

Взаимосвязь цитокинового статуса с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией

Тазагуль Байышбековна Залова¹, Андрей Геннадьевич Полупанов^{1,2*},
Лариса Григорьевна Цой¹, Флора Таштемировна Рысмазова³,
Ибрагим Сабирович Сабиров¹

¹Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина,
г. Бишкек, Кыргызская Республика;

²Национальный центр кардиологии и терапии им. М. Миррахимова,
г. Бишкек, Кыргызская Республика;

³Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызская Республика

Реферат

Цель. Изучить взаимосвязь уровня фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 с наличием гипертрофии левого желудочка и ремоделированием миокарда у пациентов с артериальной гипертензией.

Методы. Обследованы 156 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ года), в том числе 57 женщин и 99 мужчин. Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 83 пациента без гипертрофии левого желудочка ($55,5 \pm 7,5$ года), во вторую группу — 73 пациента с гипертрофией левого желудочка ($56,2 \pm 7,8$ года), установленной по эхокардиографическим признакам. Всем пациентам, помимо общеклинического обследования и биохимических исследований, проведены эхокардиография и доплеровское эхокардиографическое исследование, а также определение концентрации фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Цитокин-стимул-бест» (Новосибирск, Россия).

Результаты. Концентрация фактора некроза опухоли α у больных без гипертрофии левого желудочка составила $8,43 \pm 1,36$ пг/мл, оказавшись сопоставимой с концентрацией этого цитокина у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка ($8,54 \pm 1,58$ пг/мл, $p > 0,05$). Указанная закономерность была характерна как для мужчин, так и для женщин. Содержание интерлейкина-10 в обеих группах также было сопоставимым ($15,4 \pm 3,6$ пг/мл в первой группе и $14,7 \pm 3,4$ пг/мл во второй, $p > 0,05$). Однако выявлены гендерные особенности во взаимосвязи уровня интерлейкина-10 с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. Так, если у женщин концентрация цитокина в группах с/без гипертрофии левого желудочка значительно не различалась, то у мужчин без гипертрофии уровень интерлейкина-10, составив $15,7 \pm 3,6$ пг/мл, оказался существенно выше значения аналогичного показателя в группе мужчин с гипертрофией левого желудочка ($14,8 \pm 2,9$ пг/мл, $p < 0,025$). Проведение многофакторного регрессионного анализа показало, что концентрация фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 ассоциировалась с толщиной стенок миокарда левого желудочка у больных без его гипертрофии. Подобной закономерности у больных с гипертрофией не выявлено.

Вывод. Результаты свидетельствуют о модулирующей роли фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 в процессах миокардиального ремоделирования при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли α , интерлейкин-10, артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка.

Для цитирования: Залова Т.Б., Полупанов А.Г., Цой Л.Г. и др. Взаимосвязь цитокинового статуса с наличием гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 204–213. DOI: 10.17816/KMJ2019-204.

The relationship of cytokine status with left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension

T.B. Zalova¹, A.G. Polupanov^{1,2}, L.G. Tsoy¹, F.T. Rysmatova³, I.S. Sabirov¹

¹Kyrgyz-Russian Slavic University n.a. Boris Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²National Center for Cardiology and Therapy n.a. M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic;

³Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

Abstract

Aim. To study the relationship of tumor necrosis factor α and interleukin-10 levels with the presence of left ventricular hypertrophy and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension.

Methods. 156 patients with hypertension aged 40 to 75 years (mean age 55.8 ± 7.5 years), including 57 women and 99 men were examined. All patients were divided into two groups. Group 1 included 83 patients without left ventricular hypertrophy (55.5 ± 7.5 years), group 2 included 73 patients with left ventricular hypertrophy (56.2 ± 7.8 years), established by echocardiographic signs. All patients in addition to the general clinical examination and biochemical studies had echocardiography and Doppler echocardiography performed, as well as measurement of the concentration of tumor necrosis factor α and interleukin-10 by solid-phase enzyme immunoassay using specialized «Cytokine-Stimulus-Best» kit (Novosibirsk, Russia).

Results. The concentration of tumor necrosis factor α in patients without left ventricular hypertrophy was 8.43 ± 1.36 pg/ml and was comparable with the concentration of this cytokine in patients with left ventricular hypertrophy (8.54 ± 1.58 pg/ml, $p > 0.05$). This pattern was typical for both men and women. The concentration of interleukin-10 in both groups was also comparable (15.4 ± 3.6 pg/ml in group 1 and 14.7 ± 3.4 pg/ml in group 2, $p > 0.05$). However, we identified gender-specific features in the relationship of interleukin-10 with the presence of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Thus, while in women the concentration of cytokine in groups with/without left ventricular hypertrophy did not differ significantly, in men without hypertrophy the level of interleukin-10 of 15.7 ± 3.6 pg/ml, was significantly higher than the value of the same indicator in the group of men with left ventricular hypertrophy (14.8 ± 2.9 pg/ml, $p < 0.025$). Multivariate regression analysis showed that tumor necrosis factor α and interleukin-10 concentrations correlated to left ventricular wall thickness in patients without left ventricular hypertrophy. No such pattern was revealed for patients with hypertrophy.

