

© Ю.О. Сміянова, 2014

УДК 616.12-008.331

Ю. О. СМІЯНОВА

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра сімейної медицини, Суми

ДИНАМІКА ЦИТОКІНІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Досліджено динаміку цитокінів у 100 хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічною серцевою недостатністю при лікуванні периндоприлом та кандесартаном. Відзначено підвищення цитокінів, активація яких відбувається з ранніх стадій хронічної серцевої недостатності та прогресує з підвищенням її функціонального класу. Використання кандесартану зменшує рівень фактора некрозу пухлин- α (до 62,5 %) при відсутності значного впливу на рівень інтерлейкінів 6 та 1 β . Терапія периндоприлом супроводжується значним зменшенням інтенсивності запальних процесів: зниженням рівнів фактора некрозу пухлин- α у 6,3 рази, інтерлейкіна-1 β – у 4,5 рази, інтерлейкіна-6 – у 3 рази ($p < 0,01$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цитокіни, периндоприл, кандесартан

Вступ. При прогресуванні артеріальної гіпертензії (АГ) основні етапи розвитку запальної відповіді відбуваються за участю цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи. Пошкоджувальна дія цитокінів виявляється при їх надлишковій, пролонгованій та генералізованій, неадекватній «первинному запиту» продукції, при порушенні рівноваги між прозапальними і проти-запальними цитокінами [1, 4, 6, 8]. Участь цитокінів у патогенезі АГ у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) передбачає можливість ефективного впливу на перебіг захворювання за допомогою лікарських препаратів [2, 9, 12]. Класичні засоби лікування ХСН, до яких, в першу чергу, відносяться інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), своєму успіху в значній мірі можуть бути зобов'язані здатності позитивно впливати як на імунну систему організму, так і на запальні механізми [3, 7]. Принципово важливо впливати на рівень прозапальних цитокінів через гемодинамічне розвантаження міокарда, в результаті зниження їх синтезу в міокарді і периферійних тканинах. Одним з можливих шляхів впливу на рівень прозапальних цитокінів можна вважати зниження катехоламінів і активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Про це свідчить чіткий зв'язок нейрогормонів з медіаторами запалення, простежений на прикладі катехоламінів: посилення експресії фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) при збільшенні рівня норадреналіну [5, 10, 11, 13]. Нами проведено вивчення впливу інгібітора АПФ (периндоприлу) та блокатора рецепторів ангіотензину II (кандесартану) на рівень прозапальних цитокінів у хворих на АГ з ХСН.

Мета дослідження. Вивчити динаміку цитокінів, а саме ФНП- α , інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіна-1 β (ІЛ-1 β), у хворих на АГ з ХСН під впливом лікування інгібітором АПФ (периндоприлом) та блокатором рецепторів ангіотензину II (кандесартаном).

Матеріали та методи. Обстежено 100 хворих на АГ з супутньою ХСН. Групу контролю склали 20 здорових пацієнтів, зіставних за віком та статтю. Відповідно до класифікації NYHA I функціо-

нальний клас (ФК) встановлено у 32 хворих, II ФК – у 38, III ФК – у 18, IV ФК – у 12 хворих. У роботі використані загальноклінічні методи дослідження – вивчення анамнезу, об'єктивних даних, результатів загальноклінічних досліджень крові і сечі, добового діурезу, ліпідного спектра крові. Проводили визначення концентрації інтерлейкінів ФНП- α , ІЛ-8, ІЛ-4 методом твердофазного імуноферментного аналізу в сироватці крові за допомогою наборів реагентів ТОВ "Укрмедсервіс" (Донецьк).

Периндоприл призначали в дозі 4-8 мг на добу, кандесартан – 8-16 мг на добу. Визначення вмісту ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 проводили до призначення препарату і через 8 тижнів від початку терапії на тлі стабільного прийому вищезазначених медикаментів. Проводили порівняльну оцінку ефективності таких груп: монотерапії периндоприлом, монотерапії кандесартаном.

Результати дослідження оброблені методами варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці використовували критерій Стьюдента (t) і показник вірогідності (p).

Результати досліджень та їх обговорення. При лікуванні периндоприлом (монотерапія) вихідний рівень ФНП- α був вірогідно підвищений до $221,3 \pm 35,8$ пг/мл ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Через 8 тижнів на тлі лікування відбулося істотне зниження ФНП- α у 6,3 рази, а саме – до $35,8 \pm 10,4$ пг/мл ($p < 0,01$) порівняно з вихідним рівнем (див. табл. 1).

Рівень ІЛ-6 до проведення лікування периндоприлом був підвищений у 92% хворих і в середньому склав $99,6 \pm 24,7$ пг/мл, що вірогідно відрізнялось порівняно з контролем ($p < 0,001$). Після лікування периндоприломом зниження вмісту ІЛ-6 відзначено у 93,4% хворих, його концентрація склала в середньому $36,8 \pm 12,9$ пг/мл, що виявилось майже в 3 рази нижче у порівнянні з вихідною ($p < 0,01$). Виявлено аналогічну зміну і вмісту ІЛ-1 β у хворих під впливом периндоприлу. Вихідний рівень ІЛ-1 β був підвищений у всіх хворих і становив $356,9 \pm 57,8$ пг/мл ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Під впливом лікування периндоприломом вміст ІЛ-1 β зменшився майже в 4,8 рази і склав $75,2 \pm 25,3$ пг/мл ($p < 0,01$) порівняно з вихідним рівнем.

