



ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕСТНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У.И.Усманова

Доцент, к.м.н. кафедры ВОП-1

Андижанский Государственный Медицинский Институт

Г.У.Курбанова

Магистр, Андижанский Государственный Медицинский Институт

Аннотация: В обзоре рассматриваются данные литературы, отражающие современные взгляды на патогенез хронической сердечной недостаточности. Неразрешенное воспаление является ключевым медиатором прогрессирующей сердечной недостаточности. В частности, повреждение, патоген и молекулярные структуры, связанные с образом жизни, являются основными факторами инициации исходных воспалительных заболеваний, особенно при сердечной патологии. После серьезного повреждения сердца, такого как сердечный приступ, селезеночные и циркулирующие лейкоциты начинают высокооптимизированную последовательность рекрутирования иммунных клеток (нейтрофилов и моноцитов) для координации эффективного восстановления тканей. Восстановление поврежденной сердечной ткани и гомеостаз зависят от очистки клеточного мусора, когда рекрутированные лейкоциты переходят от провоспалительной к репаративной программе в процессе разрешения.

Ключевые слова: патогенез, воспаление, иммунная реакция, декомпенсация, нарушение.

FUNDAMENTAL ROLE OF THE LOCAL IMMUNE SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE

U.I Usmanova.

Andijan State Medical Institute

PhD (Medicine), Associate Professor 1st Department of General Practitioners

G.U.Kurbanova

Master degree Andijan State Medical Institute

Annotation: The review examines the literature data reflecting the modern of views on the pathogenesis of chronic heart failure. Unresolved inflammation is a key mediator of advanced heart failure. Especially, damage, pathogen, and lifestyle-associated molecular patterns are the major factors in initiating baseline inflammatory diseases, particularly in cardiac pathology. After a significant cardiac injury like a heart attack, splenic and circulating leukocytes begin a highly optimized sequence of immune cell recruitment (neutrophils and monocytes) to coordinate effective tissue repair. An injured cardiac tissue repair and



homeostasis are dependent on clearance of cellular debris where the recruited leukocytes transition from a pro-inflammatory to a reparative program through resolution process.

Keywords: pathogenesis, inflammation, immune response, decompensation, dysfunction.

«Содействие» иммунной системы с патогенезом ХСН может показаться необычным. Но иммунная защита организма активируется не только при взаимодействии с инфекционными агентами, но также при нарушении поступления артериальной крови, гемодинамической перегрузке и иных влияниях на сердце, являющихся первоначальным звеном развития диастолической и/или ударной нарушенной функции.[4]

Патогенез хронической сердечной недостаточности (ХСН) является сложным многофакторным процессом, представляющим собой тесный контакт проявлений воздействия на сердечно-сосудистую систему этиологического фактора (факторов) и мобилизации целого комплекса компенсаторных механизмов. Но в последние годы особую роль играет прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [2, 1, 3]. Согласно которой, происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, определяющих эволюцию дисфункции ЛЖ. Содержание цитокинов в плазме крови больных с ХСН, независимо от ее этиологии, значительно превышает нормальные значения [1]. Усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда, свойственные ХСН, вполне могут стать первопричиной активации иммунной системы и приводить к росту ФНО- α и других провоспалительных цитокинов. Что касается роли макрофагов, так они оказывают важную кардиопротективную роль в патогенезе ремоделирования и восстановления миокарда. В фазу воспаления, которая следует за повреждением миокарда, моноциты Ly-6Chi мигрируют из костного мозга и селезенки, чтобы помочь резидентным макрофагам удалить мертвую/поврежденную ткань и клетки, а также продуцировать необходимые ферменты для облегчения ремоделирования и васкуляризации внеклеточного матрикса [4]. Несмотря на несколько популяций сердечных макрофагов, в данном обзоре будут обсуждаться фенотипы M1 и M2 [5]. Классически активированные макрофаги (M1, Ly-6ChiCD206⁻ CD204⁻), ассоциируются с провоспалительными медиаторами, такими как индуцируемый оксид азота, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкин (IL)-12 [6]. Выделяемый IL-12 дополнительно активировывает T-клетки CD4, способствующие провоспалительному фенотипу макрофагов [4]. Макрофаги M1 демонстрируют мощные фагоцитарные свойства, необходимые для очистки от некротизированной ткани [7]. При фагоцитозе макрофаги выделяют противовоспалительные цитокины, способствующие сдвигу популяции макрофагов к репаративному фенотипу, которые могут удерживать воспалительную реакцию, тем самым уменьшая неблагоприятное ремоделирование сердца [7]. Альтернативно активированные макрофаги (репаративные/M2, Ly6CloCD206⁺ CD204⁺) секретируют IL-10, хитиназу3-подобный белок 3-го типа,



резистин-бета, активируют аргиназу-1 и CD206 [6], а также ингибируют активность CD4 T-клеток и гранулоцитов, тем самым проявляют противовоспалительные свойства [4]. Интересно то, что целенаправленное истощение популяции M1 или M2 с липосомами клодроната приводит к нарушению восстановления миокарда, способствует дилатации ЛЖ, снижает васкуляризацию и увеличивает смертность после повреждения миокарда [7]. Важную роль в патогенезе ХСН принадлежит иммунным реакциям организма. Иммунные ответы можно разделить на два широких класса: гуморальный и клеточный, которые опосредованы соответственно В- и Т-клетками. Хотя существует литература об экспериментальном использовании полученных из костного мозга В-клеток для лечения сердечной дисфункции после ишемии [4], большинство проводимых исследований сосредоточено на Т-клетках. Недавние исследования показывают, что регуляторные Т-клетки (Tregs) могут уменьшить проникновение провоспалительных клеток в поврежденную ткань миокарда и предотвратить хроническое воспаление, которое может привести к ХСН [6]. У пациентов с ХСН наблюдался дисбаланс между уровнями провоспалительных Т-хелперных клеток 17 (Th17) и противовоспалительным IL-10 в плазме крови [1]. С возрастом, снижение иммуногенности напрямую связано с функциональной активностью тимуса, оказывающего влияние на созревание Т-клеток [5]. У пожилых людей уменьшение пула наивных Т-клеток, и напротив, увеличение пула Т-клеток памяти, таких как CD28null, часто приводит к повышенной восприимчивости к патогенной атаке и последующему развитию сердечной дисфункции [1]. Определяя важность роли Т-клеток в кардиопротекции, образуется значимая мишень для лечения ХСН. посредством модуляции адаптивного иммунного ответа [4]. Для определения характера воспаления в ткани миокарда, у больных с вторичной дилатационной кардиомиопатией и симптомами ХСН, необходимо проведение эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с последующим иммуногистохимическим исследованием [2, 6]. При иммуногистохимическом исследовании критериями воспаления являются присутствие по меньшей мере 14 лейкоцитов/мм² в миокарде, включая до 4 моноцитов/мм² и 7 или более CD3- позитивных Т-лимфоцитов, а также наличие фиброза и некроза тканей [2]. Полученные результаты по гетерогенности популяций макрофагов позволяют не только решить вопросы по выбору тактики лечения больных с ХСН, но и определить долгосрочные исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 77-80.
2. Калюжин, В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С. 71-79.



3. Doehner, W. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821-828.
4. Fujiu K, Wang J, Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages. *Cardiovasc Res* 2014, 102: 232-9.
5. Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci.* 2017; 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
6. Jeong HY, Kang WS, Hong MH, et al. 5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect. *Sci Rep* 2015, 5: 15768.