

# ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$ , ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- $\alpha$ ТА ТРАНСФОРМУВАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ- $\beta$ 1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Сидорчук Л. П.

Буковинський державний медичний університет

Метою дослідження стало вивчення впливу комбінації антигіпертензивних препаратів на динаміку вмісту IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та TGF- $\beta$ , у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Під спостереженням знаходилось 96 хворих на АГ I-III стадій тяжкості та 20 практично здорових осіб. Рівні IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , визначали імуноферментним методом до та після лікування. Концентрація цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  у плазмі крові хворих на АГ підвищується пропорційно виявленню уражень органів-мішеней та появі ускладнень, особливо ХСН, що є характерним і для вмісту в крові TGF- $\beta$ . Використання гідрохлортиазиду, раміприлу, метопрололу чи небівололу тривалістю 6 місяців у лікуванні хворих на АГ викликає вірогідне зниження досліджуваних цитокінів, однак не нормалізує їх вміст. Додаткове призначення аторвастатину вагомніше зменшує рівень аналізованих маркерів запалення, особливо TNF- $\alpha$ .

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цитокіни, лікування.

Список абревіатур: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; ХСН — хронічна серцева недостатність; ХПМК — хронічне порушення мозкового кровообігу; ГЕ — гіпертензивна енцефалопатія; ІХС — ішемічна хвороба серця; TNF- $\alpha$  — фактор некрозу пухлин  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$  — інтерлейкін-1 $\beta$ ; TGF- $\beta$  — трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1.

## Вступ

У великих проспективних плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідженнях («STOP-Hypertension», CAPPP, UKPDS, «Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration», ALLHAT, ASCOT-BPLA, EUROPA та ін.) переконливо було доведено, що зниження артеріального тиску (АТ) у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію (АГ) за допомогою медикаментозних засобів призводить до вагомого зменшення кількості фатальних та нефатальних серцево-судинних подій, що лягло в основу нових рекомендацій з лікування АГ 2007 року [1, 8]. Однак пошук комбінацій ефективних, метаболічно «нейтральних» антигіпертензивних препаратів продовжує залишатись актуальним. Окрім того, залишається відкритим питання корекції запальних змін при АГ. Незважаючи на численні розробки, присвячені проблемі запалення в атерогенезі, при АГ та ішемічній хворобі серця (ІХС), до сьогодні не існує єдиної думки щодо патогенезу цих запальних змін. У ряді досліджень було доведено, що ознаки латентного запалення виявляються при різноманітній кардіальній патології, вони носять неспецифічний характер, супроводжуються зростанням С-реактивного протеїну і є ризиком появи

гострих коронарних подій, як у хворих на ІХС, так і у здорових осіб [4, 9]. Оскільки цитокіни, як медіатори запалення, особливо фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-1 (IL-1), є індуцибельними білками, синтез яких починається у відповідь на пошкодження тканин, то зростання їх кількості у крові при збільшенні АТ, вказує на певну залежність рівня АТ від запального процесу [3]. Р. Bogdanski et al. встановили, що рівень TNF- $\alpha$  і розчинної міжклітинної молекули адгезії (sICAM) вірогідно корелює з рівнем АТ та метаболічними змінами [5]. R.A. Oliveira et al. виявили високий рівень медіаторів запалення (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6) у мишей із гіпертензією, при цьому з віком вміст даних цитокінів поступово зменшувався при зростанні показника апоптозу міоцитів NF-kB/IkB, що автори вважають компенсаторною реакцією організму [11]. G. Torre-Amione et al. довели, що IL-1 самостійно здатен моделювати рівень продукції нейромедіаторів і стимулювати симпатоадреналову систему, що призводить до підвищення АТ і закриває «хибне коло» [14].

Метою дослідження стало вивчення впливу комбінацій антигіпертензивних препаратів на динаміку вмісту IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) у хворих на АГ.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 96 хворих на АГ I-III стадій тяжкості (14,5 % пацієнтів із АГ I; 28,1 % — із АГ II; 57,4 % — із АГ III), відповідно до класифікації ВООЗ-МОАГ (1999) [15], 49 % жінок і 51 % чоловіків, середній вік  $51,4 \pm 9,6$  року. Групи дослідження сформовано залежно тяжкості АГ: 1-ша група — 14 хворих на АГ I стадії; 2-та група — 27 хворих на АГ II стадії, гіпертрофія лівого шлуночку (ГЛШ); 3-тя група — 22 хворих на АГ III, ускладненої в усіх хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) — гіпертензивною енцефалопатією II ст. (ГЕ), у 3 осіб була неускладнена церебральна криза, у 8 — транзиторні ішемічні атаки в анамнезі, у 2 — перенесений ішемічний інсульт в анамнезі; 4-та група — 33 хворих на АГ III, ГЛШ, ускладнена в усіх хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II ФК NYHA зі збереженням систолічної функції ЛШ, у 15 осіб — ІХС, у 12 — стабільною стенокардією I-II ФК, у 4 хворих — цукровим діабетом II типу, у 4 осіб — перенесений Q-інфаркт міокарду в анамнезі, у 28 хворих даної групи спостерігали різні види порушень ритму та провідності переважно невисоких градацій (1–2 клас за В. Lown, M. Wolf). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Обстеження пацієнтів проводили до лікування та після лікування терміном 1 та 6 місяців.

