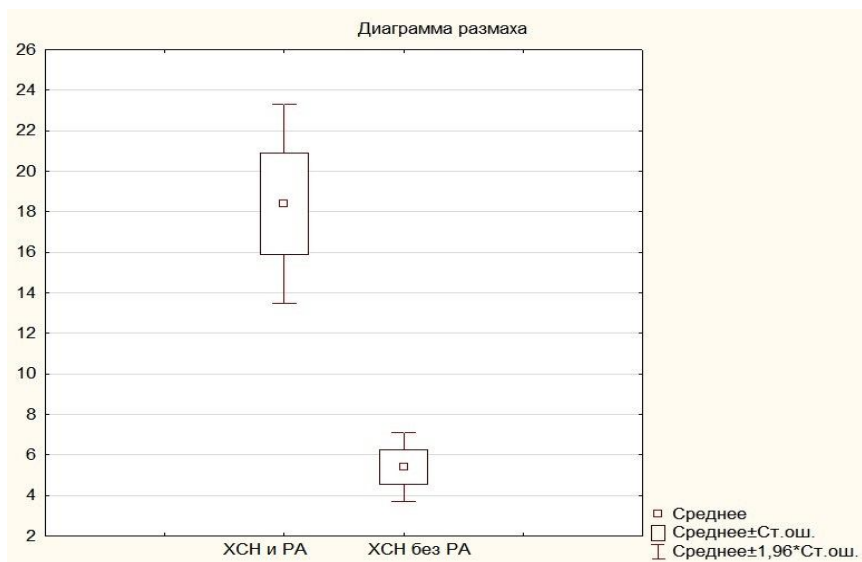


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней ИЛ-6, пг/мл.

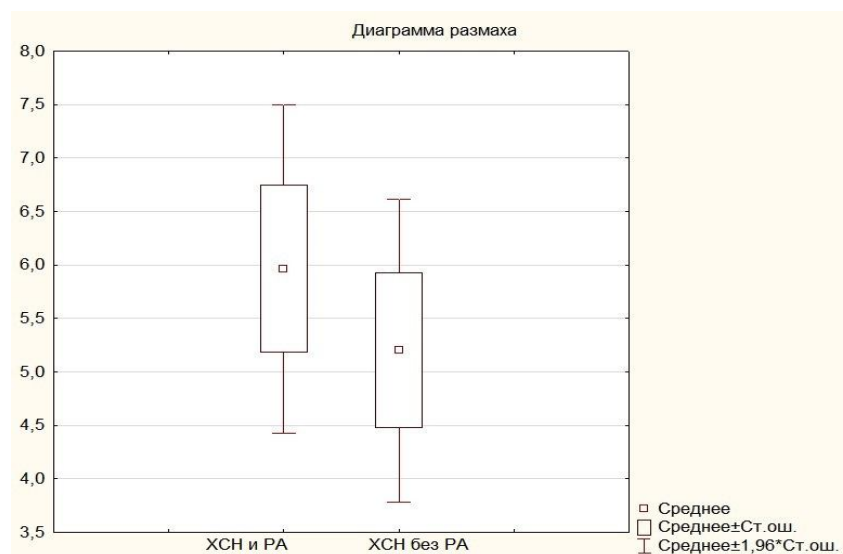


Рис. 2. Сравнительный анализ уровней ИЛ-10, пг/мл.

Анализ выявил статистически значимые различия в значениях ИЛ-6: в группе ХСН и РА уровень составил $18,3 \pm 5,05$ пг/мл; в группе ХСН без РА $5,3 \pm 1,9$ ($p=0,004$). Сравнительный анализ уровней ИЛ-10 не выявил значимых различий: $5,9 \pm 1,9$ и $5,2 \pm 0,7$ пг/мл соответственно ($p=0,4$).

На заключительном этапе работы проведен анализ возможных ассоциаций между уровнями интерлейкинов с морфофункциональными показателями миокарда и *NT-proBNP*.

Обнаружены статистически значимые ассоциации ИЛ-6 с *NT-proBNP* (рисунок 3).

