

# Вплив фактору некрозу пухлин альфа на ремоделювання міокарда та розвиток серцевої недостатності

О.Ю. БАРНЕТТ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Резюме

### Влияние фактора некроза опухоли альфа на ремоделирование миокарда и развитие сердечной недостаточности

О.Ю. Барнетт

В статье освещается влияние фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) на клинико-функциональное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у больных с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН) и острым коронарным синдромом (ОКС).

Установлено, что уровень ФНО- $\alpha$  повышается уже при легкой форме АГ и коррелирует с нарастанием тяжести заболевания и наличием хронической СН. Наивысшие уровни ФНО- $\alpha$  выявлены у пациентов с АГ при развитии у них ОКС.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фактор некроза опухоли альфа, ремоделирование миокарда

## Summary

### The Impact of Tumor Necrosis Factor Alpha on Myocardial Remodeling and Heart Failure Development

O.Yu. Barnett

This article highlight the influence of tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) on clinical and functional remodeling of left ventricle in patients with hypertension (HT), Heart Failure (HF) and Acute Coronary Syndrome (ACS).

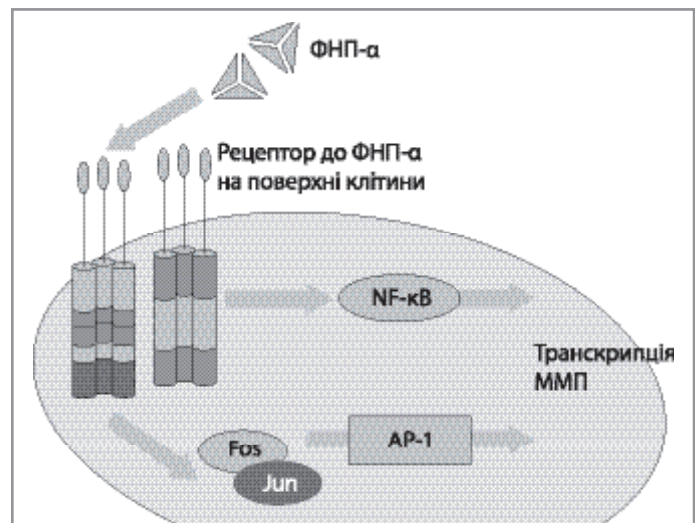
Was revealed that TNF- $\alpha$  is already elevated in mild HT and correlates with the disease progression and HF development. Most prominent levels of TNF- $\alpha$  are present in patients with HT complicated with ACS.

**Key words:** hypertension, tumor necrosis factor alfa, myocardial remodeling

Нещодавні клінічні та експериментальні дослідження показали, що надмірна продукція фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ) спричинює ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), сприяє його дилатації та призводить до зменшення скоротливої здатності міокарда [1–26]. Один із механізмів, через який ФНП- $\alpha$  зумовлює ремоделювання ЛШ, є активація одного з матричних металопротеїназ (ММП) (рис. 1), відповідального за апоптоз клітин міокарда.

Хронічна серцева недостатність (СН) є основною причиною смертності та інвалідизації осіб із артеріальною гіпертензією (АГ) в усьому світі (Agabiti E., 2007). У той час, як діагностика СН базується на клінічних симптомах, її патофізіологічним механізмом є дисфункція ЛШ, яка може виникнути внаслідок різних причин: АГ, гіпертрофії ЛШ, кардіоміопатії, інфаркту міокарда, а також вад серця. Незважаючи на різноманітні етіологічні чинники виникнення СН, ключовим механізмом прогресування цього захворювання є ремоделювання міокарда.

СН зумовлена цілим рядом метаболічних, молекулярних та клітинних альтернатив, які відбуваються як у кардіоміоцитах, так і в інтерстиції та призводять до перебудови архітекtonіки та виникнення дисфункції ЛШ [27–29]. Кожне захворювання специфічно впливає на розвиток СН, але спільним для них є активація нейрогуморальних механізмів, зокрема системи РААС, та продукція запальних цитокінів [27]. За цих обставин збільшується навантаження на ЛШ, виникають розлади мікроциркуляції та метаболізму, що призводить до ремоделювання і скоротливої слабкості міокарда [27–30]. Однією з найважливіших структурних ознак ремо-



**Рис. 1.** Активация рецепторов ФНП- $\alpha$  циркулирующими ФНП- $\alpha$ , як результат – транскрипція матричних металопротеїназ

**Примечание:** ФНП – фактор некрозу пухлин.

делювання ЛШ є гібернація, апоптоз і некроз кардіоміоцитів (КМЦ), що призводить до дилатації ЛШ, а отже – до прогресування СН [29–31].