Лікування включало призначення низькодозових комбінацій раміприлу («Egis», Угорщина), гідрохлортіазиду (ГДХТ), метопрололу ретарду («Egis», Угорщина) чи небіволу («Berlin Chemie», Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. Одинадцятьом хворим на АГ-III ХСН II додатково призначали аторвастатин («Lek» у складі «Sandoz», Словенія). Період спостереження склав 6 місяців.

**Методи дослідження.** Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті «ABPE-02» («Solvaig») за стандартним протоколом. Аналіз показників поводити за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ в 12-ти стандартних відведеннях,

Ехо-КГ (оцінка морфо-функціонального стану міокарду, фракції викиду, індексу маси міокарду), УЗО нирок та органів черевної порожнини, загальноклінічні та біохімічні аналізи. Ураження органів-мішеней визначали за наявністю: гіпертрофії ЛШ (ЕКГ, Ехо-КГ), генералізованого звуження артерій сітківки, мікроальбумінурії чи протеїнурії, підвищення креатиніну крові (120–200 мкмоль/л).

Дослідження вмісту цитокінів плазми крові проводили методом імуноферментного аналізу: TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  за допомогою набору реактивів «ProCon» (Росія), трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta_1$ ) — реактиви фірми «R&D Systems. Quantikine™ — TGF $\beta 1$ » (США).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та Primer of Biostatistics® 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням *t*-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

## Результати досліджень та їх обговорення

Оцінку цитокінового профілю у хворих на АГ до лікування проводили за рівнем у крові IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta_1$  (рис. 1). Концентрація в плазмі крові IL-1 $\beta$  у пацієнтів із АГ I ст. не відрізнялась від контрольних показників, тоді як у хворих на АГ II ст. (2 група) і III ст. (3, 4 групи) достовірно перевищувала контрольні величини відповідно на 46,9 %, 73,0 % і в 2,1 рази ( $p < 0,001$ ). Варто зазначити про наявність прямої залежності вмісту в крові IL-1 $\beta$  від ступеня тяжкості АГ, починаючи з II стадії. Окрім того, плазмозна концентрація IL-1 $\beta$  при появі ХСН у хворих на АГ III ст. була достовірно більшою в порівнянні з такою в хворих на АГ I, II і III ст., ХПМК II відповідно на 79,5 %, 41,2 % і 19,8 %.

Плазмовий вміст TNF- $\alpha$  перевищував контрольну величину в усіх досліджуваних групах: у хворих на АГ I — на 27,3 %, із АГ II — на 59,4 %, із АГ III ХПМК II — в 2,0 рази, на АГ III ХСН II ФК — в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ). Водночас концентрація TNF- $\alpha$  була максимальною в пацієнтів із АГ III ст. 3-ї та 4-ї груп, перевищуючи таку в хворих на АГ I та АГ II на 59,6 % і 90,1 % та 27,4 % і 51,8 % відповідно, зі збереженням достовірної міжгрупової різниці (3 і 4 групи,  $p_3 < 0,05$ ).

Рівень TGF- $\beta_1$  зростав по мірі тяжкості захворювання: у порівнянні з таким у здорових на 27,3 % при наявності в хворих на АГ I ст. ( $p < 0,01$ ), на 74,7 % — при АГ II ст., в 2,1 рази при АГ III ст., ХПМК II, в 2,8 рази — при АГ III ст., ХСН II ФК ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів 3 та 4 груп із АГ III концентрація TGF- $\beta_1$  перевищувала таку в хворих на АГ I ст. на 61,5 % і в 2,2 рази ( $p_1 < 0,001$ ), а у хворих на АГ II ст. — на 17,6 % і 58,9 % ( $p_2 < 0,01$ ). При цьому плазмовий рівень TGF- $\beta_1$  у пацієнтів 4 групи був на 35,0 % більшим ( $p_3 < 0,001$ ), ніж у хворих

3 групи. Отже, вміст TGF- $\beta_1$  у крові обстежуваних досягав максимальних значень при АГ III ст., особливо ускладненої ХСН, що було характерним і для вмісту в крові прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , виявляючи пряму залежність від тяжкості АГ.

