

## **СЕРЦЕВО-СУДИННЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА РІВЕНЬ СИРОВАТКОВОГО УРОТЕНЗИНУ II У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**©В. А. Візір, В. В. Школовий, О. В. Деміденко**

*Запорізький державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Артеріальна гіпертензія – основна причина захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. З метою встановлення взаємозв'язку між станом процесів серцево-судинного ремоделювання і сироватковим рівнем уротензину II у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у 51 хворого були вивчені показники кардіальної та васкулярної перебудови за допомогою ехокардіографії, дуплексного сканування екстракраніальних артерій, проведено визначення концентрації уротензину II в сироватці крові імуноферментним методом. Встановлено, що формування атеросклеротичних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії призводить до вірогідного збільшення індекса маси міокарду лівого шлуночка, товщини інтима-медіального комплексу, сироваткової концентрації уротензину II. Серед типів кардіального ремоделювання у пацієнтів з наявністю атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій достовірно переважали концентрична і ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Це свідчить про наявність структурних ознак патологічної судинної перебудови, переважання патологічних типів ремоделювання серця, особливого нейрогуморального статусу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з каротидним атеросклерозом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, серцево-судинне ремоделювання, оклюзійно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій, уротензин II.

До теперішнього часу артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. У зв'язку з цим триває активний пошук нових нейрогуморальних факторів, ідентифікація яких дозволила б впливати на перебіг АГ.

Уротензин II (УТ II) на даний момент є найпотужнішим з відомих вазоконстрикторів. Даний пептид продукується ендотелієм, епітеліальними клітинами нирок, нейронами спинного мозку, атеросклеротичними бляшками, а рецептори до УТ II розташовані в скелетних м'язах, корі головного мозку, кірковому шарі нирок, гладком'язових клітинах судин і серці [1, 2].

Була проведена серія досліджень для вивчення залучення УТ II в процеси ремоделювання серцевого м'яза. Доведено, що УТ II має виражений профібротичний ефект, який може опосередковуватися через трансформуючий фактор росту бета 1. Також було продемонстровано, що даний пептид є медіатором у процесах фіброзування міокарда, індукованого ангіотензином II, у разі гіпоксії [3].

У ряді робіт вказується на участь УТ II в механізмах розвитку гіпертрофії серцевого м'яза. В експериментальних дослідженнях виявляється виражена експресія УТ II в кардіоміоцитах [4]. Доведено, що даний вазоконстриктор викликає профіброгенні ефекти в культурі серцевих фібробластів і може регулювати гіпертрофічні сигнали в клітинах міокарда [5]. Було також встановлено, що в культурі неонатальних кардіоміоцитів УТ II сприяє розвитку їх гіпертрофії. У щурів хронічне введення УТ II сприяло посиленню синтезу колагену фібробластами серця і впливало на шлуночкову

контрактильність [6]. Міокардіальна експресія УТ II позитивно корелювала з фракцією викиду і кінцеводіастолічним розміром лівого шлуночка (КДРЛШ) [7].

Наведені дані дозволяють розглядати УТ II в якості потужного чинника, який бере участь як в процесах фіброзування міокарда, так і в розвитку гіпертрофії міокарда. При цьому роль УТ II у формуванні гіпертрофії серцевого м'яза залишається до кінця не з'ясованою.

З огляду на несприятливий епідеміологічний прогноз щодо АГ, актуальною залишається проблема вивчення та пошуку нових нейрогуморальних факторів. Тому певний інтерес становить питання щодо встановлення взаємозв'язку рівня УТ II у сироватці крові із структурними змінами серцевого м'яза та типами кардіального ремоделювання.

**Метою** даної роботи є дослідження сироваткового рівня УТ II та вивчення взаємозв'язку між станом процесів серцево-судинного ремоделювання і сироватковим рівнем УТ II у пацієнтів з АГ.

**Матеріал і методи дослідження.** До дослідження був залучений 51 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст. та 30 умовно здорових осіб у віці 32–74 роки. Середній вік хворих склав  $(49,6 \pm 2,12)$  років, з них чоловіків – 24 (47%), жінок – 27 (53%). Критеріями включення хворих до дослідження стали наявність АГ, вік хворих більше 18 років, письмова добровільна згода на участь у дослідженні. В якості критеріїв виключення були використані наступні: мозковий інсульт або мозкові крововиливи в анамнезі, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність (III, IV ФК за NYHA), вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.