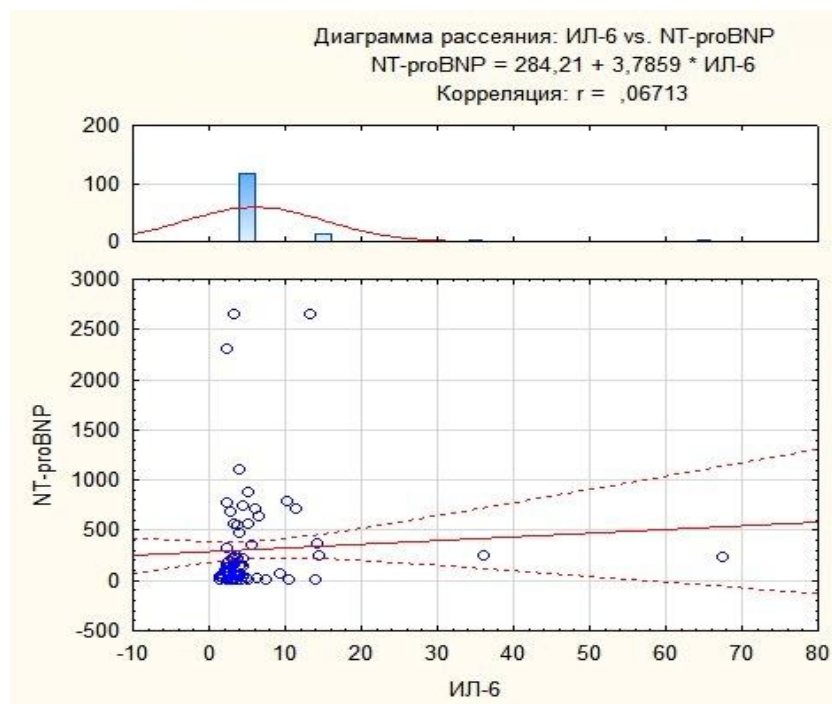


Рис. 3. Корреляционный анализ ИЛ-6 с *NT-proBNP*

Значение p составило 0,03. Выявлена статистически значимая обратная ассоциация ИЛ-10 с *NT-proBNP* (рисунок 4).

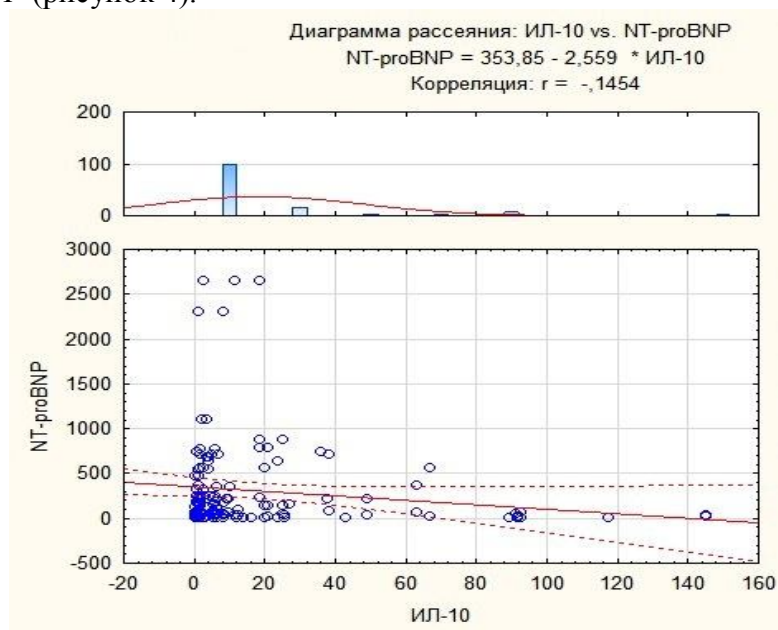


Рис. 4. Корреляционный анализ ИЛ-10 с *NT-proBNP*

Значение p составило 0,04. Также выявлена статистически значимая ассоциация ИЛ-10 с ФВЛЖ (рисунок 5).

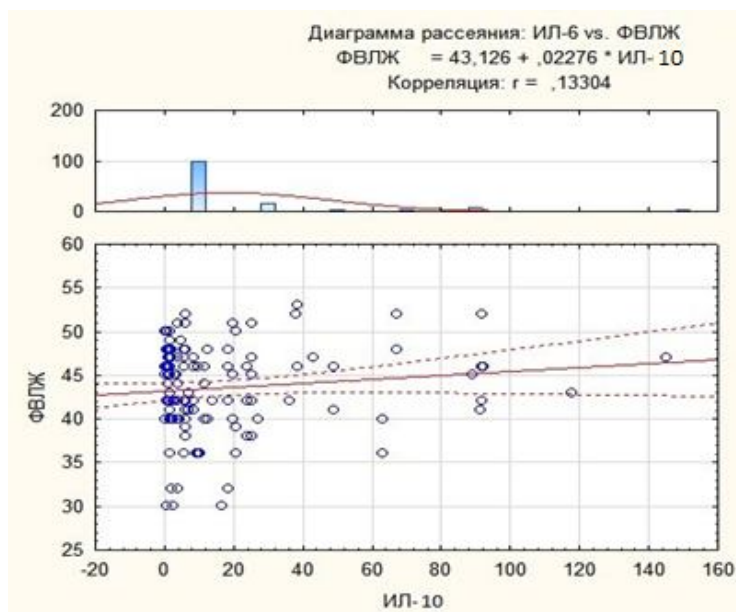


Рис. 5. Корреляционный анализ ИЛ-10 с ФВЛЖ

Значение p составило 0,01.