Зміна вмісту прозапальних цитокінів у хворих під впливом лікування ($M \pm SD$)

Показники	Периндоприл		Кандесартан	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФНП- α , пг/мл	221,3 \pm 35,8	35,8 \pm 10,4**	459,7 \pm 87,6	204,4 \pm 49,3**
ІЛ-6, пг/мл	99,6 \pm 24,7	36,8 \pm 12,9**	145,6 \pm 32,6	102,2 \pm 21,4*
ІЛ-1 β , пг/мл	356,9 \pm 57,8	75,2 \pm 25,3**	206,3 \pm 48,9	200,2 \pm 47,6

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з вихідними показниками

Застосування кандесартану у вигляді монотерапії протягом 8 тижнів призводило до зменшення вмісту ФНП- α в крові майже до 62,5%, який склав 204,4 \pm 49,3 пг/мл ($p < 0,01$) у порівнянні з вихідним рівнем. Вміст ІЛ-6 до проведення лікування кандесартаном був суттєво підвищений, склавши 145,6 \pm 32,6 пг/мл, після лікування його вміст знизився до 102,2 \pm 21,4 пг/мл ($p < 0,05$), не досягаючи норми. Вміст ІЛ-1 β був підвищений у хворих до застосування кандесартану і склав 206,3 \pm 48,9 пг/мл ($p < 0,001$) у порівнянні з контролем. Монотерапія кандесартаном не привела до істотного зниження рівня ІЛ-1 β , що склав після лікування 200,0 \pm 47,6 пг/мл.

Резюмуючи вищевикладене стосовно впливу кандесартану на ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β , слід відзначити, що найбільш значущим серед прозапальних цитокінів було зниження ФНП- α до 62,5 %, в той час як вміст ІЛ-6, і особливо ІЛ-1 β , істотно не змінився. Спостерігалася тенде-

нція незначного зниження показників цих цитокінів.

Висновки. 1. Маркерами прогресування запальних механізмів є збільшення цитокінів: ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 β , активація яких відбувається з ранніх стадій серцевої недостатності та прогресує з підвищенням ФК ХСН.

2. Використання кандесартану зменшує рівень в периферичній венозній крові ФНП- α (до 62,5 %) при відсутності значного впливу на рівень ІЛ-6 та ІЛ-1 β .

3. Терапія периндоприлом супроводжується зменшенням інтенсивності запальних процесів у більшій мірі, ніж при монотерапії кандесартаном: зниження рівнів ФНП- α у 6,3 разу, ІЛ-1 β – у 4,5 разу, ІЛ-6 – у 3 рази ($p < 0,01$).

Посилення активності прозапальних цитокінів, у поєднанні з ендотеліальною дисфункцією, є одним з головних механізмів прогресування АГ з супутньою ХСН і першочерговим об'єктом подальшої медикаментозної корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
2. Ольбинская Л. И. Нарушения в системе цитокинов у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности их коррекции с помощью β -адреноблокаторов / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, С.Б. Игнатенко // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т.7, №3 (37). — С. 116—120.
3. Палеев Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец [и др.] // Кардиология. — 2010. — № 2. — С. 69—72.
4. Anker S.D. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure / S.D. Anker, P.P. Ponikowski, A.L. Clark [et al.] // European Heart Journal. — 1999. — Vol. 20, № 9. — P. 683—694.
5. Boffa G.M. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G.M. Boffa, M. Zaninotto, R. Sartor [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). — 2009. — Vol. 10. — P. 758—764.
6. Deardorff R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F.G. Spinale // Biomark Med. — 2009. — Vol. 3, № 5. — P. 513-523.
7. Feldman A.M. TNF alpha-still a therapeutic target / A.M. Feldman // Clin. Transl. Sci. — 2008. — № 1 (2). — P. 145.
8. Kalogeropoulos A. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B. M. Psaty [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55, № 19. — P. 2129—2137.
9. Murray D.R. Chronic β -adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression / D.R. Murray, S.D. Prabhu, B. Chandrasekar // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2338—2341.
10. Smart N.A. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N. A. Smart, A. I. Larsen, J. P. Le Maitre [et al.] // Cardiol. Res. Pract. — 2011. — Vol. 2011, Article ID 532620. — 6 p.
11. Stoica A. L. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease / A. L. Stoica, E. Stoica, I. Constantinescu [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2010. — Vol. 52, №1. — P. 103—109.

12. Tang F. K. Effects of bisoprolol on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with congestive heart failure / F. K. Tang, N. Hua, H. Lu [et al.] // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. — 2008. — Vol. 24, № 12. — P. 1177—1179.
13. Wu C. K. Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase / C. K. Wu, J. K. Lee, F. T. Chiang [et al.] // *Crit. Care Med*. — 2011. — Vol. 39, № 5. — P. 984—992.

Yu.O. SMIIANOVA

Sumy State University, Institute of Medicine, Family Medicine Department, Sumy

DYNAMICS OF CYTOKINES IN ARTERIAL HYPERTENSION UNDER INFLUENCE OF TREATMENT

The dynamics of cytokines in 100 patients with hypertension combined with chronic heart failure was demonstrated during treatment with perindopril and candesartan. Increase of cytokines` activation was marked from the early stages of chronic heart failure and progresses with increasing its functional class. Use of candesartan reduces tumor necrosis factor- α (to 62.5%) with no significant impact on the level of interleukin 6 and 1 β . Treatment with perindopril accompanied by a significant decrease in the intensity of inflammation, decreased levels of tumor necrosis factor- α 6.3 times, interleukin-1 β – 4.5 times, interleukin-6 – 3 times ($p < 0,01$).

Key words: arterial hypertension, cytokine, perindopril, candesartan

Стаття надійшла до редакції: 18.09.2014 р.