Conclusion. The results demonstrate the modulating role of tumor necrosis factor α and interleukin-10 in myocardial remodeling processes in arterial hypertension.

Keywords: tumor necrosis factor α , interleukin-10, arterial hypertension, left ventricular remodeling.

For citation: Zalova T.B., Polupanov A.G., Tsoy L.G. et al. The relationship of cytokine status with left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 204–213. DOI: 10.17816/KMJ2019-204.

Артериальная гипертензия (АГ) во всём мире занимает одно из ведущих мест в структуре кардиальной патологии и в связи со значительной распространённостью, ранним развитием осложнений представляет сложную медико-социальную проблему. АГ — один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), и смертности от них, доля которой в структуре общей смертности превышает 50%. При так называемом естественном течении заболевания в 70% случаев оно может завершаться кардиальными осложнениями [1], что определяет актуальность исследований, направленных на изучение состояния сердечной мышцы при АГ.

В настоящее время для описания комплекса структурных и функциональных изменений, происходящих в миокарде как в органе-мишене при АГ, используют термин «гипертензивное сердце». Гипертрофия левого желудочка

(ГЛЖ), будучи основным компонентом гипертензивного сердца, значительно ухудшает прогноз болезни, она признана самостоятельным фактором риска развития сердечной недостаточности, острых форм ИБС, аритмий и внезапной смерти [2].

Основную роль в возникновении ГЛЖ отводят гемодинамическому фактору. Приводят многочисленные доказательства существования связи между частотой развития ГЛЖ и степенью повышения артериального давления (АД) [3], причём важны не столько значения «случайного» АД, сколько показатели среднего и систолического АД, измеренные при суточном АД-мониторировании, степень утреннего подъёма АД и выраженность его снижения в ночное время [4].

Гемодинамические показатели — не единственная причина развития ГЛЖ. Определённую роль отводят генетической предрасположенности. Важная роль в генезе ГЛЖ принадле-

жит нейрогуморальным влияниям, в частности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, а также альдостерону. По мнению Laragh (1988) [5], катехоламины и ангиотензин II могут быть одними из основных молекулярных механизмов, определяющих развитие гипертрофии миокарда при АГ. Ganguly и соавт. (1989) [6] считают катехоламины «гормонами миокардиальной гипертрофии». В экспериментальных исследованиях показано, что альдостерон способствует развитию миокардиального фиброза, стимулируя синтез коллагена, а также косвенно влияет на развитие ГЛЖ, модулируя локальную симпатическую активность [7].

Исследования последних лет свидетельствуют о возможной роли иммуновоспалительной активации, опосредованной провоспалительными цитокинами, в развитии органических поражений, в том числе ГЛЖ при АГ [8]. Цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности. Они секретируются как иммунокомпетентными клетками, к которым можно отнести Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты, так и неиммунокомпетентными клетками (кардиомиоцитами, эндотелиоцитами).

Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, апоптоз и эффекторные функции различных типов клеток [9], что делает их важными факторами в патофизиологии АГ, поражении миокарда при данной патологии и развитии хронической сердечной недостаточности. Несмотря на большое количество экспериментальных работ о взаимосвязи некоторых цитокинов [интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α (ФНО α)] с развитием ГЛЖ, клинических исследований о влиянии как про-, так и противовоспалительных цитокинов на риск развития ГЛЖ недостаточно, а их результаты довольно неоднозначны [10].

В свете этого целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи концентрации ФНО α и интерлейкина-10 (ИЛ-10) с наличием ГЛЖ и ремоделированием миокарда у пациентов с АГ.

Обследованы 156 пациентов с АГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,5$ года), в том числе 57 женщин и 99 мужчин.

Критериями исключения из исследования были следующие:

- вторичные формы АГ;
- перенесённый инфаркт миокарда или мозговой инсульт;
- эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 мес до включения в исследование;

- стенокардия напряжения III–IV функционального класса и тяжёлые нарушения ритма и проводимости, в том числе мерцательная аритмия;

- хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса (III и выше);
- печёночная или почечная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до включения в исследование.

Диагноз ИБС верифицировали по общепринятым критериям, основанным на данных клинического обследования, включающего опросник Роузе [11], электрокардиографию (в том числе суточное мониторирование), эхокардиографию и велоэргометрию.

Исходя из цели исследования, все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 83 пациента без ГЛЖ ($55,5 \pm 7,5$ года), во вторую — 73 пациента с ГЛЖ ($56,2 \pm 7,8$ года), установленной по эхокардиографическим признакам. Все включённые в исследование пациенты не получали регулярной гипотензивной терапии.

Клинико-биохимические исследования. Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, массы тела, объёма талии, АД, подсчёт частоты сердечных сокращений, а также определение ряда биохимических показателей — концентрации сахара и креатинина в крови, липидного спектра [уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов].

