

Зміни цитокінового гомеостазу та їх корекція у хворих на артеріальну гіпертензію з ремоделюванням серця та серцевою недостатністю

О.В. Ушаков, Т.О. Кожанова, І.Я. Горянська, А.А. Гагаріна, Н.Ю. Драненко

Державна установа «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», Сімферополь

З метою підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю нами вивчено патогенетичну роль та можливості корекції змін цитокінового гомеостазу. У роботі представлені результати дослідження взаємозв'язків цитокінового профілю (рівні трансформуючого фактора росту β , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-4 і фактора некрозу пухлини- α) з ремоделюванням серця і клінічними проявами серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ремоделювання серця, серцева недостатність, цитокіни.

Вступ

Незважаючи на досягнуті в останні десятиріччя успіхи у напрямку профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ), вона досі є однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології, що пов'язано з її високою поширеністю та частим розвитком в осіб працездатного віку (Сіренко Ю.М., 2005; Lengelé J.P. et al., 2007). До того ж гіпертензивне серце (ГС) разом із ішемічною хворобою серця та дилатаційною кардіоміопатією належить до основних чинників розвитку хронічної серцевої недостатності (СН) (Коваленко В.М. та співавт. (ред.), 2007).

При АГ має місце особливий патогенез ремоделювання серця (РС), пов'язаний із порушенням нормальної адаптивної відповіді його на хронічне навантаження за рахунок підвищленого артеріального тиску (АТ), що призводить до гіпертрофії та підвищення ригідності стінок лівого шлуночка (ЛШ), дилатації порожнин серця з подальшим розвитком СН (Коваленко В.Н., 2004; Децик О.Б., 2008). Однак молекулярні механізми, що лежать в основі цих процесів, поки що остаточно не з'ясовані. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячені вивченню патогенезу ГС, досі не створено єдиної концепції, яка пояснила б причини більш тяжкого перебігу АГ зі швидким формуванням РС і розвитком СН у окремого контингенту хворих, а отже, не розроблені й специфічні терапевтичні підходи до такої клінічної ситуації.

Численні публікації свідчать про те, що суттєвими компонентами процесу ураження судинного русла та органів-мішеней при АГ є запалення і клітинна проліферація. Тому одним із перспективних напрямків виявлення та прогнозування клінічного перебігу АГ є вивчення впливу цитокінів, переважно прозапального ряду, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-4, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α та факторів росту, одним

із яких є трансформуючий фактор росту (ТФР)- β (Rosenkranz S., 2004; Sun Z., 2006). Ця система, впливаючи на процеси росту, диференціювання клітин, репарації, ангіогенезу, організації міжклітинного матриксу, може прискорювати репаративні процеси, що важливо у гострій патологічній ситуації. Однак при стабільному хронічному процесі, в тому числі при АГ, підвищена активність ТФР- β може асоціюватися із надлишковою проліферацією міжклітинного матриксу, розвитком неадекватної компенсаторної гіпертрофії міокарда, прискореним формуванням ГС та дисфункції міокарда (Белая Н.В., 2006; Xu H.Y. et al., 2010).

Теорії щодо хронічної СН в останнє десятиріччя суттєво доповнилися новими науковими фактами стосовно патогенетичної ролі порушень системної гемодинаміки, функціонального стану міокарда, нейрогуморальних та інших систем організму. Особливі надії на вирішення проблеми СН, у тому числі гіпертензивного генезу, пов'язують із подальшою розробкою запалової концепції розвитку і прогресування дисфункції міокарда, а також з ідентифікацією ключових чинників імунопатогенезу та розробкою імуномодулювальної, зокрема антицитокінової, терапії (Mielniczuk L.M., Baughman K.L., 2006; Haugen E., 2007). Узв'язку з цим перспективним вважають застосування у терапії СН нетоксичних поліфенольних сполук — флавоноїдів, біологічна активність яких пов'язана з їх здатністю взаємодіяти з вільними радикалами, інактивувати ліпоксиди, проявляти мембронопротекторний ефект та опосередковано модулювати цитокіновий профіль (Максютина Н.П. та співавт., 2000; Мойбенко А.А. та співавт. (ред.), 2008). До числа вказаних сполук належить також антиоксидант кверцетин (Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д., 2001; Julian C. et al., 2007).

