

УДК 616.12-008.331.1+616.127-092+616.153.96

© Т.А. Кожанова, 2010.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Т.А. Кожанова

*Кафедра внутренней медицины № 1 (заведующий кафедрой. – профессор А.А. Хренов),
Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, г. Симферополь.*

CYTOKINE PROFILE CHARACTERISTICS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CARDIAC REMODELLING

T.A. Kozhanova

SUMMARY

The study of cytokine profile in arterial hypertension patients with the evidence of cardiac remodeling has been presented. It has been shown that some patients presented with "hypertensive heart" (HH) were characterized by elevated plasma transforming growth factor having (TGF) $\beta 1$ and in some this parameter was within the normal range. Increased plasma concentrations of interleukin-1 β , interleukin-4 and tumor necrosis factor α were found in all patients with HH. In patients with increased plasma TGF- $\beta 1$, levels of interleukin-1 β , interleukin-4 and tumor necrosis factor α were higher compared to those with normal TGF- $\beta 1$.

The data are suggestive for the role of TGF- $\beta 1$ system activation in the development of HH. Increased activity of interleukin-1 β , interleukin-4 and tumor necrosis factor α in patients having relatively high TGF- $\beta 1$ seems to be one of the mechanisms responsible for maintenance of chronic inflammation and progressive cardiac remodeling.

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПРОЯВАМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ

Т.О. Кожанова

РЕЗЮМЕ

Вивчали стан цитокінового профілю у хворих на артеріальну гіпертензію із присутністю ознак ремоделювання серця. Було встановлено, що у частини хворих з гіпертензивним серцем (ГС) плазмові рівні трансформуючого фактору росту (ТФР) $\beta 1$ знаходяться у межах показників здорових осіб, а у частини цей показник є підвищеним. Зростання концентрації інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-4 та фактору некрозу пухлини α у системному кровообігу у порівнянні із здоровими має місце у всіх обстежених хворих. При цьому у групі пацієнтів з підвищенням плазмової концентрації ТФР- $\beta 1$ рівні вказаних цитокінів були достовірно вищими у порівнянні з пацієнтами, у котрих концентрація ТФР- $\beta 1$ була в межах норми.

Отримані дані свідчать про значення активізації системи ТФР- β в процесі формування ГС. При цьому більш виражене підвищення плазмових концентрацій інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-4 та фактору некрозу пухлини α у пацієнтів з відносно високим рівнем ТФР- $\beta 1$ може розглядатися як один з патогенетичних механізмів хронізації запального процесу і прогресування ремоделювання серця.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, цитокины.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении артериальной гипертензии (АГ), она по-прежнему представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии в связи с широкой распространенностью и частым развитием у лиц работоспособного возраста. По данным эпидемиологических исследований артериальная гипертония, в частности «гипертензивное сердце» (ГС), наряду с ишемической болезнью сердца (прежде всего – у больных с перенесенным инфарктом миокарда) и дилатационной кардиомиопатией относится к основным при-

чинам развития сердечной недостаточности (СН) и в ближайшие годы может стать самой частой причиной развития СН в мире [1, 3]. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей летальности [2, 4]. При ГС имеет место особый патогенез ремоделирования миокарда. Среди патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих изменений – преобладание ремоделирования внеклеточного пространства с развитием аномальной структуры миокарда, характеризую-

шейся чрезмерным и непропорциональным интерстициальным фиброзом, с последующим развитием диастолической и сократительной дисфункции сердца, прогрессированием СН [5].

Также, по данным исследований последнего десятилетия, существенными компонентами процесса гипертензивного поражения сосудистого русла и органов-мишеней являются воспаление и клеточная пролиферация [6, 10]. Установлено, что при воспалении последовательно секретируются цитокины фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1 β) и интерлейкин 4 (ИЛ-4), которые активируют продукцию белков острой фазы воспаления и стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [9, 13]. ФНО- α стимулирует также синтез молекул ICAM-1, активизируя фактор транскрипции (NF- κ B), реализуя цитокин-опосредованную NF- κ B-зависимую хронизацию воспалительного процесса и последующую модификацию тканей [8, 11].