Відібрані згідно з критеріями включення/виключення хворі були поділені на дві групи. Першу групу склали 25 пацієнтів з ГХ II ст., асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій (ОСУ БЦА), другу – 26 хворих на ГХ II ст.

Усім пацієнтам проводили визначення сироваткового рівня УТ II імуноферментним методом шляхом вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків з використанням повноплашкового імуноферментного аналізатора SIRIO S (Італія).

Ехокардіографію (Ехо-КГ) та оцінку судинного ремоделювання проводили на діагностичному апараті УЗД My Lab 50X «ESAOTE» (Італія). За результатами Ехо-КГ були розраховані наступні показники: маса міокарда (ММ) за Devereux, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), КДРЛШ, кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСРЛШ), діаметр лівого передсердя (d ЛП). Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували, коли ІММЛШ становив  $\geq 134$  г/м<sup>2</sup> у чоловіків та  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> у жінок. Розрізняли наступні варіанти геометрії лівого шлуночка (ЛШ): при відсутності ГЛШ – нормальну геометрію (відносна товщина стінок (ВТС) $<0,45$ ) і концентричне ремоделювання (ВТС $\geq 0,45$ ), а при наявності ГЛШ – концентричну (ВТС $\geq 0,45$ ) і ексцентричну гіпертрофію (ВТС $<0,45$ ). На досліджуваних загальних сонних артеріях (ЗСА)

були визначені: діаметр ЗСА (d ЗСА), індекс резистивності (RI), індекс пульсації (PI) та товщина інтима-медіального комплексу (ТІМК) в басейні ЗСА.

Отримані дані піддавали статистичній обробці за допомогою параметричних (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) методів. Різницю вважали достовірною при досягнутому рівні значущості  $p < 0,05$ . Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M)  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Отримані в результаті досліджень цифрові дані обробляли на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows.

**Результати й обговорення.** Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 1), що показник ІММЛШ першої групи спостереження, порівняно з пацієнтами із ГХ II ст. і контролем, виявився вищим на 22,9 % ( $p < 0,05$ ) і 70,4 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Хворі з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, за показником ТІМК переважали II групу спостереження на 44,6 % ( $p < 0,05$ ) і контрольну вибірку на 66,7 % ( $p < 0,05$ ). Показник PI першої групи дослідження, порівняно з другою групою спостереження і контролем, був вищим на 10,8 % ( $p < 0,05$ ) і 21,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Показник КДРЛШ у пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, перевищував аналогічний у хворих II групи на 18,5 % ( $p < 0,05$ ) і контрольну групу на 30,3 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники серцево-судинного ремоделювання у обстежених осіб

	Контрольна група (n=30)	Група I (n=25)	Група II (n=26)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	108,2 $\pm$ 14,64	184,32 $\pm$ 24,12*#	149,96 $\pm$ 17,66*
ТІМК ЗСА, мм	0,72 $\pm$ 0,07	1,2 $\pm$ 0,20*#	0,83 $\pm$ 0,09*
D ЗСА, мм	6,22 $\pm$ 0,17	6,05 $\pm$ 0,42	6,16 $\pm$ 0,38
RI	0,76 $\pm$ 0,08	0,81 $\pm$ 0,07	0,78 $\pm$ 0,06
PI	1,43 $\pm$ 0,02	1,74 $\pm$ 0,06*#	1,57 $\pm$ 0,05*
КДРЛШ	40,12 $\pm$ 2,52	52,27 $\pm$ 3,11*#	44,12 $\pm$ 2,84
КСРЛШ	31,02 $\pm$ 1,84	38,06 $\pm$ 2,42*#	33,06 $\pm$ 2,04
d ЛП	34,64 $\pm$ 1,92	44,92 $\pm$ 2,64*#	38,24 $\pm$ 2,12*

Примітка: достовірність різниці з групою контролю: \* –  $p < 0,05$ ; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # –  $p < 0,05$ .