Таким чином, продовження наукового пошуку з вивчення патогенетичної ролі

цитокінасаційованої дисфункції міокарда та ідентифікації молекулярних чинників швидкого формування ГС із розвитком СН у хворих на АГ є перспективним напрямом, оскільки відкриває нові шляхи диференційованої терапії цієї патології.

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування хворих на АГ із хронічною СН на основі вивчення патогенетичної ролі цитокінового гомеостазу та проведення корекції його змін.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 116 хворих із АГ, з них 89 — з об'єктивними проявами РС у вигляді зміни товщини стінок ЛШ і розмірів порожнин та клінічними проявами СН. У контрольну групу увійшли 20 осіб без АГ, ознак ремоделювання міокарда ЛШ і клініко-лабораторних ознак запальних захворювань. Усі групи були зіставні за віком і статтю, а також суттєво не відрізнялися за загальною кількістю факторів серцево-судинного ризику і частотою окремих факторів, таких як вік, паління, гіперідсліпідемія.

Діагнози АГ, СН, ішемічної хвороби серця, стенокардії встановлювали на підставі критеріїв ВООЗ (World Health Organization, 1979) і рекомендацій Європейського та Українського товариств кардіологів (Коваленко В.Н., 2004; Mancia G. et al., 2007).

У дослідження не включали хворих із вторинною АГ, зумовленою захворюваннями нирок, вадами серця; пацієнтів з ендокринними (в тому числі цукровий діабет), онкологічними, запальними, інфекційними або іншими захворюваннями, здатними вплинути на рівень цитокінів у крові; хворих із СН ІІБ–ІІІ стадії, гострим коронарним синдромом і стенокардією напруження >II функціонального класу з наявністю гемодинамічно значимих вад серця, хронічними або часто рецидивуючими формами фібріляції/тріпотіння передсердь, некоронарогенними захворюваннями серця.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усі пацієнти проходили стандартне клінічне, лабораторне (із визначенням показників ліпідного і вуглеводного обмінів) та інструментальне обстеження, яке включало електрокардіографію (ЕКГ), добове моніторування АТ, ехокардіографію (ехоКГ) із допплерівським дослідженням, тест із 6-хвильинною ходьбою.

Рівень активної форми ТФР- β , у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу із використанням тест-системи «TGF- β 1 ELISA EIA-1864» (DRG Instruments, Німеччина). Рівень С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові визначали «сендвіч»-варіантом твердофазного імуноферментного аналізу із використанням біотин-стрептавідинової системи підсилення сигналу.

Визначення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу. Для визначення рівня ІЛ-1 β була використана тест-система IL-1 β виробництва ТОВ «Цитокін» (Росія), рівня ІЛ-4 — тест-система ProCon IL-4 виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (Росія), ФНП- α — тест-система ProCon TNF- α (ТОВ «Протеїновий контур», Росія).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 6 (StatSoft, США). Оцінку достовірності відмінностей проводили із використанням непараметричного U-критерію Манна — Утні. Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками застосовували коефіцієнт кореляції Спірмена. Відмінності між показниками і кореляцію вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Першим етапом дослідження стало вивчення вмісту ТФР- β , у сироватці крові у хворих на АГ з об'єктивними проявами РС, що супроводжуються діастолічною та/або систолічною дисфункциєю ЛШ. На підставі одержаних показників рівня ТФР- β , ці пацієнти були розподілені на 2 групи за принципом нормального або підвищеного вмісту активної форми ТФР- β , у сироватці крові.

У 1-шу групу включили 39 (44 %) хворих з ТФР- β , 2,5–7,0 нг/мл (у середньому 5,53±0,34 нг/мл), тобто у межах норми (Гусев Е.Ю. та спів., 2008). Такий рівень ТФР- β , виявили також у всіх представників контрольної групи (у середньому 4,18±0,43 нг/мл).

2-га група була сформована з 50 (56%) хворих із підвищеним рівнем активної форми ТФР- β , у сироватці крові (>7,0 нг/мл), у середньому 8,89±0,20 нг/мл.

