

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Харківський національний медичний університет (м Харків)

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № держ. реєстрації 0108U007051.

Вступ. Дослідження останніх років підтверджують значення біомаркерів запального процесу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Все більше з'являється публікацій щодо ролі імунних порушень в патогенезі АГ. Участь імунних механізмів визнано багатьма вченими, оскільки вихідні зміни імунного статусу виявляються у 85-87% хворих.

Однак ряд вчених вважають, що імунні процеси не є визначальними у формуванні початкових проявів АГ, оскільки в осіб із вперше виявленою патологією та коротким анамнезом відзначається збереження показників імунітету і лише при хронізації процесу і наявності ускладнень відбувається зниження кількості імунокомпетентних клітин та їх активності, підвищується сенсibiliзація лімфоцитів до ендотелію судин. Так, дослідження стану клітинного імунітету показало, що при більш тяжкому перебігу спостерігається зміна імунної відповіді в бік її пригнічення. Контроль за цим процесом здійснюється широким спектром імунокомпетентних клітин та цитокинами, що ними продукуються. Останні беруть безпосередньо участь практично в кожній ланці імунітету та запалення. Однак їх значення в процесах пошкодження, захисту та репарації ендотелію залишається недостатньо вивченим.

Історія вивчення цитокинів почалася в 40-і роки ХХ століття з опису перших ефектів кахектину [5]. У 60-70-х роках відмічається відкриття багатьох природних молекул та всебічна характеристика їх біологічної дії [3]. Наприкінці 70-х років запропонований термін «інтерлейкіни», однак у зв'язку з більш широким впливом даних речовин на організм людини, що виходить за межі імунної системи, зберігся термін «цитокини» [3]. Хоча в наш час використовують обидва терміни, визначаючи тим самим широту їх впливу.

Важливим етапом у вивченні цитокинів були 80-ті роки, коли після клонування генів інтерферону миші та людини, отримали рекомбінантні молекули, що повністю повторювали біологічні властивості

природних цитокинів [1]. У 90-ті роки, після відкриття субодичної будови рецепторів цитокинів, сформовано поняття «цитокінова сітка» та відкрито нові цитокини шляхом генетичного аналізу [5].

Загальними головними властивостями цитокинів є плейотропізм, відсутність антигенної специфічності, саморегуляція продукції та формування цитокінової сітки [1]. У зв'язку з цим цитокини можна виділити в самостійну систему регуляції функцій організму поруч із нервовою та гормональною. У межах імунної системи вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [3]. На рівні організму цитокини здійснюють зв'язок з імунною, нервовою, ендокринною та іншими системами, включаючи їх у регуляцію захисних реакцій. Цитокини є найбільш універсальною системою регуляції, оскільки проявляють біологічну активність як дистанційно, після секреції клітиною-продуцентом, так при міжклітинному контакті [2]. Синтезуючись у осередку запалення, вони впливають практично на всі клітини, що беруть участь у розвитку запального процесу.

Існує прямий кореляційний зв'язок із вмістом ІЛ-1 β і рівнем артеріального тиску у пацієнтів з АГ.

Мета дослідження – оптимізація антигіпертензивної терапії раміприлом з визначенням рівня ІЛ-1 β у хворих з неускладненими формами АГ.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включили 43 пацієнта, з них 18 чоловіків і 25 жінок віком від 44 до 74 ($59,3 \pm 5,27$) років (основна група). Згідно з критеріями Європейського (2007) та Українського (2008) наукових товариств кардіологів, АГ 1 ступеня виявлено у 17, II ступеня – у 26 випадках. Результати клінічних досліджень хворих, які увійшли у дослідження, наведені у **табл. 1**. 13,95% хворих мали звичку палити, а 8 (18,6%) пацієнтів страждали на цукровий діабет. Із дослідження виключали хворих з декомпенсованим цукровим діабетом, клапанними вадами серця, захворюваннями сполучної тканини, печінки та нирок, онкологічними захворюваннями, реконструктивними операціями на серці та судинах, травмами, хронічною серцевою недостатністю вище ПБ стадії. Контрольну групу склали 20 осіб аналогічного віку та статі без ознак захворювання.

Дослідженням проводилось ЕКГ, ЕХО-КГ, УЗД органів черевної порожнини (за показаннями),

Таблиця 1
Результати обстеження хворих основної групи

| Показники | M ± m |
|---|--------------|
| Частота серцевих скорочень, уд. /хв. | 76,7 ± 3,47 |
| Фракція викиду лівого шлуночка, % | 56,7 ± 4,21 |
| Холестерин загальний, ммоль/л | 6,23 ± 1,13 |
| Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л | 0,95 ± 0,06 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 2,76 ± 0,17 |
| Креатинін плазми крові, ммоль/л | 0,089 ± 0,02 |
| Цукор крові, ммоль/л | 4,8 ± 0,04 |

рентгенографію органів грудної клітки, клінічні лабораторні дослідження, основні біохімічні константи плазми крові, консультацію окуліста. Для кількісного визначення ІЛ-1β використовували імуноферментний аналіз.