АД измеряли на обеих руках в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения АД [12].

Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах. Рассчитывали индекс Кетле [13, 14]:

$$\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2).$$

Для выявления пациентов с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии на уровне середины расстояния между рёберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва в приёме пищи. Содержание глюкозы, креатинина, общего холестерина, триглицеридов и холестерина

ЛПВП определяли на биохимическом автоанализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы Beckman (США). Концентрацию холестерина ЛПНП вычисляли по формуле W.T. Friedewald (1972) [15]:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{TГ}/2,2) - \text{ЛПВП},$$

где ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [16] (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration — Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек).

Методика эхокардиографии и доплеровского эхокардиографического исследования. Эхокардиографию проводили на аппарате Sequoia-512, фирмы Acuson (США) в стандартном положении исследуемого на спине. Исследование выполняли в утренние часы, натощак, после предварительного 15-минутного отдыха. Для оценки эхо-структур сердца применяли М- и В-сканирование.

По стандартной методике определяли конечный диастолический и конечный систолический размеры полости левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический и конечный диастолический объёмы ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, фракцию выброса ЛЖ, ударный объём ЛЖ.

Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле, предложенной Devereux и Reichek (1977) [17]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6,$$

где ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; КДР — конечный диастолический размер; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; 3СЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ.

Индекс массы миокарда ЛЖ определяли делением массы миокарда ЛЖ на площадь поверхности тела:

$$\text{ИММ} = \text{ММЛЖ}/S,$$

где ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; S — площадь поверхности тела (м^2).

Наличие ГЛЖ признавали в том случае, если величина индекса массы миокарда ЛЖ, делённая на площадь поверхности тела, равнялась или превышала $115 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин и $95 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин или толщина задней стенки ЛЖ и/или толщина межжелудочковой перегородки составляла 12 мм и более.

О состоянии диастолической функции судили по кривым трансмитрального потока с помощью импульсно-волновой доплерографии

(доплеровская эхокардиографическая приставка Sequoia-512 фирмы Acuson, США). Доплеровское эхокардиографическое исследование митрального потока осуществляли в положении пациента лежа на спине с приподнятым на 30° головным концом из апикального доступа. При этом получали четырёхкамерное изображение.

При оценке диастолической функции ЛЖ рассчитывали следующие показатели:

- максимальную скорость раннего диастолического наполнения — пик E;
- максимальную скорость позднего диастолического наполнения — пик A;
- соотношение скоростей трансмитрального кровотока (E/A);
- переднезадний размер левого предсердия;
- время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Определение содержания ФНО α и ИЛ-10 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест систем фирмы «Цитокин-стимул-бест» (Новосибирск, Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи программы Statistica 6.0. Нормальность распределения определяли по критериям Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости различных факторов в утолщении стенок ЛЖ применяли многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов с/без ГЛЖ, включённых в исследование. Как следует из данных, представленных в табл. 1, выделенные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, однако среди больных с ГЛЖ преобладали пациенты мужского пола (75% против 53% в первой группе, $p < 0,01$). Пациенты с ГЛЖ имели более высокий индекс массы тела ($32,4 \pm 5,1 \text{ кг}/\text{м}^2$ против $29,8 \pm 4,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ в первой группе, $p < 0,001$), больший объём талии ($107 \pm 11,4 \text{ см}$ против $100 \pm 8,8 \text{ см}$ в первой группе, $p < 0,001$), низкий уровень холестерина ЛПВП ($0,78 \pm 0,14 \text{ ммоль}/\text{л}$ против $0,92 \pm 0,24 \text{ ммоль}/\text{л}$ в первой группе, $p < 0,001$), более высокую скорость клубочковой фильтрации ($104 \pm 41 \text{ мл}/\text{мин}$ против $91 \pm 29 \text{ мл}/\text{мин}$ в первой группе, $p < 0,01$),

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Параметры	Первая группа, без ГЛЖ	Вторая группа, с ГЛЖ	p
Возраст, годы	55,5±7,5	56,2±7,8	0,68
Пол, м/ж (%)	44/39 (53)	55/18 (75)	<0,01
Наследственная отягощённость, абс. (%)	62 (74,6)	56 (76,7)	0,88
Систолическое АД, мм рт.ст.	160±28	166±23	0,15
Диастолическое АД, мм рт.ст.	96±13	99±11	0,12
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±4,0	32,4±5,1	<0,001
Ожирение, абс. (%)	35 (42,1)	55 (75,3)	<0,01
Объём талии, см	100±8,8	107±11,4	<0,001
Абдоминальное ожирение, абс. (%)	56 (67,5)	57 (78,1)	0,14
Глюкоза, ммоль/л	5,25±1,09	5,11±1,44	0,49
Общий холестерин, ммоль/л	5,30±1,15	5,02±1,10	0,12
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,39±0,87	3,25±1,11	0,38
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,92±0,24	0,78±0,14	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,12±1,08	1,98±0,76	0,35
Фибриноген, мг/л	4244±1111	4315±1418	0,72
Креатинин, мкмоль/л	90±23	107±84	0,08
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	91±29	104±41	<0,01
Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, абс. (%)	40 (48,2)	34 (46,6)	0,84
Очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, абс. (%)	43 (51,8)	39 (53,4)	0,84
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	38 (45,7)	30 (41,1)	0,56
Каротидный атеросклероз, абс. (%)	61 (73,4)	47 (64,4)	0,23

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АД — артериальное давление.