Обидві групи були зіставлені за віковим і статевим співвідношенням, а також достовірно не відрізнялися за середньою загальною кількістю факторів серцево-судинного ризику та частотою кожного зі стандартизованих факторів ризику. Базисна серцево-судинна терапія в 1-ї та 2-ї групах також була зіставлена за частотою призначення основних препаратів, які входять до стандарту лікування пацієнтів з указаною патологією (Коваленко В.Н., 2004; Mancia G. et al., 2007).

Серед пацієнтів з АГ без проявів РС і СН, віднесеніх до 3-ї групи ($n=27$), середній рівень ТФР- β , становив 6,39±0,41 нг/мл, при цьому у 16 (59%) з них цей показник знаходився у межах норми, а в 11 (41%) був підвищений.

При цьому виявлено, що у пацієнтів із підвищеним рівнем ТФР- β , в сироватці крові середній показник стадії СН був на 26,5% вище ($p<0,05$), а середній показник функціонального класу СН — на 21,8% вище ($p<0,05$) порівняно з хворими, в яких виявили нормальній рівень ТФР- β . Також визначали достовірно вищі показники середньої стадії СН у чоловіків порівняно з жінками як серед хворих із підвищеним рівнем ТФР- β , так і в загальній групі хворих на АГ. Суттєвих відмінностей за оцінюваними класифікаційними характеристиками АГ між групами не було.

Були вивчені основні ехоКГ-показники, що характеризують геометрію лівих відділів серця, діастолічну та систолічну функції ЛШ в обстежених групах. Практично всі структурні показники ЛШ (крім кінцево-діастолічного розміру — КДР) відрізнялися у хворих з 1-ї та 2-ї групами порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з АГ та РС виявили більші розміри порожнини лівого передсердя (ЛП), більшу товщину стінок і масу міокарда ЛШ. Також обидві групи хворих на АГ із РС суттєво відрізнялися від здорових осіб і хворих на АГ без РС і СН за показниками, що характеризують систолічну (фракцію викиду — ФВ) і діастолічну (Е/А й IVRT) функції ЛШ. Варто зазначити, що хоча в 1-й і 2-ї групах пацієнтів ФВ ЛШ була достовірно нижчою ($p<0,05$), ніж у групі контролю, але у всіх хворих обох груп цей показник перевищував 45%. У той же час діастолічна функція у хворих 1-ї та 2-ї груп була значно порушенна. При цьому у всіх хворих на АГ з РС і СН відмічали гіпертрофічний тип діастолічної дисфункциї. Виявлено, що пацієнти з підвищеним рівнем ТФР- β , характеризувалися більш вираженою гіпертрофією міокарда ЛШ (товщина міжшлунчикової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), відносна товщина стінки (ВТС), індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ), а також більш вираженими відхиленнями показників діастолічної функції ЛШ (Е/А й IVRT, $p<0,0005$ в обох випадках). Відмінностей між групами хворих із РС і СН за розмірами порожнин лівих відділів серця і ФВ ЛШ виявлено не було (табл. 1).

У результаті кореляційного аналізу встановлено, що і стадія, і функціональний

клас СН корелювали з усіма основними структурними та функціональними характеристиками серця обстежених хворих. При цьому варто відзначити ряд особливостей кореляційних взаємовідношень у різних групах пацієнтів. Так, прямі достовірні кореляції стадії і функціонального класу СН з розмірами порожнин серця (ЛП, ЛШ) і зворотні — з показниками, що характеризують діастолічну (Е/А, IVRT) і систолічну (ФВ ЛШ) функції ЛШ, відмічали як у загальній когорті хворих, так і в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Що стосується кореляції показників, які характеризують вираженість СН, з показниками гіпертрофії міокарда, то це явище зафіксовано тільки в групі пацієнтів з підвищеними рівнями ТФР- β .

Були також встановлені кореляційні зв'язки між рівнем ТФР- β , у сироватці крові та структурними і функціональними параметрами серця. Виявлено сильний високодостовірний зв'язок рівня ТФР- β , із вираженістю діастолічної дисфункциї як у загальній когорті пацієнтів з ГС (Е/А і ТФР- β ; $r=-0,61$; $p<0,001$; IVRT і ТФР- β ; $r=0,56$; $p<0,001$), так і в 1-й та 2-й групах. Analogічні результати одержані при аналізі кореляції Е/А і ТФР- β , окрім в підгрупах чоловіків і жінок. Зворотний зв'язок Е/А і ТФР- β , виявлено і в групі здорових осіб ($r=-0,58$; $p<0,01$). У пацієнтів контрольної групи також виявлені прямі кореляції рівня ТФР- β , із ВТС ЛШ ($r=0,67$; $p<0,05$) і ІММ ЛШ ($r=0,44$; $p<0,01$), які відзначали у чоловіків і були відсутні у жінок.