Ремоделювання ЛШ та прогресування СН одночасно супроводжуються структурними змінами екстрацелюлярного матриксу: відбувається як деструкція сполучнотканинного каркасу серця, так і його надмірний фіброз у результаті активації фібробластів і макрофагів. Як наслідок – виникає периваскулярний, міжміоцитарний і замісний фіброз міокарда у результаті надмірної продукції колагенових фібрил. Спочатку це призводить до діастолічної жорсткості міокарда, а у подальшому сприяє дисоціації міофібрил, що зумовлює гібернацію КМЦ, їх апоптозу або вторинного некрозу, з прогресуванням дилатації ЛШ [28, 29, 33, 34].

ФНП- $\alpha$  належить до одного з основних детермінант ремоделювання ЛШ [35, 36]. В. Levine вперше виявив підвищення рівня цього циркулюючого цитокіну у пацієнтів із тяжким перебігом СН [1]. Подальші клінічні дослідження підтвердили важливість ФНП- $\alpha$  у патогенезі ремоделювання ЛШ та у розвитку СН [2–5]. Біологічний ефект ФНП- $\alpha$  залежить від експресії відповідних рецепторів, які присутні майже у всіх клітинах міокарда. Їх активація ФНП- $\alpha$  призводить до апоптозу КМЦ і ремоделювання ЛШ та розвитку СН. В експерименті показано, що ФНП- $\alpha$  може активувати протеолітичну систему, у тому числі ММП, цілий ряд клітин, що спричиняє деградацію широкого спектра різноманітних компонентів позаклітинного матриксу.

**Мета дослідження** – з'ясувати кореляцію між рівнем ФНП- $\alpha$  і ремоделюванням ЛШ у пацієнтів із АГ, наявністю СН та гострого коронарного синдрому (ГКС).

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 50 пацієнтів з АГ різного ступеня тяжкості. Серед них було 19 жінок та 31 чоловік, середній вік становив  $65 \pm 4$  роки. Пацієнти були розподілені на 4 групи:

- перша група – пацієнти з АГ, але без ЕКГ та Ехо-КГ ознак гіпертрофії лівого шлуночка;
- друга група – пацієнти з АГ II стадії, яка призвела до ГЛШ;
- третя група – пацієнти з АГ та ознаками СН, NYHA II–IV;
- четверта група включала пацієнтів з АГ та ГКС.

Група порівняння складалася з 10 пацієнтів без АГ в анамнезі.

Всім пацієнтам проводили ЕКГ із визначенням індексу маси міокарда ЛШ, Ехо-КГ обстеження та визначали рівень ФНП- $\alpha$  у плазмі крові.

## Результати та їх обговорення

У 80% обстежених пацієнтів було виявлено підвищений рівень ФНП- $\alpha$  (межі норми – від 0 до 8,1 пг/мл).

У першій групі пацієнтів (АГ без ГЛШ) ФНП- $\alpha$  у середньому становив  $9,5 \pm 3$  пг/мл, у другій групі (АГ+ГЛШ) –  $12,5 \pm 5,4$  пг/мл, у третій групі (АГ+СН) –  $17,3 \pm 2$  пг/мл, у четвертій групі (АГ+ГІМ) показники ФНП- $\alpha$  становили  $20,05 \pm 5$  пг/мл (рис. 2). У групі порівняння (пацієнти без АГ) ФНП- $\alpha$  був у межах норми і становив від 0 до 8,1 пг/мл.

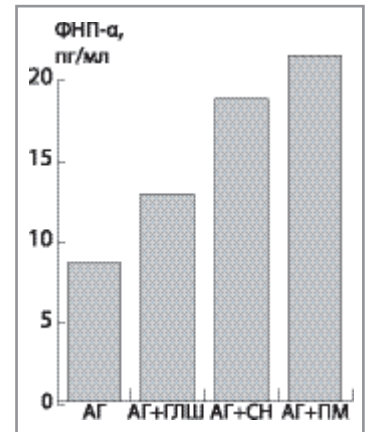
Загалом, ФНП- $\alpha$  був статистично достовірно підвищений у всіх пацієнтів з АГ II–III стадій порівняно з пацієнтами без АГ. Рівень ФНП- $\alpha$  був вищий у пацієнтів із ГЛШ, ніж у разі її відсутності, а у пацієнтів із СН вищий, ніж за наявності лише ГЛШ. Найвищі показники ФНП- $\alpha$  були у четвертій групі пацієнтів, у яких АГ ускладнилася розвитком ГКС. Необхідно зазначити, що у 30% пацієнтів із першої групи (АГ за відсутності ГЛШ) рівень ФНП- $\alpha$  теж був підвищеним, що свідчить про активацію запальних цитокінів вже на ранніх стадіях АГ.

Отримані результати перебиваються з публікаціями інших авторів щодо кореляції між рівнем ФНП- $\alpha$  і розвитком СН [37, 38]. Актуальним питанням залишається медикаментозна профілакти-

ка експресії рецепторів до ФНП- $\alpha$ , зниження рівня цього цитокіну у плазмі крові, а також захист клітин міокарда від апоптозу і профілактика його ремоделювання.