КСРЛШ пацієнтів першої групи дослідження, порівняно з хворими на ГХ II ст. і контролем, виявився вищим на 15,1 % ( $p < 0,05$ ) і 22,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Діаметр ЛП у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, переважав на 17,5 % ( $p < 0,05$ ) показник хворих II групи спостереження і групи контролю на 29,7% ( $p < 0,05$ ).

Не було виявлено достовірної різниці між групами спостереження за d ЗСА, RI.

Аналізуючи типи кардіального ремоделювання у хворих на ГХ II ст. (табл. 2), ми отримали наступні результати: найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного ремоделювання (концентрична і ексцентрична ГЛШ) у хворих на АГ з каро-

тидним атеросклерозом склали 12 % і 32 %, відповідно, на відміну від пацієнтів II групи, де вони мали місце у 8 % і 23 % обстежених. При цьому у пацієнтів з ГХ II ст. переважала нормальна геометрія ЛШ – 62 %, водночас у I групі даний варіант геометричної адаптації ЛШ спостерігався у 44 % досліджуваних. Концентричне ремоделювання ЛШ у I та II групах спостереження склало 12 % і 11 % відповідно (табл. 2).

Сироватковий рівень УТ II в групі хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, порівняно з пацієнтами II групи спостереження, виявився вірогідно вищим на 82,6 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблиця 2. Варіанти кардіального ремоделювання в обстежених осіб

Типи кардіального ремоделювання	Група I (n=25)	Група II (n=26)
Концентрична ГЛШ	3 (12%)	2 (8%)
Ексцентрична ГЛШ	8 (32%)	6 (23%)
Концентричне ремоделювання ЛШ	3 (12%)	2 (8%)
Нормальна геометрія ЛШ	11 (44%)	16 (62%)

Таблиця 3. Сироватковий рівень уротензину II в обстежених осіб

Параметр	Контрольна група (n=15)	Група I (n=25)	Група II (n=26)
Уротензин II, нг/мл	0,06±0,02	0,42±0,09*#	0,23±0,06*

Примітка: достовірність різниці з групою контролю: \* –  $p < 0,05$ ; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # –  $p < 0,05$ .

Отримані дані стосовно більшої концентрації УТ II в сироватці хворих на АГ, асоційовану з ОСУ БЦА, можна пояснити можливістю синтезу даного вазоконстриктора атеросклеротичними бляшками. Дані стосовно наявності рецепторів до УТ II в серцевому м'язі дозволяють припустити можливість переважання патологічних типів ремоделювання серця – концентричної і ексцентричної ГЛШ – у пацієнтів з більшим сироватковим вмістом УТ II.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити достовірний позитивний кореляційний зв'язок між показником ІММЛШ та рівнем УТ II ( $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ), УТ II та ТІМК ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ), УТ II та РІ ( $r=0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

Для оцінки патогенетичної ролі УТ II у процесі формування кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, а також оцінки не тільки ступеня та спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між змінними, що вимірюються кількісною шкалою, було проведено регресійний аналіз, при якому у регресійну модель у якості незалежної змінної (предиктора) включили концентрацію УТ II в сироватці крові.

Результати вказаного регресійного аналізу вірогідно свідчать про взаємозалежність сироваткового рівня УТ II та ступеня виразності кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА і відображають вплив зазначеного показника на величину ІММЛШ, яка у вказаній моделі є залежною змінною і свідчить про ступінь виразності патологічного ремоделювання міокарда.

Отримана залежність має прямо пропорційний характер, а дані розрахованого рівняння лінійної регресії дозволяють відзначити, що при рівні сироваткової концентрації УТ II більше 0,35 нг/мл значення ІММЛШ з 95-відсотковою ймовірністю будуть більше 140 г/м<sup>2</sup>, що відповідає виразній гіпертрофії міокарда.

Результати регресійного аналізу, у моделі якого, на відміну від попереднього, у якості залежної змінної розглядається ТІМК ЗСА, також свідчать про наявність вихідної взаємозалежності сироваткового рівня УТ II та стану ремоделювання екстракраніальних артерій у хворих на ГХ з ОСУ БЦА.