Стандартне лікування обстежуваних із АГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу: стандартну — ГДХТ/раміприл і метопролол (27 пацієнтам із ЕГ-II — 1 група, 22 хворим на АГ-III ХПМК II —

шувалась на 15,5 % ( $p < 0,01$ ) тільки у хворих на АГ III ст. ХСН II.

Комбінація препаратів ГДХТ/раміприл, небіволлол (4 група) і ГДХТ/раміприл, небіволлол і аторвастатин (5 група) призвели до вагомого зниження TGF- $\beta_1$ , як у порівнянні з вихідними даними, так і відносно таких у хворих того ж ступеню тяжкості, котрі отримували стандартне лікування, відповідно на 37,7 % і 42,4 % ( $p_3 < 0,001$ ) та 14,9 % ( $p_3 < 0,05$ ) і 21,3 % ( $p_3 < 0,01$ ). Концентрації прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  теж достовірно зменшувались відповідно на 21,3 % і 18,6 % ( $p_3 < 0,001$ ) у хворих 4 групи та на 27,4 % і 25,8 % ( $p_3 < 0,001$ )

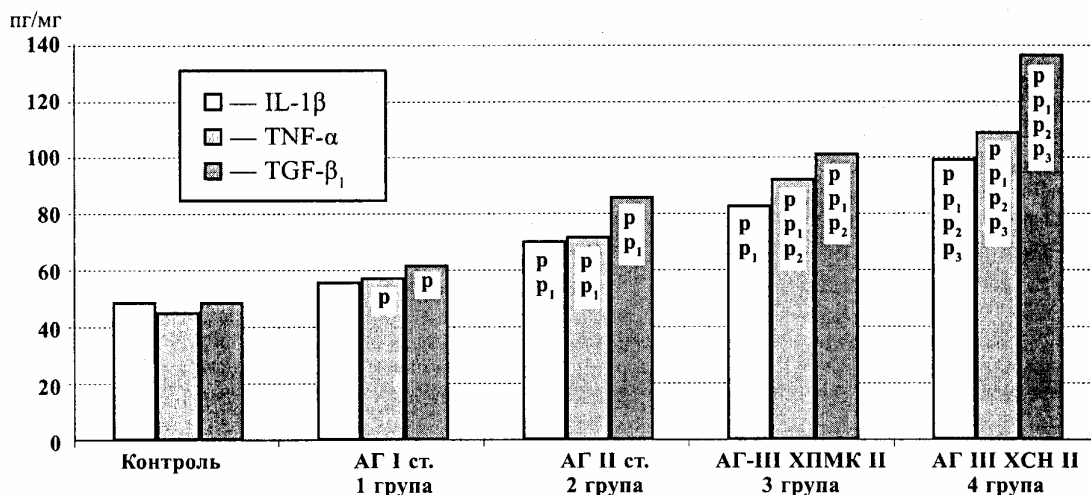


Рис. 1. Вміст інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та трансформуючого фактору росту  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) у плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію чотирьох груп до лікування:  
Примітка.  $p < 0,05$  — вірогідність різниць показників відносно контролю;  $p_1 < 0,01$  — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи;  $p_2 < 0,01$  — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи;  $p_3 < 0,05$  — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи.

2 група та 11 хворим на АГ-III ХСН II — 3 група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небіволлолу (11 хворим на АГ III ХСН II — 4 група) та ГДХТ/раміприлу, небіволлолу і аторвастатину (11 хворим на АГ III ХСН II — 5 група).

Зміни показників маркерів запалення у хворих на АГ після лікування терміном 1 місяць наведено в табл. 1. Вміст IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$  у плазмі крові хворих 1-ї групи вірогідно знижувався відносно таких до лікування, відповідно на 11,2 % і 11,3 % ( $p < 0,05$ ), водночас концентрація TNF- $\alpha$  достовірних змін не зазнавала і перевищувала контрольні величини у 1,6 разів ( $p < 0,001$ ). Після стандартної терапії хворих на АГ III ст. ХПМК II та АГ III ст. ХСН II рівні TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta_1$  зменшились відповідно на 10,8 % і 15,5 % у хворих 2 групи та на 15,1 % і 26,8 % у хворих 3 групи ( $p < 0,05$ ), однак рівні цих цитокінів залишались значно більшими за контроль — в 1,9 і 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) та 2,2 і 2,1 рази відповідно. При цьому концентрація IL-1 $\beta$  під впливом стандартної терапії вірогідно змен-

увалась у хворих 5 групи зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці ( $p_3 < 0,05$ ) у хворих, котрі приймали додатково аторвастатин. При цьому аналізовані вище показники продовжували перевищувати контрольні значення ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, стандартне лікування хворих на АГ II ст. терміном 1 місяць зменшує вміст у плазмі крові IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$ , без суттєвих змін рівня TNF- $\alpha$ . Аналогічна терапія хворих на АГ III ст. ХПМК II призводить до вагомого зменшення концентрації тільки TGF- $\beta_1$ , а у пацієнтів із АГ III ст. ХСН II — усіх трьох цитокінів. Застосування в комплексному лікуванні небіволлолу та додатково аторвастатину викликає більш вагоме зниження IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta_1$ , у порівнянні зі стандартною схемою ( $p < 0,05$ ), однак також не нормалізує їх.