а также чаще страдали ожирением (75,3% против 42,1% в первой группе, $p < 0,01$).

В то же время по уровню систолического и диастолического АД, концентрации глюкозы крови, показателям липидного спектра, содержанию фибриногена и креатинина выделенные группы существенно не различались ($p > 0,05$; см. табл. 1). Обращает на себя внимание отсутствие различий в группах пациентов без/с ГЛЖ в частоте ИБС (45,7 и 41,1% соответственно, $p > 0,05$) и каротидного атеросклероза (73,4 и 64,4% соответственно, $p > 0,05$; см. табл. 1).

Показатели эхокардиографии и доплеровского эхокардиографического исследования у больных с/без ГЛЖ. Результаты эхокардиографии и доплеровского эхокардиографического исследования пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Помимо закономерно

более высоких показателей толщины стенок ЛЖ и массы миокарда ЛЖ, у пациентов второй группы зарегистрировано увеличение левых полостей сердца и его объёма в систолу и диастолу в сравнении с пациентами с АГ без ГЛЖ (первая группа; $p < 0,001$; см. табл. 2). Обращает на себя внимание меньшая величина фракции выброса ЛЖ у пациентов с АГ и ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ (60,3±6,9% против 62,9±5,1% соответственно, $p < 0,01$).

При анализе диастолической функции ЛЖ у пациентов обеих групп оказалось, что пациенты с ГЛЖ имели более выраженные признаки диастолической дисфункции миокарда в сравнении с пациентами первой группы. Так, у них регистрировали значимо больший размер левого предсердия (3,68±0,42 см против 3,37±0,44 см у больных первой группы, $p < 0,01$), а также

Таблица 2. Данные эхокардиографии и доплеровского эхокардиографического исследования у пациентов с артериальной гипертензией с/без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)

Параметры	Первая группа, без ГЛЖ	Вторая группа, с ГЛЖ	p
Количество пациентов	83	73	—
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,95±0,08	1,12±0,16	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,96±0,08	1,12±0,14	<0,001
Относительная толщина стенок	0,39±0,05	0,41±0,08	0,06
Концентрическая ГЛЖ, n (%)	—	16 (22)	—
Эксцентрическая ГЛЖ, n (%)	—	57 (78)	—
Конечный диастолический размер, см	4,93±0,49	5,54±0,48	<0,001
Конечный систолический размер, см	3,35±0,74	3,69±0,45	<0,001
Конечный диастолический объём, мл	116±24	152±29	<0,001
Конечный систолический объём, мл	44±14	58±16	<0,001
Индекс массы миокарда, г/м ²	91±9	135±12	<0,001
Ударный объём, мл	73±16	90±20	<0,001
Фракция выброса, %	62,9±5,1	60,3±6,9	<0,01
Размер левого предсердия, см	3,37±0,44	3,68±0,42	<0,001
E, с	0,67±0,17	0,63±0,16	0,13
A, с	0,71±0,17	0,66±0,13	<0,05
E/A, отн.ед.	0,94±0,30	0,88±0,30	0,21
Время изоволюмического расслабления, мс	75±18	84±26	<0,05
Среднее лёгочное артериальное давление, мм рт.ст.	20,5±3,9	20,5±4,0	1,00

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; пик E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения; пик A — максимальная скорость позднего диастолического наполнения; E/A — соотношение скоростей трансмитрального кровотока; отн.ед — относительные единицы.

увеличение времени изоволюмического расслабления (84±26 мс против 75±18 мс у пациентов первой группы, $p < 0,05$) (см. табл. 2).

По величине относительной толщины стенок миокарда ЛЖ и уровню среднего лёгочного АД группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Концентрация ФНО α и ИЛ-10 у пациентов с АГ с/без ГЛЖ. Как следует из данных, представленных на рис. 1, концентрация ФНО α у больных без ГЛЖ, составив 8,43±1,36 пг/мл, оказалась сопоставимой с концентрацией данного цитокина у пациентов с АГ и ГЛЖ (8,54±1,58 пг/мл, $p > 0,05$). Указанная закономерность была характерна как для мужчин, так и для женщин.