У загальній групі обстежених пацієнтів із ГС мали місце кореляції ТФР- β , з товщиною МШП ($r=0,35$; $p<0,001$) і ЗС ЛШ ($r=0,22$; $p<0,05$). Крім того, в загальній когорті хворих із ГС виявлена пряма кореляція ТФР- β , із ВТС ($r=0,25$; $p<0,02$). При цьому прямий зв'язок між рівнями ТФР- β , із ВТС був наявний у пацієнтів з АГ II і III ступеня і відсутній у підгрупі хворих з АГ I ступеня. Концентрація активної форми ТФР- β , корелювала з розміром ЛП ($r=0,48$; $p<0,001$), КДР ЛШ ($r=0,36$; $p<0,05$) у чоловіків з АГ II ступеня. У підгрупах жінок (незалежно від ступеня АГ) та чоловіків з АГ I ступеня кореляції ТФР- β , із розмірами порожнин серця не виявлено. Зворотна кореляція ФВ ЛШ з рівнем ТФР- β , також виявлена тільки в підгрупі чоловіків з АГ II і III ступеня ($r=-0,36$; $p<0,05$) і була відсутня як в загальній когорті хворих з ГС, так і в інших підгрупах пацієнтів. Прямі кореляційні зв'язки рівня ТФР- β , зі стадією і функціональним класом СН встановлені в загальній групі пацієнтів із ГС, а також в 1-й і 2-й групах.

Таблиця 1 Структурні і функціональні характеристики серця у хворих на АГ

Показник (M±m)	Група			Контрольна група (n=20)
	1-ша (n=39)	2-ша (n=50)	3-тя (n=27)	
ЛП, см	4,30±0,08*	4,42±0,06*	3,83±0,05*	3,62±0,05
КДР ЛШ, см	5,04±0,11	5,05±0,07	4,92±0,05	4,91±0,05
ФВ ЛШ, %	61,59±1,45*	58,38±1,12*	63,93±1,02*	65,36±0,93
МШП, см	1,29±0,06*	1,36±0,02**	1,05±0,05*	0,97±0,02
ЗС ЛШ, см	1,13±0,04*	1,15±0,02*	0,95±0,04**	0,89±0,02
ВТС	0,48±0,01*	0,50±0,01*	0,42±0,02*	0,38±0,01
ІММ ЛШ, г/м ²	145,56±5,17*	153,84±3,89**	110,51±4,6*	98,48±3,22
Е/А	0,81±0,01**	0,72±0,01**	0,97±0,02**	1,21±0,02
IVRT, мс	115,32±4,21*	124,69±4,05**	94,48±3,24*	84,61±3,48

*Відмінність від групи контролю $p<0,05$; **відмінність від 1-ї групи $p<0,05$; *відмінність від групи контролю 2-ї групи $p<0,05$.

У ряді досліджень були одержані дані щодо зв'язку підвищеного рівня ТФР-β у сироватці крові із вираженістю інтерстиціального фіброзу міокарда (Rosenkranz S., 2004; Ellmers L.J. et al., 2008), гіпертрофією міокарда ЛШ у хворих на АГ (Беляя Н.В., 2006; Ликов В.Ф., Степченко М.А., 2007). Результати нашого дослідження також свідчать про суттєву роль системи ТФР-β у РС при АГ: вперше показано наявність у здорових осіб зв'язку рівнів ТФР-β, із діастолічною функцією серця (показники Е/A, IVRT) і ВТС, коли висока базальна активність ТФР-β, може сприяти підсиленому формуванню сполучнотканинного матриксу міокарда, що зумовлює його більшу ригідність. Це свідчить про важливе значення генетично визначеного варіанту функціонування системи ТФР-β у РС у хворих на АГ. Крім того, продемонстровані зв'язки рівнів ТФР-β зі ступенем АГ, а також наявність статевих особливостей у взаємозв'язках ТФР-β із характером змін структурних і функціональних параметрів серця при розглянутій патології.