## Висновки

1. ФНП- $\alpha$  належить до запальних цитокінів, рівень якого збільшується при АГ та ознаках ремоделювання ЛШ.
2. Рівень ФНП- $\alpha$  корелює з прогресуванням АГ та виникненням СН і ГКС.
3. Найвищий рівень ФНП у плазмі крові виявлено у пацієнтів при поєднанні АГ з гострим інфарктом міокарда.
4. Рівень ФНП- $\alpha$  підвищується вже на ранній стадії АГ, що вимагає призначення кардіо- та васкулопротекторів, здатних попередити апоптоз клітин міокарда.



**Рис. 2.** Рівень циркулюючого ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ускладненнями

**Примітки:** результати показника ФНП- $\alpha$  виражені у середньому значенні  $M \pm m$ ; АГ – артеріальна гіпертензія, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, СН – серцева недостатність, ГІМ – гострий інфаркт міокарда.

## Література

1. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 236–241.
2. Increased concentrations of tumour necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure / McMurray J., Abdullah I., Dargie H.J. et al. // *Br. Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 356–358.
3. Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha / Wiedermann C.J., Beimpold H., Knapp H.M. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 1897–1901.
4. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy / Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 72. – P. 561–566.
5. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation / Katz S.D., Rao R., Berman J.W. et al. // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 12–16.
6. The role of cytokines in the failing human heart / Kapadia S., Dibbs Z., Kurrelmeier K. et al. // *Cardiol. Clinics.* – 1998. – Vol. 16. – P. 645–656.
7. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive failure / Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1479–1486.
8. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension / Testa M., Yeh M., Lee P. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 964–971.
9. Circulating tumor necrosis factor-alpha levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor. II. Interleukin-6, and neurohumoral variables / Koller-Strametz J., Pachter R., Frey B. et al. // *J. Heart Lung Transplant.* – 1998. – Vol. 17. – P. 356–362.
10. Seta Y., Shan K., Bozkurt B. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis // *J. Card. Failure.* – 1996. – Vol. 2. – P. 243–249.
11. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.
12. Elevated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in myocardium and serum of malfunctioning donor hearts / Birks E.J., Burton P.B., Owen V. et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 352–358.

13. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart / Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 704–711.
14. Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy / Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J. et al. // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 1151–1155.
15. Dibbs Z., Thornby J., White B.G. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1935–1942.
16. The role of cytokines in the failing human heart / Kapadia S., Dibbs Z., Kurrelmeier K. et al. // *Cardiol. Clinics*. – 1998. – Vol. 16. – P. 645–656.
17. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure / Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 3060–3067.
18. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) / Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055–2059.
19. Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during burn shock / Giroir B.P., Horton J.W., White J.D. et al. // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 118–124.
20. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium following endotoxin administration / Kapadia S., Lee J.R., Torre-Amione G. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 1042–1052.
21. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and protein expression in adult feline myocardium / Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. // *Circulation Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 187–195.
22. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.
23. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes; involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death / Krown K.A., Page M.T., Nguyen C. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2854–2865.
24. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  / Bryant D., Becker L., Richardson J. et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1375–1381.
25. Sex-related survival differences in murine cardiomyopathy are associated with differences in TNF-receptor expression / Kadokami T., McTiernan C.F., Kubota T. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 589–597.
26. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor  $\alpha$  can be modulated by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy / Li Y.Y., Feng Y.Q., Kadokami T. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 12746–12751.
27. Braunwald E., Bristow M.R. Congestive heart failure; fifty years of progress // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – IV14–IV23.
28. Mann D.L., Spinale F.G. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart; breaking the tie that binds // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1699–1702.
29. For the International Forum on Cardiac Remodeling Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. et al. // *J. Am. College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
30. Parmlay W.W. Pathophysiology of congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 56. – P. 7A–11A.
31. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure / Cintron G., Johnson G., Francis G. et al. // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. VII7–VII23.
32. Rayment N.B., Haven A.J., Madden B. Myocyte loss in chronic heart failure // *J. Pathol.* – 1999. – Vol. 188. – P. 213–219.
33. Coker M.L., Spinale F.G. Myocardial extracellular matrix remodeling with the development of pacing induced congestive heart failure: contributory mechanisms // *Cardiovasc. Pathol.* – 1998. – Vol. 7. – P. 161–168.
34. Extracellular remodeling with the development and recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy: changes in fibrillar collagen, myocyte adhesion capacity and proteoglycans / Spinale F.G., Zellner J.L., Johnson W.S. et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1591.
35. Leong K.G., Karsan A. Signaling pathways mediated by tumor necrosis factor alpha // *Histol. Histopathol.* – 2000. – Vol. 15 (4). – P. 1303–1325.
36. Ledgerwood E.C., Pober J.S., Bradley J.R. Recent advances in the molecular basis of TNF signal transduction // *Lab. Invest.* – 1999. – Vol. 79 (9). – P. 1041–1050.
37. Spinale Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective / William S.B., Biykem B., Himali G. et al. // *Card. Research*. – 2002. – Vol. 53. – P. 822–830.
38. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease / Gonzalez A., Begona L., Susana R. Et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 509–518.