Поряд з традиційною терапією проводили лікування з включенням раміприлу. Добова доза раміприлу становила 10 мг (5 мг двічі на добу). Контроль стану пацієнтів здійснювали через 2-3 тижні і 3 міс. після початку лікування. Вимірювання офісного АТ проводили вранці до прийому препарату після 5-хвилинного відпочинку (тричі з розрахунком середнього значення). Цільовим рівнем офісного АТ вважали < 140/90 мм рт. ст.

Фактичний матеріал поданий у вигляді середніх значень і стандартних відхилень для кількісних величин (M ± m). Для статистичної обробки результатів використовували пакет прикладних програм Statistica 6. 0. з використанням t-критерію Стьюдента і коефіцієнта кореляції r.

Результати досліджень та їх обговорення. До початку лікування раміприлом хворих з АГ систолічного артеріального тиску (САТ) був підвищений у порівнянні з контрольною групою на 29,4%, а діастолічний – на 25,85%. Під впливом дії раміприлу (табл. 1) через 2-3 тижні лікування САТ знизився на 16,81% (з 162,4 ± 9,6 мм рт. ст. до 135,1 ± 10,7 мм рт. ст., p < 0,05), досягнувши значень контрольної групи, ДАТ – на 12,5% (з 98,8 ± 6,5 мм рт. ст. до 86,4 ± 4,1 мм рт. ст.). При ГХ вміст інтерлейкіну-1β знаходився в межах 45,54-64,27 пг/мл. У 12 пацієнтів рівень останнього не досягав, а в 31 хворих перевищував 5,4 пг/мл.

Таблиця 2
Вміст ІЛ-1β у обстежених хворих, пг/мл

| Групи обстежених | ІЛ-1β | p |
|---|--------------|--------|
| Контрольна група, n=20 | 59,95 ± 1,02 | |
| Хворі на артеріальну гіпертонію, n=43 | 70,08 ± 6,27 | < 0,05 |
| Артеріальна гіпертонія 1 ступеня, n=17 | 69,55 ± 5,75 | < 0,05 |
| Артеріальна гіпертонія II ступеня, n=26 | 70,62 ± 6,51 | < 0,05 |

Примітка: p < 0,05 в порівнянні з контрольною групою.

Порівняння вихідних вмісту ІЛ-1β у хворих з АГ і контрольної групи виявило вірогідне підвищення даного чинника у пацієнтів з АГ (табл. 2).

Аналіз кореляційного зв'язку рівня АТ з вмістом ІЛ-1β в усіх обстежених пацієнтів показав, що коефіцієнт кореляції між рівнем САТ і концентрацією ІЛ-1β становив 0,47 (p < 0,05), між рівнем ДАТ і концентрацією ІЛ-1β – 0,41 (p < 0,05).

Через 2-3 тижні після початку лікування раміприлом зменшилась до 143,5 ± 5,8 мм рт. ст. (на 12,4%, p < 0,05), ДАТ до 86,3 ± 2,7 мм рт. ст. (на 9,1%, p < 0,05). Кореляційний аналіз зв'язку між вихідною концентрацією ІЛ-1β і ΔСАТ через 23-тижні після початку лікування в основній групі встановив величину коефіцієнта кореляції, що дорівнював 0,53 (p < 0,05), і ΔДАТ – 0,48 (p < 0,05). Через 2-3 тижні 7 пацієнтам у зв'язку з незначною ефективністю лікування була запропонована інша терапія.

Через 3 місяці після початку лікування раміприлом у 41 хворого величина САТ становила 139,6 ± 5,7 мм рт. ст., що на 13,9% менше вихідного рівня (p < 0,01). Величина ДАТ у ці ж терміни дорівнювала 86,3 ± 2,4 мм рт. ст., що на 7,8% менше вихідного рівня (p < 0,05).

Величина кореляційного зв'язку (r) між вихідною концентрацією ІЛ-1β і ΔСАТ через 3 міс. становила 0,51 (p < 0,05), ΔДАТ – 0,53 (p < 0,05).