Концентрация ИЛ-10 в обеих группах также оказалась сопоставимой (15,4±3,6 пг/мл в первой группе и 14,7±3,4 пг/мл во второй группе, $p > 0,05$). Однако мы выявили гендерные особенности во взаимосвязи уровня ИЛ-10 с наличием ГЛЖ у пациентов с АГ. Так, если у женщин концентрация цитокина в группах с/без ГЛЖ значимо не различалась, то у мужчин без

ГЛЖ уровень ИЛ-10, составив 15,7±3,6 пг/мл, оказался существенно выше значения аналогичного показателя в группе мужчин с ГЛЖ (14,8±2,9 пг/мл, $p < 0,025$; см. рис. 1).

Далее нам представилось интересным исследовать взаимосвязь концентрации цитокинов с состоянием левых отделов сердца отдельно в группах пациентов с/без ГЛЖ. Результаты исследования по данной ассоциации у пациентов без ГЛЖ представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, у пациентов без явной гипертрофии миокарда толщина стенок ЛЖ значимо негативно коррелировала как с концентрацией ФНО α (для межжелудочковой перегородки $r = -0,50$; $p < 0,0001$; для задней стенки ЛЖ $r = -0,46$; $p < 0,001$), так и с уровнем ИЛ-10 (для межжелудочковой перегородки $r = -0,20$; $p = 0,06$; для задней стенки ЛЖ $r = -0,33$; $p < 0,001$). Кроме того, отмечена существенная корреляционная связь толщины стенок миокарда с объёмом талии и уровнями систолического и диастолического АД (см. табл. 3).

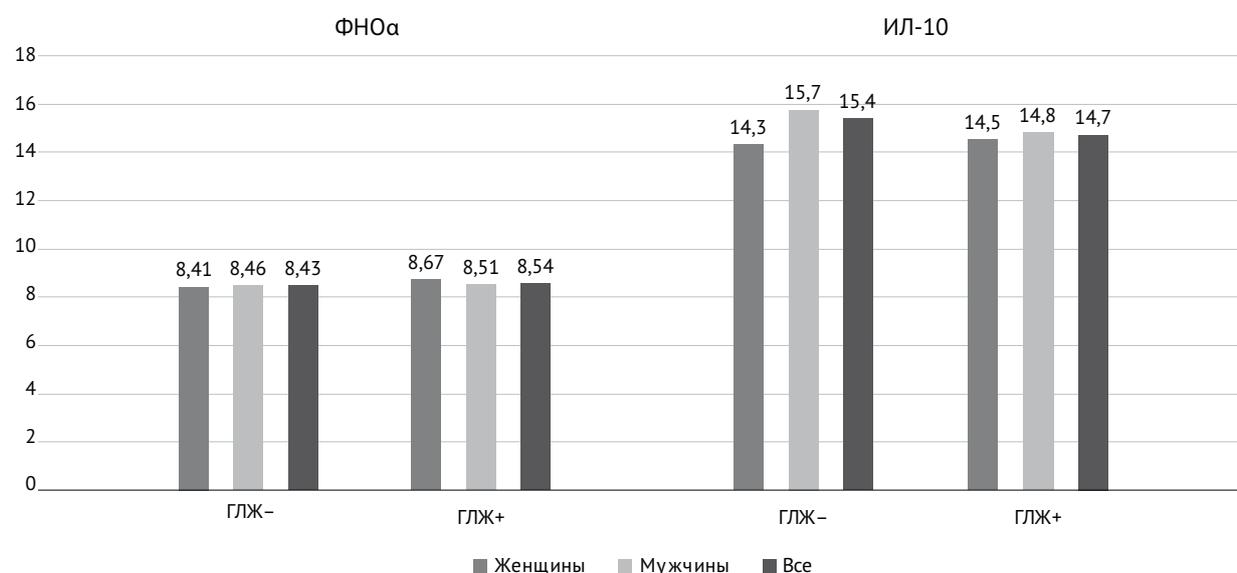


Рис. 1. Концентрация фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у пациентов с артериальной гипертонией с/без гипертрофии левого желудочка (пг/мл); ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; * $p < 0,025$

Введение поправок на возраст, уровень систолического и диастолического АД, индекс массы тела, объём талии и скорость клубочковой фильтрации с проведением многофакторного регрессионного анализа подтвердило независимость ассоциации уровней ФНО α и ИЛ-10 с толщиной стенок ЛЖ у пациентов с АГ на начальных этапах ремоделирования миокарда. При этом как ФНО α , так и ИЛ-10 выступали как факторы «антириска» утолщения стенок миокарда на ранних этапах развития ГЛЖ. Так, для ФНО α коэффициент множественной регрессии составлял $-0,48$ для межжелудочковой перегородки ($p < 0,001$) и $-0,38$ для задней стенки ЛЖ ($p < 0,001$). Аналогично для ИЛ-10 выявлена значимая обратная связь с толщиной межжелудочковой перегородки ($\beta = -0,34$; $p < 0,001$) и задней стенки ЛЖ ($\beta = -0,36$; $p < 0,001$). И напротив, независимыми факторами риска утолщения стенок ЛЖ были возраст, индекс массы тела, объём талии и уровень диастолического АД (см. табл. 3).