Отримана залежність також має прямо пропорційний характер, а результати регресійного рівняння вказують на те, що збільшення сироваткового рівня УТ II понад 0,36 нг/мл відповідає показнику ТІМК ЗСА у 0,9 мм і більше та вірогідно свідчить про наявність структурних ознак патологічного судинного ремоделювання.

**Висновки.** 1. Формування атеросклеротичних уражень у хворих на ГХ II ст. призводить до вірогідного збільшення ІММЛШ, ТІМК та РІ ( $p < 0,05$ ).

2. Серед типів кардіального ремоделювання у пацієнтів з наявністю атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій достовірно переважали концентрична і ексцентрична ГЛШ – на 4 і 9 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

3. У пацієнтів з АГ, асоційованою з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій, рівень сироваткового уротензину II виявився достовірно вищим ( $p < 0,05$ ).

4. Сироватковий рівень уротензину II у хворих на каротидний атеросклероз продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок з ІММЛШ ( $r=0,42$ ,  $p < 0,05$ ), з ТІМК ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ) та РІ ( $r=0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

**Перспективою подальших досліджень** в даному напрямі є вибір лікарських засобів та оцінка їх впливу на динаміку рівня уротензину II в сироватці крові, а також на процеси патологічного ремоделювання екстракраніальних артерій та порушення брахіоцефального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваль С. Н. Роль нового пептидного гормона уротензина II в патогенезі артеріальної гіпертензії і сахарного діабета / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, О. В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1(9). – С. 31–35.
2. Ong K. L. Urotensin II: its function in health and its role in disease / K. L. Ong, K. S. Lam, B. M. Cheung // Cardiovasc. Drugs ther. – 2005. – Vol. 19. – P. 65–75.
3. Angiotensin II mediates urotensin II expression by hypoxia in cultured cardiac fibroblast / K. G. Shyu, B. W. Wang, W. J. Chen, P. Kuan, C. M. Lin [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 17–26.
4. Papadopoulos P. Urotensin-II and cardiovascular remodeling / P. Papadopoulos, N. Bousette, A. Giaid // Peptides. – 2008. – Vol. 29. – P. 764–769.
5. Direct Actions of Urotensin II on the Heart Implications for Cardiac Fibrosis and Hypertrophy / A. Tzanidis, R. D. Hannan, W. G. Thomas [et al.] // Circulation Research. – 2003. – Vol. 93. – P. 246.
6. Urotensin II accelerates cardiac fibrosis and hypertrophy of rats induced by isoproterenol / Y. Zhang, Y. Li, B. Liu [et al.] // Pharmacologica Sinica. – 2007. – Vol. 28. – P. 36–43.
7. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF- $\beta$ 1-mediated renal fibrosis and dysfunction / Tian L., Li C., Qi J. [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295. – P. 1234–1242.

## **CARDIOVASCULAR REMODELLING AND LEVEL OF SERUM UROTENSIN II IN PATIENTS WITH HYPERTENSION**

©**V. A. Vizir, V. V. Shkolovoy, O. V. Demidenko**

*Zaporizhzhya State Medical University*

**SUMMARY.** Hypertension is the main cause of morbidity and lethality among adults all over the world. In order to establish relationship between the state of cardiovascular processes and serum urotensin II level in patients with hypertension, in 51 cases indices of cardiac and vascular reconstruction were studied using echocardiography as well as duplex scanning of extracranial arteries, serum urotensin II concentrations were measured by immunoenzymatic method. The study found that atherosclerotic lesion formation in patients with stage II hypertension led to evidence-based increase of: left ventricular myocardial mass index, thickness of the intima media complex, serum urotensin II concentration. Among the types of cardiac remodelling in patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries concentric and eccentric left ventricular hypertrophy evidentially prevailed. This indicates the presence of structural signs of pathological vascular reconstruction, prevailing pathological types of cardiac remodelling, peculiar neurohumoral status in patients with stage II hypertension associated with carotid atherosclerosis.

**KEY WORDS:** hypertension, cardiovascular remodelling, occlusive and stenotic lesions of brachiocephalic arteries, urotensin II.

Отримано 5.03.2015