Насьогодні проведено значну кількість досліджень із вивчення ролі цитокінів у формуванні та характері перебігу АГ. Доведено, що серед цитокінів, що відіграють важливу роль у координації імунологічних реакцій при АГ, значне місце відводиться інтерлейкінам – білкам, що продукуються активними клітинами імунної системи та відповідають за міжклітинні комунікації. Найбільш типовий ефект – індукція проліферації. Володіючи широким спектром біологічних властивостей, вони представляють потужну комунікативну систему, котра ініціює та регулює запальні процеси усіх органів та систем [4].

Інтерлейкіни (їх біля 20) мають порядкові номери, не відносяться до однієї підгрупи цитокінів, пов'язаних спільністю функцій. Назва «інтерлейкін» надається медіатору відповідно до критеріїв розроблених номенклатурним комітетом Міжнародного союзу імунологічних товариств: молекулярне клонування та експресія гена фактора, що вивчається; наявність унікальної нуклеотидної та відповідною до неї амінокислотної послідовності; отримання нейтралізуючих моноклональних антитіл; продукції клітинами імунної системи, наявності важливої біологічної функції в регуляції імунної відповіді.

У хворих на АГ відбуваються порушення імунного статусу, в тім числі змінами цитокінового профілю організму [7]. Велика увага до інтерлейкіна 1β пов'язана з тим, що даний прозапальний цитокін запускає секрецію других цитокінів і являється одним із медіаторів гострої фази процесу [6].

Висновки. У хворих з артеріальною гіпертензією концентрація ІЛ-1β вірогідно підвищена порівняно з контрольною групою. Рівень ІЛ-1β у хворих з артеріальною гіпертензією має прямий кореляційний

зв'язок з артеріальним тиском, більшою мірою з систолічним і меншою – з діастолічним. При лікуванні раміприлом рівень ІЛ-1 β у хворих з артеріальною гіпертензією знижується однонаправлено зі зниженням артеріального тиску.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з послідовним вивченням характеру взаємозв'язку між показниками порушень змін медіаторів запалення при різних варіантах перебігу артеріальної гіпертензії.

Література

1. Галова Е. А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста / Е. А. Галова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48-51.
2. Железнякова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г. Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10-17.
3. Кетлинский С. А. / А. С. Кетлинский, А. С. Симбирцев // Цитокины. СПб.: Фолиант. – 2008. – 408 с.
4. Оценка содержания С-РБ, интерлейкина-1 и -6 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в крови больных ранним остеоартрозом коленных суставов / М. С. Светлова, Н. Н. Везикова, В. В. Ромашина [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 6. – С. 52-56.
5. Штыгашева О. В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний / О. В. Штыгашева, Е. С. Агеева, В. М. Иптышев // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 88-90.
6. Gadek-Michalska A. Prostaglandins and IL-1 β in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal / A. Gadek-Michalska, A. J. Bugajski, J. Bugajski // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 59, №3. – P. 563-575.
7. Godbout J. P. Stress-Induced Immune Dysregulation: Implications for wound Healing, Infections Disease and Cancer / J. P. Godbout, R. Glaser // J. Neuroimmune Pharmacol. – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 421-427.

УДК 616. 12-008. 331. 1-056. 52-085. 225. 2:612. 017. 1

ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Кравчун П. Г., Шелест О. М., Ковальова Ю. О., Шелест Б. О.

Резюме. Проведена оцінка впливу гіпотензивного препарату раміприлу на артеріальний тиск і інтерлейкін-1 β у 43 хворих на артеріальну гіпертензію через 2-3 тижні і через 3 місяці після лікування. Під впливом дії раміприлу через 2-3 тижні лікування систолічний артеріальний тиск знизився на 16,81%, досягнувши значень контрольної групи, діастолічний – на 12,5%. Через 3 місяці після початку лікування раміприлом величина систолічного артеріального тиску становила на 13,9% менше вихідного рівня. Величина діастолічного артеріального тиску у ці ж терміни дорівнювала на 7,8% менше вихідного рівня. Встановлено, що у хворих з артеріальною гіпертензією концентрація ІЛ-1 β вірогідно підвищена порівняно з контрольною групою. Рівень ІЛ-1 β у хворих з артеріальною гіпертензією має прямий кореляційний зв'язок з артеріальним тиском, більшою мірою з систолічним і меншою – з діастолічним. При лікуванні раміприлом рівень ІЛ-1 β у хворих з артеріальною гіпертензією знижується однонаправлено зі зниженням артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, інтерлейкін, раміприл.

УДК 616. 12-008. 331. 1-056. 52-085. 225. 2:612. 017. 1

ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ В ДИНАМІКЕ ЛІЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Кравчун П. Г., Шелест А. Н., Ковалёва Ю. А., Шелест Б. А.