Иная ситуация зарегистрирована у пациентов с АГ и наличием ГЛЖ. В этой группе пациентов не выявлено существенной ассоциации уровня ФНО α с толщиной стенок миокарда ($r = 0,13$; $p > 0,05$). При этом, как и у пациентов первой группы, нами обнаружена отрицательная корреляция концентрации ИЛ-10 с толщиной задней стенки ЛЖ ($r = -0,23$; $p < 0,05$). Однако после внесения поправок на другие факторы риска ГЛЖ (возраст, АД и индекс массы тела) указанная ассоциация оказалась незначимой ($\beta = -0,17$; $p > 0,05$).

Основной целью нашего исследования было изучение взаимосвязи уровня ФНО α и ИЛ-10 с наличием ГЛЖ и ремоделированием миокарда у пациентов с АГ. При этом не было выявлено взаимосвязи между концентрацией ФНО α и развитием ГЛЖ. Также было показано, что только у мужчин, но не у женщин, низкий уровень ИЛ-10 ассоциирован с наличием ГЛЖ. Кроме этого, обнаружена негативная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ФНО α и ИЛ-10 с толщиной стенок ЛЖ на начальных этапах миокардиального ремоделирования при АГ. Таким образом, наше исследование свидетельствует о наличии взаимосвязи концентрации ФНО α и ИЛ-10 с выраженностью миокардиального ремоделирования при АГ.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли цитокинов в патофизиологии АГ и её осложнений, в частности в развитии сердечной недостаточности [18]. Экспериментальные исследования показали, что цитокины способствуют ремоделированию миокарда, стимулируя синтез саркомерных белков, нарушая внутриклеточный гомеостаз кальция, изменяя деградацию внеклеточного матрикса и инициируя апоптоз [19]. Хотя большая часть циркулирующих цитокинов секретируется активированными макрофагами и лимфоцитами, источниками этих биомолекул могут быть кардиомиоциты, адипоциты и эндотелиальные клетки. Провоспалительные цитокины не постоянно синтезируются в миокарде, а экспрессируются в ответ на повреждение, что приводит к повышению их количества в циркуляции.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с утолщением стенок миокарда у пациентов с артериальной гипертензией без явной гипертрофии миокарда левого желудочка

Показатель	r	p	β	p
Толщина межжелудочковой перегородки				
Возраст	0,09	0,25	—	—
Индекс массы тела	0,18	0,16	0,29	<0,025
Объём талии	0,36	<0,001	0,45	<0,001
Систолическое АД	0,23	<0,05	—	—
Диастолическое АД	0,36	<0,001	0,29	<0,01
Скорость клубочковой фильтрации	0,06	0,28	—	—
Фактор некроза опухоли α	-0,50	<0,0001	-0,48	<0,0001
Интерлейкин-10	-0,20	0,06	-0,34	<0,001
Толщина задней стенки левого желудочка				
Возраст	0,25	<0,025	0,24	<0,01
Индекс массы тела	0,12	0,21	—	—
Объём талии	0,27	<0,01	0,29	<0,01
Систолическое АД	0,27	<0,01	—	—
Диастолическое АД	0,32	<0,005	0,19	<0,05
Скорость клубочковой фильтрации	-0,14	0,26	—	—
Фактор некроза опухоли α	-0,46	<0,001	-0,38	<0,001
Интерлейкин-10	-0,33	<0,001	-0,36	<0,001

Примечание: r — коэффициент корреляции; β — коэффициент множественной регрессии; АД — артериальное давление.

Среди провоспалительных цитокинов особого внимания в контексте АГ заслуживает ФНО α . Во-первых, это обусловлено тем, что, как показали экспериментальные исследования, гемодинамический стресс, обусловленный повышением АД, становится одним из стимулов повышения синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе и ФНО α [20]. Во-вторых, была продемонстрирована способность цитокинов модулировать структуру и функции сердечно-сосудистой системы, в частности снижать сократимость миокарда, изменять гомеостаз внутриклеточного кальция, инициировать гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Кроме того, ФНО α способствует апоптозу кардиомиоцитов, а также активирует металлопротеиназы и нарушает экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца.

В ряде исследований продемонстрированы гипертрофические эффекты ФНО α у пациентов с АГ, метаболическим синдромом, хроническими заболеваниями почек, а также у уремических и диализных пациентов. В то же время необходимо отметить, что данные литературы по этому вопросу неоднозначны. В частности, M. Jastrzebski и соавт. (2006) не выявили взаимосвязи уровня ФНО α с наличием эхокар-

диографически определённой ГЛЖ [21]. Сходные данные приводят А.Е. Malavazos и соавт. (2007) в отношении пациентов с метаболическим синдромом [22], S. Masiha и соавт. (2013) в отношении пациентов с АГ пожилого возраста [23]. D. Leibowitz и соавт. (2005) считают, что «...гипертензивные пациенты с ГЛЖ не всегда демонстрируют повышенные уровни цитокинов» [24].