Заключение. В результате проведенного анализа выявлено, что пациенты с ХСН и РА, учитывая показатель DAS28 и ВАШ, имели высокую активность РА. В данной группе был получен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-6 по сравнению с пациентами без РА. Концентрация ИЛ-6 превышала уровень ИЛ-6 пациентов без РА в 3,6 раз: $18,3 \pm 5,05$ и $5,3 \pm 1,9$ пг/мл соответственно ($p=0,004$), что также характеризует течение РА. Однако интересно заметить, что, несмотря на активность РА, в данной группе выявлен статистически значимо сниженный уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами без РА на фоне отсутствия значимых различий в уровнях ФК ХСН и принимаемой терапии. Возможно, это явление обусловлено влиянием базисной противовоспалительной терапии РА.

На фоне статистически значимо повышенной концентрации ИЛ-6 по сравнению с пациентами без РА выявлена прямая слабая корреляция с NT-proBNP. Данные анализа, предположительно, могут указывать на более высокий риск декомпенсации ХСН на фоне системного воспалительного процесса. В современных публикациях имеются данные о значении повышения концентрации интерлейкина-6 как маркера дестабилизации течения сердечной недостаточности. Особенно это касается больных с коморбидными ассоциациями. По мнению N. Gulatava и соавт., для оценки риска дестабилизации ХСН, ИЛ-6 целесообразно использовать в амбулаторной практике [13]. Таким образом, полученные результаты проведенного исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день работы.

Также выявлены статистически значимые обратные корреляции ИЛ-10 с NT-proBNP и ФВЛЖ, что, вероятно, обусловлено его активацией в ответ на интенсивный воспалительный процесс. По данным M.J. Mahmoudi и соавт., пациенты с повышенными уровнями ИЛ-10 имеют более высокий риск развития сердечной недостаточности [14].

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что РА вносит весомый вклад в возможный риск декомпенсации ХСН, однако это утверждение является лишь следствием математических расчетов. Для их подтверждения необходимо проведение проспективных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы:

1. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011. 8 (1).18-28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
2. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016. 17(6). 299-305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239
3. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016. 8. 7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006. 7(3). 3-7.
5. Lang C.C., Mancini D.M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart.* 2007. 93 (6). 665-71.
6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014. 22 (3). 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
7. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и атеросклероз: роль интерлейкина-6. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012. 21(1). 86-92.
8. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews.* 2014. 19 (5). 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018. 58(6s). 8-158. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Клинические рекомендации: хроническая сердечная недостаточность. Российское кардиологическое общество [Электронный ресурс]. Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда – 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>. (дата последнего обращения: 17.01.2021)
11. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита – 2017. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. 26(1). 4-10.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
13. Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T. et al. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in ambulatory patients with chronic heart failure. *Georgian Med News.* 2020 Nov. (308). 52-58.
14. Mahmoudi M.J., Hedayat M., Taghvaei M. et al. Interleukin-10 and Transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in chronic heart failure. *Acta Biomed.* 2019. 23. 90(2). 221-227. DOI: 10.23750/abm.v90i2.6681.

References:

1. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011. 8(1).18-28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Alikulova F.Y., Weisberg R.A., Kraiem N., Badin Y.V., etc. the Epidemiological program AGE–CHF: decompensation of chronic heart failure in clinical

- practice (AGE–D–CHF). *Journal Of Heart Failure*. 2016. 17 (6). 299-305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239. in Russian.
3. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian cardiology journal*. 2016. 8. 7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13/ in Russian.
 4. Belenkov Yu. N, Fomin I. V, Mareev V.Y., Ageev F.T., Badin, Yu., A.S. Galyavich, etc. the Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation data AGE–CHF (part 2). *Journal of Heart Failure*. 2006. 7 (3). 3-7. in Russian.
 5. Lang C.C., Mancini D.M. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. 2007. 93 (6)/ 665-71.
 6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014. 22(3). 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
 7. Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis: the role of interleukin-6. *Clinical pharmacology and therapy*. 2012. 21(1). 86-92. in Russian.
 8. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014. 19 (5). 681–694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8.
 9. Mareev V.U., Fomin I.V., Ageev F. T., etc. Clinical recommendations of the OSS-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018. 58. 6s. 8-158. DOI: 10.18087/cardio. 2475. in Russian.
 10. Clinical recommendations: chronic heart failure. Russian Cardiological Society [Electronic resource]. National society for the study of heart failure and myocardial diseases-2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/156>. (last accessed: 17.01.2021). in Russian.
 11. Nasonov E. L. Treatment of rheumatoid arthritis-2017. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017. 26 (1). 4-10. in Russian.
 12. Rebrova, O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow: MediaSfera, 2002. 312 p. in Russian.
 13. Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T. et al. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in ambulatory patients with chronic heart failure. *Georgian Med News*. 2020 Nov; (308): 52-58.
 14. Mahmoudi M.J., Hedayat M., Taghvaei M. et al. Interleukin-10 and Transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in chronic heart failure. *Acta Biomed.* – 2019. 23; 90(2). 221-227. DOI: 10.23750/abm.v90i2.6681.