Резюме. Проведена оцінка впливу гіпотензивного препарату раміприла на артеріальне тиск і інтерлейкін-1 β у 43 хворих на артеріальну гіпертензію через 2-3 тижні і через 3 місяці після лікування. Під впливом дії раміприла через 2-3 тижні лікування систолічне артеріальне тиск знизився на 16,81%, досягнувши значень контрольної групи, діастолічне – на 12,5%. Через 3 місяці після початку лікування раміприлом величина систолічного артеріального тиску становила на 13,9% менше вихідного рівня. Величина діастолічного артеріального тиску в ці ж терміни дорівнювала на 7,8% менше вихідного рівня. Встановлено, що у хворих з артеріальною гіпертензією концентрація ІЛ-1 β вірогідно підвищена порівняно з контрольною групою. Рівень ІЛ-1 β у хворих з артеріальною гіпертензією має прямий кореляційний зв'язок з артеріальним тиском, більшою мірою з систолічним і меншою – з діастолічним. При лікуванні раміприлом рівень ІЛ-1 β у хворих з артеріальною гіпертензією знижується однонаправлено зі зниженням артеріального тиску.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, интерлейкин, рамиприл.

UDC 616. 12-008. 331. 1-056. 52-085. 225. 2:612. 017. 1

Cytokine Profile in Dynamics of Arterial Hypertension Treatment

Kravchun P. G., Shelest A. N., Kovaleva Yu. A., Shelest B. A.

Abstract. *The purpose of the research* is optimization of antihypertensive therapy with Ramipril and identification of IL-1 β level in patients with non-complicated forms of AH.

Materials and Methods. 43 patients, including 18 men and 25 women aged from 44 to 74 years old ($59,3 \pm 5,27$) (treatment group) have been involved into the clinical trial. According to the criteria of European (2007) and Ukrainian (2008) scientific societies of cardiologists, Grade I AH has been detected in 17 cases and Grade II AH in 26 cases.

Results and Discussion. Before Ramipril intake of patients with arterial hypertension (AH) a systolic blood pressure (SBP) was 29,4% higher as compared with control group, and diastolic blood pressure (DBP) was higher by 25,85%. In 2-3 weeks of treatment under the effect of Ramipril a SBP lowered by 16,81% (from $162,4 \pm 9,6$ mmHg to $135,1 \pm 10,1$ mmHg, $p < 0,05$), having reached the rate of control group; DBP lowered by 12,5% (from $98,8 \pm 6,5$ mmHg to $86,4 \pm 4,1$ mmHg). In essential hypertension the level of 1 β -interleukin was within 45,54-64,27 pg/ml. In 12 patients the level of 1 β -interleukin was lower and in 31 patients it was higher than 5,4 pg/ml.

In 3 months after the treatment with Ramipril began, the rate of SBP constituted $139,6 \pm 5,7$ mmHg in 41 patients, that is 13,9% lower the basal value ($p < 0,01$). At the same time the rate of DBP constituted $86,3 \pm 2,4$ mmHg, that is 7,8% lower the basal value ($p < 0,05$).

Currently, significant studies of the role of cytokines in the formation and clinical course of AH have been carried out. It has been proved that among cytokines, which are crucial for coordination of immunological response in AH, a significant place is given to interleukins, i. e., proteins that are produced by activated cells of immune system and responsible for communication between cells. The most typical effect is the proliferation induction. Possessing a wide range of biological characteristics, they are powerful communication system, which stimulate and regulate inflammatory processes of all organs and systems.

Interleukins (they are about 20) are designated numerically, not assigned to a single subgroup of cytokines, binding with similar functions. The name "interleukin" is given to a mediator in compliance with criteria, developed by the Nomenclatorial Committee of International Association of Immunological Societies: molecular cloning and expression of the gene of factor under study; the presence of a unique nucleotide and corresponding amino acid sequence; obtaining of the neutralizing monoclonal antibodies; production by cells of the immune system, the availability of important biological function in regulation of the immune response.

Patients with AH experience disturbances in immune status, as well as changes of cytokine profile of the organism. Great attention is paid to 1 β -interleukin due to the fact that this anti-inflammatory cytokine initiates secretion of other cytokines and is one of the mediators of acute stage of the process.

Conclusions. Concentration of IL-1 β is significantly elevated in patients with arterial hypertension, as compared with control group. The level of IL-1 β in patients with arterial hypertension is correlated with blood pressure, to a considerable degree with SBP and less with DBP. In treatment with Ramipril the level of IL-1 β in patients with arterial hypertension is lowering simultaneously with lowering of blood pressure.

Perspectives of further research are related to subsequent study of the nature of correlation between rates of alterations of inflammatory mediators in different variants of clinical course of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, interleukin, Ramipril.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 15. 05. 2014 р.