Система трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) оказывает поливалентное действие на процессы роста, дифференцировки клеток, репарации, ангиогенеза, организации межклеточного матрикса. Высокая активность этой системы может ускорять репаративные процессы, что немаловажно при острой патологической ситуации.

С другой стороны, при стабильном хроническом процессе, в том числе при артериальной гипертензии, высокая активность ТФР- β может ассоциироваться с избыточной пролиферацией межклеточного матрикса, развитием неадекватной гипертрофии миокарда, ускоренным формированием ГС и дисфункции миокарда [12, 14]. Несмотря на большое количество работ по патогенезу поражения сердца при АГ, пока не существует единой концепции, объясняющей причины более тяжёлого течения АГ с быстрым формированием ГС и развитием СН у определённого контингента больных. Таким образом, одним из направлений по прогнозированию течения АГ и возможности терапевтического воздействия на патологический процесс является изучение цитокинов провоспалительного ряда, а также факторов роста.

Целью данного исследования явилось изучение цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией с наличием ремоделирования сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 89 больных артериальной гипертензией с объективными проявлениями ремоделирования миокарда, обусловленного АГ («гипертензивного сердца») и сопровождавшимися диастолической и систолической дисфункцией левого желудочка.

Из них 46 мужчин и 43 женщины. Возраст обследованных составил от 32 до 72 лет (в среднем $52,9 \pm 0,9$ года). При этом в исследование не включались больные, страдающие эндокринными, онкологическими,

воспалительными, инфекционными или другими заболеваниями, способными повлиять на показатели системы (ТФР- β) и других определяемых цитокинов, а также больные, перенесшие инфаркт миокарда, с наличием гемодинамически значимых пороков сердца и хронических нарушений сердечного ритма, страдающие некоронарогенными заболеваниями сердца.

В контрольную группу были включены 20 человек без АГ, признаков ремоделирования миокарда и других выше перечисленных заболеваний. По возрастному-половому составу контрольная группа не отличалась от группы больных АГ.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, инструментальное (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления) и лабораторное обследование.

Наличие структурного ремоделирования ЛЖ у обследуемых лиц устанавливали на основании данных трансэхокардиальной эхокардиографии в соответствии с критериями Американского эхокардиографического общества [7].

Для эхо- и доплеркардиографических исследований использовали ультразвуковую систему «SIM 5000 Plus» («Biomedica», Италия) и «Phillips HDI 4000». Критериями ремоделирования сердца являлись наличие гипертрофии миокарда ЛЖ (массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Penn Convention [10]) и/или увеличение размеров полостей сердца.

Кроме того, у всех обследованных методом иммуноферментного анализа определяли сывороточные концентрации следующих цитокинов: ТФР- β 1, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α с использованием тест-системы «DRG Instruments GmbH «TGF β », и коммерческих наборов (ООО «Цитокины» ИЛ-1 β , протеиновый контур – TNF- α , ИЛ-4) соответственно.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft, Inc., www.statsoft.com). Все исследования и измерения производились на оборудовании прошедшем метрологическую проверку и экспертизу. От всех пациентов получено согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных было обнаружено, что среди обследованных больных были пациенты у которых сывороточные уровни ТФР- β 1 находятся в пределах показателя здоровых лиц [1], также как и в группе контроля (в среднем $5,53 \pm 0,34$ и $4,18 \pm 0,43$ нг/мл соответственно; $p > 0,05$ по сравнению с показателями здоровых лиц) и пациенты, у которых указанный показатель повышен (в среднем $8,89 \pm 0,20$ нг/мл; $p < 0,0005$ по сравнению с группой контроля), что позволило разделить их на 2 группы: 1-я группа – 39 больных АГ с физиологическим уровнем ТФР- β 1 в сыворотке крови, 2-я группа – 50 больных АГ с повышенным уровнем ТФР- β 1 в сыворотке крови.