В нашем исследовании также не было выявлено взаимосвязи уровня ФНО α в плазме крови с ГЛЖ у пациентов с АГ. Однако следует подчеркнуть, что отсутствие повышения содержания ФНО α не исключает наличия активного уровня этого цитокина в плазме крови, поскольку его растворимые рецепторы, изменяющиеся при АГ, могут затруднять или даже ингибировать определение количества ФНО α в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа [25].

Кроме того, при рассмотрении функциональной активности ФНО α несомненный интерес представляют определение и изучение роли его растворимых рецепторов, которые рассматривают как показатель, отражающий синтез, а возможно, и биологическую активность ФНО α . Полагают, что ФНО α , мембранная и растворимая формы рецепторов ФНО α составляют единую биологическую систему,

в которой функциональная активность самого ФНО α зависит от относительной концентрации и скорости клиренса компонентов, в первую очередь от дисбаланса между синтезом ФНО α и его рецепторами.

Рассмотрение вопроса с этой точки зрения помогает понять отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем ФНО α и толщиной стенок миокарда, выявленные нами у пациентов с АГ на ранних стадиях миокардиального ремоделирования до развития явной ГЛЖ.

Можно предположить, что усиление синтеза цитокина по мере роста миокардиального стресса на начальных стадиях ремоделирования сердца сопровождается повышенной экспрессией его растворимых рецепторов. В данном случае повышение синтеза рецепторов ФНО α можно расценить как адаптивный механизм, который, с одной стороны, уменьшает количество активных рецепторов на поверхности клеток, а с другой стороны — путём связывания с ФНО α растворимые формы рецепторов могут нейтрализовать его биологическую активность.

По этой причине мы полагаем, что в нашем случае присутствует не истинное снижение активности ФНО α на начальных стадиях ГЛЖ, а именно усиление экспрессии в миокарде его растворимых рецепторов, нейтрализующих активность цитокина. Косвенное подтверждение нашему предположению мы находим в исследовании О.Н. Ковалёвой и соавт. (2015), которые показали, что на ранних стадиях АГ происходит увеличение плазменной концентрации рецепторов ФНО α , [26].

ИЛ-10 служит одним из основных противовоспалительных цитокинов и наиболее чувствительных маркёров субклинического воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Снижая секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкинов классов 1 и 6), ИЛ-10 тем самым ограничивает чрезмерный иммунный ответ.

Исследования, посвящённые роли ИЛ-10 в ремоделировании миокарда при АГ единичны. В частности, установлена взаимосвязь высокой концентрации ИЛ-10 с ремоделированием миокарда после острого инфаркта миокарда, в том числе у гипертензивных пациентов. Нами было продемонстрировано снижение уровня ИЛ-10 у мужчин с явной ГЛЖ. Сходные результаты приводят R. Yilmaz и соавт. (2010), которые у недиабетических пациентов, находящихся на гемодиализе, обнаружили отрицательную ассоциацию между выраженностью ГЛЖ и уровнем ИЛ-10 [27].

При этом отметим, что есть данные о гендерных различиях про- и противовоспалительной цитокиновой сигнализации, в частности при индуцированной АГ у крыс. Так, показано, что мужской фенотип ассоциирован с большим ответом Т-клеток при стимуляции ангиотензином II. I. Sammour и соавт. (2016) [28] сообщают о том, что у женщин мезенхимальные стволовые клетки выделяют большее количество противовоспалительных и проангиогенных факторов по сравнению с мужскими. К сожалению, тонкие механизмы подобных различий к настоящему времени остаются не исследованными.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, оно носит одномоментный характер и не позволяет оценить влияние цитокинов на динамику эхокардиографических показателей. Во-вторых, отсутствие данных по растворимым рецепторам ФНО α не позволяет оценить их влияние на активность ФНО α , эффективность деятельности и характер ответов всей данной биологической системы.

ВЫВОД

Полученные нами данные свидетельствуют о модулирующей роли фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10 в процессах миокардиального ремоделирования при артериальной гипертензии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалёва О.Н., Амбросова Т.Н. *Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты.* Харьков: СПД ФЛ. 2006; 225 с. [Kovaleva O.N., Ambrosova T.N. *Tsitokiny: obshchebiologicheskie i kardial'nye efekty.* (Cytokines: general biological and cardiac effects.) Kharkov. 2006; 225 p. (In Russ.)]
2. Krishnamurthy P., Rajasingh J., Lambers E. et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR. *Circ. Res.* 2009; 104 (2): e9–e18. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.188243.
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Мед. академ. ж.* 2013; (3): 18–41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in pathogenesis of infectious and noninfectious diseases of the person. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal.* 2013; (3): 18–41. (In Russ.)]
4. Шхвацабая И.К., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. *Кардиология.* 1988; (5): 72–76. [Shkhvatsabayeva I.K., Yurenev A.P. Hypertensive heart. *Cardiologiya.* 1988; (5): 72–76. (In Russ.)]
5. Laragh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease. *Ibid.* 1988; 84: 3–11.