При розвитку у хворих на АГ перевантаження міокарда тиском активність системи ТФР-β може визначатися поєднанням таких факторів, як генетично визначений базальний рівень активності, інтенсивність реагування на стимуляцію, а також вираженість впливу «зовнішніх» чинників. До останніх, ймовірно, належать як механічне перевантаження, так і гуморальні чинники, що супроводжують (зумовлюють) підвищення АТ (катехоламіни, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ендотелін тощо) та взаємодіють із системою ТФР-β. Крім того, зміни структурно-функціонального стану міокарда, можливо, стимулюють активацію системи ТФР-β для адаптації серця до змінених умов функціонування. При цьому неможливо виключити, що в осіб із початковою гіперактивністю системи ТФР-β розвивається надлишкове фіброзування міокарда, а недостатня активність цієї системи може призводити до зниження жорсткості міокардіального каркасу і дилатації порожнин серця (Кетлинський С.А., Калиніна Н.М., 1995).

При дослідженні концентрації прозапальних лімфоцитів і СРБ виявлені певні закономірності. Встановлено, що підвищення рівнів ІЛ-1β в системному кровотоку властиве усім хворим на АГ, однак у групі пацієнтів без ознак ГС воно менш виражене, ніж у когорті пацієнтів із ГС (15,6% проти 53,1% відповідно). При цьому якщо у хворих 1-ї групи досліджуваний показник підвищений на 34,5% ($p<0,001$), то у хворих 2-ї групи — на 68,0% ($p<0,001$; порівняно з 1-ю групою — $p<0,01$) (табл. 2).

Концентрації ІЛ-4 у всіх хворих на АГ були суттєво вищими, ніж у групі контролю. Причому у пацієнтів 1-ї групи цей показник був підвищений на 57,9% ($p<0,001$), а у хворих 2-ї групи — на 121,8% ($p<0,001$), що достовірно вище ($p<0,001$), ніж у хворих 1-ї групи. У пацієнтів 3-ї групи цей показник був підвищений порівняно з групою контролю на 41,1% ($p<0,005$).

У всіх хворих на АГ виявлено достовірне підвищення рівня ФНП-α порівняно

з особами із групи контролю: в 1-й групі на 53,9% ($p<0,001$), у 2-й — на 76,7% ($p<0,001$), у 3-й — на 21,6%. При цьому у 2-ї групі це підвищення було більш вираженим, ніж у 1-й ($p<0,01$).

Також у хворих на АГ всіх груп відзначали достовірне підвищення рівня СРБ порівняно з контрольною групою ($p<0,05$ в усіх випадках). Це підвищення було більш значним у пацієнтів з АГ і проявами РС: в 1-й групі — на 119,4%, у 2-й — на 112,6%, а в 3-й — лише на 50,9%. При цьому відмінностей вмісту СРБ у сироватці крові між групами пацієнтів із нормальним та підвищеним рівнем ТФР-β, не виявлено.

При проведенні аналізу кореляційного взаємовідношення між рівнями досліджуваних цитокінів і морфофункціональними показниками серця виявлені наступні тенденції: зворотні зв'язки рівня ФНП-α з розміром ЛП ($r=-0,31$; $p<0,05$) і КДР ЛШ ($r=-0,32$; $p<0,05$) у 2-ї групі, пряма зв'язки ІММ ЛШ з ФНП-α ($r=0,56$; $p<0,02$) та з ІЛ-1β ($r=0,54$; $p<0,02$) в 1-ї групі. Також встановлено кореляції між рівнем СРБ і розміром ЛП у чоловіків 1-ї ($r=-0,65$; $p<0,05$) і 2-ї ($r=0,41$; $p<0,05$) груп. Встановлений достовірний зв'язок рівня СРБ із співвідношенням Е/A ($r=0,46$; $p<0,05$) і стадією СН ($r=-0,59$; $p<0,05$) у жінок 2-ї групи. Звертає на себе увагу наявність кореляцій рівня СРБ саме в підгрупах, виділених за гендерною ознакою, за відсутності достовірних кореляцій для цього протеїну серед хворих у цілому. Наявність зворотної залежності між рівнем ФНП-α, що є одним із пускових цитокінів запального каскаду, і розмірами лівих відділів серця підтверджує наявність патогенетичного взаємозв'язку ФНП-α із розвитком РС і функціональної недостатності серця у хворих на АГ. Заслуговує на увагу той факт, що у хворих на АГ 2-ї групи з більш вираженою СН не відмічено подальшого підвищення рівня ФНП-α, асоційованого зі збільшенням розмірів порожнин ЛП і ЛШ (а навіть виявлено тенденція до його зниження). У той же час виявлений пряний кореляційний зв'язок рівня ФНП-α і ІЛ-1β з ІММ ЛШ, підвищення якого є одним із основних показників гіпертрофічного ремоделювання ЛШ.