Таблица 1

Плазменные уровни цитокинов интерлейкина 1β , интерлейкина 4, фактора некроза опухоли α у больных артериальной гипертензией с различными концентрациями активной формы трансформирующего фактора роста $\beta 1$

Группа	Статистический показатель	ИЛ- 1β	ИЛ-4	ФНО- α
1-я группа	$M \pm m$	$41,63 \pm 1,92$	$19,15 \pm 0,85$	$34,39 \pm 1,87$
	n	39	39	39
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
2-я группа	$M \pm m$	$51,81 \pm 2,54$	$26,95 \pm 1,08$	$39,48 \pm 1,49$
	n	50	50	50
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	p_1	< 0,01	< 0,001	< 0,01
Контрольная группа	$M \pm m$	$30,93 \pm 1,74$	$12,13 \pm 0,94$	$22,34 \pm 1,09$
	n	20	20	20

Примечания: p – показатель достоверности отличия от контрольной группы; p_1 – показатель достоверности отличия от группы 1.

В результате исследования уровней ИЛ- 1β , ИЛ-4 и ФНО- α в указанных группах было обнаружено следующее. Как видно из таблицы 1, повышение уровня ИЛ- 1β в системном кровотоке имеет место у больных как 1-й, так и 2-й групп. При этом если у больных 1-й группы исследованный показатель повышен на 34,5% ($p < 0,001$), то у больных 2-й группы – на 68,0% ($p < 0,001$), что существенно выше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,01$). Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови у больных 1-й группы повышен на 57,9% ($p < 0,001$), а у больных 2-й группы – на 121,8% ($p < 0,001$), что также было существенно выше, чем у больных 1-й группы ($p < 0,001$).

Вместе с этим в обеих группах имело место повышение сывороточной концентрации ФНО- α . На 53,9% в 1-й группе ($p < 0,001$) и на 76,7% во 2-й группе ($p < 0,001$). При этом во 2-й группе это повышение было более выраженным, чем в 1-й ($p < 0,01$).

Исходя из вышеизложенных фактов, можно говорить о самостоятельном значении активизации системы ТФР- β в процессе формирования ГС.

Вместе с тем, следует отметить повышенный уровень ТФР- $\beta 1$ и как прогностический фактор возрастания системного цитокинового потенциала. Установлено достоверное повышение содержания цитокинов ИЛ- 1β , ИЛ-4, ФНО- α в сыворотке крови у больных АГ с объективными проявлениями гипертрофии миокарда.

При этом более выраженное повышение этих показателей наблюдалось у пациентов с относительно высоким уровнем ТФР- $\beta 1$, что может рассматриваться как важный патогенетический механизм хро-

низации воспалительного процесса и прогрессирования ремоделирования сердца.

ВЫВОДЫ

Повышение сывороточной концентрации активной формы ТФР- $\beta 1$ имеет место более чем у половины больных артериальной гипертензией с гипертензивным сердцем.

Активация системы ТФР- β ассоциируется с дополнительным ростом уровней ИЛ- 1β , ИЛ-4 и ФНО- α , что может являться одним из патогенетических механизмов ремоделирования миокарда и прогрессирования функциональной недостаточности сердца у больных с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление – 2008. – т. 7 - №1. – с. 16-25.
2. Свищенко С.П., Купчинська О.Г., Зелененька Л.І. Гемодинамічні предиктори несприятливого прогнозу у хворих з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – №5. – с. 47-52.
3. Сіренко Ю.М., Граніч В.М., Радченко Г.Д. та ін. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування / Методичні рекомендації. - К.: Віпол., 2003. - 42 с.
4. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Pressure. – 2001. – Vol. 10. – P. 288-298.
5. Berkin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467-475.

6. Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568-575.
7. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1557-1560.
8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
9. Hong S., Nelesen R.A., Krohn P.L. et al. The association of social status and blood pressure with markers of vascular inflammation // *Psychosom. Med.* – 2006. – Vol. 68. – P. 517-523.
10. Mehra V.C., Ramgolam V.S., Bender J.R. Cytokines and cardiovascular disease // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P. 805-818.
11. Palmeri V., Dahlb B., DeQuattro V. et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: The Preserve Study // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1625-1632.
12. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for disease control and prevention and the American Heart Association // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511.
13. Shibata R., Ouchi N., Ito M., et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1384-1389.
14. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure // *Arch. Mal. Coeur.* – 2002. – Vol. 95. – P. 204-212.
15. Wang L., Ma W., Markovich R. Transforming Growth Factor- β 1 Modulates Induction of Apoptotic Signaling in H9C2 Cardiac Muscle Cells // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 38-45.