6. Ganguly P.K., Lee S.L., Beamish R.E., Dhalla N.S. Altered sympathetic system and adrenoceptors during the development of cardiac hypertrophy. *Am. Heart J.* 1989; 118 (3): 520–525. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90267-6.
7. Gosse P., Campello G., Aouizerate E. et al. Left ventricular hypertrophy of the hypertensive patient: relation to exertional and ambulatory blood pressure. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1986; 79 (6): 796–800. PMID: 2948469.
8. Leibowitz D., Planer D., Ben-Ivgy F. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press.* 2005; 14 (1): 21–24. DOI: 10.1080/08037050410004792.
9. Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. et al. Effects of TNF-alpha on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4, pt. 2): H1449–H1455. PMID: 8897939.
10. Aksenova T.A. The immunologic disorders and dysfunction of endothelium as predictors of development of hypertrophy of left ventricle of heart in patients with hypertension disease. *Klin. Lab. Diagn.* 2013; (8): 18–20. PMID: 24340743.
11. Окорочков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов*. Т. 6. М.: Медицинская литература. 2002; 216–217. [Okorokov A.N. *Diagnostika bolezney vnutrennikh organov*. (Diagnosis of diseases of internal organs.) Vol. 6. Moscow: Meditsinskaya literatura. 2002; 216–217. (In Russ.)]
12. Окорочков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов*. Т. 7. М.: Медицинская литература. 2008; 85. [Okorokov A.N. *Diagnostika bolezney vnutrennikh organov*. (Diagnosis of diseases of internal organs.) Vol. 7. Moscow: Meditsinskaya literatura. 2008; 85. (In Russ.)]
13. *Диагностика и лечение метаболического синдрома*. Национальные рекомендации. М. 2009; 6. [Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Natsionalnye rekomendatsii. (Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. National recommendations.) Moscow. 2009; 6. (In Russ.)]
14. Окорочков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов*. М.: Медицинская литература. Т. 7. 2008; 6. [Okorokov A.N. *Diagnostika bolezney vnutrennikh organov*. (Diagnosis of diseases of internal organs.) Vol. 7. Moscow: Meditsinskaya literatura. 2008; 85. (In Russ.)]
15. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18 (6): 499–502. PMID: 4337382.
16. Burballa C., Crespo M., Redondo-Pachón D. et al. MDRD or CKD-EPI for glomerular filtration rate estimation in living kidney donors. *Nefrologia.* 2018; 38 (2): 207–212. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.02.007.
17. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55 (4): 613–618. DOI: 10.1161/01.CIR.55.4.613.
18. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности. *Рос. мед.-биол. вестн. им. И.П. Павлова.* 2013; (2): 130–135. [Osipova O.A., Suyazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevskaya O.M. The role of proinflammatory cytokines in the development of chronic heart failure. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. I.P. Pavlova.* 2013; (2): 130–135. (In Russ.)]
19. Hirota H., Chen J., Betz V.A. et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell.* 1999; 97 (2): 189–198. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80729-1.
20. Cai J.Y., Zhai G.L., Gao W. et al. A study of the relationship between remodeling of left ventricle and endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008; 20 (12): 743–745. PMID: 1911125.
21. Jastrzebski M., Czarnecka D., Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K. Increased levels of inflammatory markers in hypertensives with target organ damage. *Kardiol. Pol.* 2006; 64 (8): 802–809. PMID: 16981055.
22. Malavazos A.E., Corsi M.M., Ermetici F. et al. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17 (4): 294–302. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.01.001.
23. Masiha S., Sundström J., Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27 (1): 13–17. DOI: 10.1038/jhh.2011.113.
24. Leibowitz D., Planer D., Ben-Ivgy F. et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press.* 2005; 14 (1): 21–24. DOI: 10.1080/08037050410004792.
25. Tilz G.P., Diez-Ruiz A., Baier-Bitterlich G. et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor and neopterin as parameters of cell-mediated immune activation. *Hematology.* 1996; 1 (2): 141–154. DOI: 10.1080/10245332.1996.11746298.
26. Ковалёва О.Н., Ащеулова Т.В., Герасимчук Н.Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. *Науч. ведомости.* 2015; (16): 52–59. [Kovaleva O.N., Ashcheulova T.V., Gerasimchuk N.N. Interrelation of immune activation and oxidative stress in patients with essential hypertension and their correction by combined antihypertensive therapy. *Nauchnyye vedomosti.* 2015; (16): 52–59. (In Russ.)]
27. Yilmaz R., Altun B., Ozer N. et al. Impact of cytokine genotype on cardiovascular surrogate markers in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2010; 32 (7): 806–816. DOI: 10.3109/0886022X.2010.494798.
28. Sammour I., Somashekar S., Huang J. et al. The EFFECT OF Gender on mesenchymal stem cell (MSC) efficacy in neonatal hyperoxia-induced lung injury. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0164269. DOI: 10.1371/journal.pone.0164269.