Таким чином, підвищений рівень ТФР-β, у сироватці крові є чинником, який взаємопов'язаний зі зростанням системного цитокінового потенціалу. Встановлено, що підвищення вмісту ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α у сироватці крові хворих на АГ з об'єктивними проявами РС більш виражене у пацієнтів з підвищеним рівнем ТФР-β, що можна розглядати як значимий патогенетичний механізм, який пов'язаний із наявністю хронічного субклінічного запального процесу та зумовлює прогресування РС і функціональної недостатності серця.

Також досліджено вплив терапії комбінацією кверцетину і лецитину (далі — КЛ) на ряд клінічних і ехоКГ-показників, які характеризують РС і функціональний стан серця у хворих на АГ з підвищеним рівнем досліджуваних цитокінів. Для цього пацієнтів 2-ї групи розподілили на 2 підгрупи: основну (n=33), хворим з якої до стандартної базисної терапії АГ і СН додавали курс КЛ, та контрольну (n=17), в якій проводили базисну стандартну терапію АГ і СН.

Впродовж курсу лікування у худого хворого не відмічено погіршення клінічного перебігу АГ. Протягом наступних 6 міс у пацієнтів основної та контрольної підгруп не відмічено розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Також за даними добового моніторування АТ не спостерігали суттєвої відмінності між рівнями середньодобового, середнього денного і середнього нічного АТ у хворих обох підгруп як на момент включення в дослідження, так і через 6 міс спостереження.

За результатами повторної ехоКГ пацієнтів через 6 міс встановлено, що в основній підгрупі суттєво і достовірно покращилися показники діастолічного наповнення ЛШ (Е/A, IVRT), а в контрольній підгрупі виявлено тільки тенденцію до їх покращання. Систолічна функція ЛШ і основні структурні характеристики РС в обох підгрупах достовірно не відрізнялися як на початку дослідження, так і через 6 міс. При аналізі даних клінічного обстеження в динаміці виявили, що в основній групі хворих функціональний клас СН через 6 міс достовірно знизився в середньому на 12,9% від вихідного рівня ($p<0,05$). При цьому у пацієнтів контрольної підгрупи також відзначали зменшення функціонального класу СН, однак тільки на 5,4%, а ці відмінності були недостовірними (табл. 3).

Таким чином, можна припустити, що існують індивідуальні генетично визначені особливості функціонування системи ТФР-β, які певною мірою впливають на формування кардіального фенотипу як у нормі, так і при патології. На користь цього свідчить наявність у здорових осіб зв'язків ТФР-β з діастолічною функцією (велика ригідність міокарда, яка зумовлена стимулювальною дією ТФР-β на формування сполучнотканинного матриксу міокарда) і підвищення ВТС, яке, в свою чергу, із високим ступенем ймовірності може бути зумовлено двома основними чинниками — збільшеною ригідністю міокарда, яка перешкоджає розтягненню стінок, та, можливо, меншою мірою, прогіпертрофічною дією ТФР-β.

При розвитку патології (АГ) рівень ТФР-β визначається поєднанням впливу 2 груп чинників: генетично визначенім характером функціонування системи ТФР-β

Таблиця 2

Показник ($M \pm m$)	Рівні ІЛ-1β, ІЛ-4, ФНП-α, СРБ у сироватці крові хворих на АГ			Контрольна група (n=20)
	Група	1-ша (n=39)	2-га (n=50)	
ІЛ-1β, пг/мл	41,63 ± 1,92*	51,81 ± 2,54**	35,76 ± 1,83	30,93 ± 1,74
ІЛ-4, пг/мл	19,15 ± 0,85*	26,95 ± 1,08**	17,11 ± 0,88*	12,13 ± 0,94
ФНП-α, пг/мл	34,39 ± 1,87*	39,48 ± 1,49**	27,16 ± 1,33*	22,34 ± 1,09
СРБ, мкг/мл	27,93 ± 1,10*	27,07 ± 0,87*	19,21 ± 1,08*	12,73 ± 1,22

*Відмінність від групи контролю, $p<0,05$; **відмінність від 1-ї групи, $p<0,05$.

Таблиця 3

Показник	Структурні і функціональні характеристики серця у хворих на АГ на фоні терапії КЛ на початку дослідження і через 6 міс		
	Контрольна підгрупа (n=17)	Основна підгрупа (n=33)	
На початку дослідження	Через 6 міс	На початку дослідження	
ЛП, см	4,37±0,10	4,41±0,08	4,44±0,07
ФВ ЛШ, %	58,41±2,17	57,89±1,71	58,36±1,30
ВТС ЛШ	0,50±0,02	0,49±0,02	0,51±0,03
ІММ ЛШ, г/м ²	161,70±7,46	158,54±6,73	149,78±4,31
E/A	0,74±0,03	0,77±0,03	0,71±0,01*
IVRT, мс	124,49±5,41	122,35±4,76	124,85±3,83*
*Відмінність від результатів через 6 міс p<0,05; *відмінність від контрольної підгрупи p<0,05.		117,27±3,43*	

та сукупністю зовнішніх факторів. До останніх належить перевантаження, зумовлене АГ (мається на увазі як сухо механічний вплив, так і вплив регуляторних чинників, що супроводжують/зумовлюють підвищення АТ — катехоламіни, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ендотелін тощо). Ці фактори взаємопов'язані із системою ТФР-β і відповідно впливають на її функціонування. Крім того, діяльність системи ТФР-β пов'язана з іншими медіаторами мікклітинних взаємодій, зокрема ІЛ, ФНП-α, які в свою чергу також змінюють активність під впливом вищевказаних механічних і гуморальних чинників, асоційованих з АГ. Самостійним фактором, що впливає на активність системи ТФР-β, є зміни структурно-функціонального стану міокарда. Зниження насосної функції серця (позитивні кореляції рівнів ТФР-β із функціональним класом СН і негативні — з ФВ ЛШ), ймовірно, стимулює активацію системи ТФР-β для адаптації серця до змінених умов функціонування. Можна припустити, що ця адаптація відіграє певну роль у попередженні прогресування дилатації порожнин, оскільки підвищення жорсткості міокардального каркасу і гіпертрофічна відповідь (меншою мірою), викликані ТФР-β, мають перешкоджати настанню дезадаптації.

Висновки

1. Підвищення рівня активної форми ТФР-β, відмічають у більшості пацієнтів з АГ та проявами РС і хронічною СН, що асоціюється з більшою вираженістю гіпертрофії міокарда, діастолічною дисфункцією ЛШ, хронічною СН.

2. У хворих на АГ виявлено підвищення концентрацій ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α у сироватці крові, достовірно більш виражене за наявності РС і хронічної СН.

3. Підвищена активність ТФР-β, у хворих на АГ з РС асоціюється з додатковим підвищенням рівнів ІЛ-1β, ІЛ-4 і ФНП-α.

4. Включення КЛ до комплексної терапії пацієнтів з АГ та хронічною СН сприяє покращенню діастолічної функції серця і зниженню функціонального класу СН через 6 міс після проведення курсу лікування.

Список використаної літератури

Бєла Н.В. (2006) Механізми ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії. Міжнарод. мед. журнал, 2: 15–18.

Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. і др. (2008) Методологія изучения системного воспалення. Цитокіни і воспалення, 7(1): 16–25.

Децик О.Б., Жарінов О.Й., Тумак І.М. (2008) Ремоделювання та функціональний стан

лівого шлуночка у хворих з ізольованою діастолічною гіпертензією. Український кардіолог. журнал, 2: 58–62.

Кетлинський С.А., Калинина Н.М. (1995) Цитокіни мононуклеарних фагоцитів в регуляції реакції воспалення і иммунітета. Іммунологія, 3: 30–44.

Коваленко В.Н. (2004) Структурно-функціональна морфологія желудочков серця як основа змінення геометрії сокращення. Частина II. Кількісний аналіз. Український кардіолог. журнал, 3: 85–91.

Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. (ред.) (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Бізнес поліграф, Київ, 128 с.

Ликов В.Ф., Степченко М.А. (2007) Взаємовідношення содергания ендотелина-1, трансформуючого фактора роста β, з процесами ремоделювання серця у больных артеріальної гіпертензії, асоційованої з истинною поліцією. Артеріальна гіпертензія, 1: 42–46.

Максютина Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. (2000) Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях. Метод. рекомендації. Київ, 13 с.

Марголіс Л.Б., Бергельсон Л.Д. (2001) Ліпосоми. Русский врач, Москва, 396 с.

Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. (ред.) (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наукова думка, Київ, 520 с.

Сіренко Ю.М. (2005) Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику. Практична ангіологія, 1: 62–66.

Ellmers L.J., Scott N.J., Medicherla S. et al. (2008) Transforming growth factor-beta blockade down-regulates the renin-angiotensin system and modifies cardiac remodeling after myocardial infarction. Endocrinology, 149(11): 5828–5834.

Haugen E. (2007) Pathophysiological role and clinical relevance of cytokines in hypertensive heart failure. A combined clinical and experimental study. Sweden: Göteborg University, 284 p.

Jullian C., Moyano L., Yafez C. et al. (2007) Complexation of quercetin with three kinds of cyclodextrins: an antioxidant study. Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc., 67(1): 230–234.

Lengelé J.P., Vinck W.J., De Paele J.F. et al. (2007) Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients: major discrepancy according to ESH and SCORE strategies. J. Hypertens., 25(4): 757–762.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J., 28(12): 1462–1536.

Mielniczuk L.M., Baughman K.L. (2006) Immune modulation therapy in heart failure. Congest. Heart Fail., 12(2): 91–96.

Rosenkranz S. (2004) TGF-beta, and angiotensin networking in cardiac remodeling. Cardiovasc. Res., 63(3): 423–432.

Sun Z. (2006) Overview of recent advances in molecular cardiology. Can. J. Cardiol., 22(3): 235–240.

World Health Organization (1979) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology. Circulation, 59(3): 607–609.

Xu H.Y., Hou X.W., Wang L.F. et al. (2010) Association between transforming growth factor beta1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects. Mol. Cell. Biochem., 335(1–2): 13–17.

Изменения цитокинового гомеостаза и их коррекция у больных артериальной гипертензией с ремоделированием сердца и сердечной недостаточностью

А.В. Ушаков, Т.А. Кожанова, И.Я. Горянская, А.А. Гагарина, Н.Ю. Драненко

Резюме. С целью повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией с хронической сердечной недостаточностью нами изучены патогенетическая роль и возможности коррекции изменений цитокинового гомеостаза. В работе представлены результаты исследования взаимосвязей цитокинового профиля (уровни трансформирующего фактора роста-β, интерлейкина-1β, интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли-α) с ремоделированием сердца и клиническими проявлениями сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, цитокины.

Cytokines homeostasis and its correction in arterial hypertension patients with cardiac remodeling and chronic heart failure

O.V. Ushakov, T.O. Kozhanova, I.Y. Goryanskaya, A.A. Gagarina, N.Y. Dranenko

Summary. In order to increase the efficiency of treatment of hypertensive patients with chronic heart failure the pathogenetic role and the possibility of cytokine homeostasis changes correction was studied. The relationship of cytokine profile (levels of transforming growth factor-β, interleukin-1β, IL-4 and tumor necrosis factor-α) with heart remodeling process and clinical manifestation of heart failure in hypertensive patients are presented in this study.

Key words: arterial hypertension, heart remodeling, chronic heart failure, cytokines.

Адреса для листування:

Ушаков Олексій Віталійович
95006, Сімферополь, бульв. Леніна, 5/7
ДУ «Кримський державний медичний
університет ім. С.І. Георгієвського»
E-mail: ushakovav8@ukr.net