Тривала комплексна стандартна терапія терміном 6 місяців (табл. 2) сприяла достовірному зменшенню IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$ , у хворих на АГ II відповідно на 20,3 % і 29,8 % ( $p_3 < 0,005$ ), а по

Вплив комплексного лікування терміном 1 місяць на вміст інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та трансформуючого фактору росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) у плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію чотирьох груп (M  $\pm$  m)

Групи хворих	IL-1 $\beta$ (нг/мл)	TNF- $\alpha$ (нг/мл)	TGF- $\beta$ 1 (нг/мл)
Практично здорові (n = 20)	42,19 $\pm$ 2,24	43,08 $\pm$ 1,52	47,14 $\pm$ 3,13
Хворі на АГ II стадії (n = 27), 1 група	62,86 $\pm$ 2,15 p < 0,005 p <sub>3</sub> < 0,05	67,94 $\pm$ 3,65 p < 0,001	76,18 $\pm$ 4,53 p < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05
Хворі на АГ-III стадії, ГЕ II (n = 22), 2 група	76,74 $\pm$ 2,41 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01	81,75 $\pm$ 4,12 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> = 0,05	85,32 $\pm$ 3,26 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> = 0,009
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), стандартне лікування, 3 група	84,42 $\pm$ 6,14 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>5</sub> < 0,01	92,68 $\pm$ 6,25 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>5</sub> < 0,05	99,84 $\pm$ 6,76 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), лікування з додатковим використанням небівололу, 4 група	78,67 $\pm$ 4,72 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,005 p <sub>5</sub> < 0,001	88,77 $\pm$ 3,14 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,005 p <sub>5</sub> < 0,001	84,95 $\pm$ 6,31 p < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), лікування з використанням небівололу і аторвастатину, 5 група	72,54 $\pm$ 4,31 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001	80,94 $\pm$ 4,62 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>4</sub> = 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001	78,52 $\pm$ 3,47 p < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01 p <sub>5</sub> < 0,001

Примітка. ГЕ — гіпертензивна енцефалопатія; p — вірогідність різниць показників відносно контролю; p<sub>1</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p<sub>2</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p<sub>3</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p<sub>4</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p<sub>5</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості до лікування; n — число спостережень.

Вплив комплексного лікування терміном 6 місяць на вміст інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та трансформуючого фактору росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) у плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію чотирьох груп (M  $\pm$  m)

Групи хворих	IL-1 $\beta$ (нг/мл)	TNF- $\alpha$ (нг/мл)	TGF- $\beta$ 1 (нг/мл)
Практично здорові (n = 20)	42,19 $\pm$ 2,24	43,08 $\pm$ 1,52	47,14 $\pm$ 3,13
Хворі на АГ II стадії (n = 27), 1 група	56,40 $\pm$ 2,42 p < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,005 p <sub>6</sub> < 0,05	61,80 $\pm$ 5,77 p < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	60,30 $\pm$ 3,29 p < 0,001 p <sub>5</sub> = 0,001 p <sub>6</sub> < 0,005
Хворі на АГ-III стадії, ГЕ II (n = 22), 2 група	71,02 $\pm$ 3,19 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>5</sub> < 0,05 p <sub>6</sub> = 0,05	76,47 $\pm$ 6,23 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001	72,05 $\pm$ 3,27 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> = 0,001 p <sub>6</sub> < 0,01
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), стандартне лікування, 3 група	72,20 $\pm$ 5,18 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,005 p <sub>5</sub> = 0,001 p <sub>6</sub> < 0,05	83,13 $\pm$ 7,65 p < 0,001 p <sub>1</sub> = 0,001 p <sub>5</sub> < 0,001	78,47 $\pm$ 7,63 p = 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,001
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), лікування з додатковим використанням небівололу, 4 група	68,28 $\pm$ 5,28 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,05	81,83 $\pm$ 3,76 p < 0,001 p <sub>1</sub> = 0,009 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> = 0,05	69,40 $\pm$ 5,20 p < 0,001 p <sub>1</sub> = 0,03 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,05
Хворі на АГ-III стадії, ХСН II (n = 11), лікування з використанням небівололу і аторвастатину, 5 група	61,27 $\pm$ 3,37 p < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,05	71,54 $\pm$ 4,45 p < 0,001 p <sub>3</sub> = 0,01 p <sub>4</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,05	63,12 $\pm$ 4,29 p < 0,001 p <sub>2</sub> = 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05 p <sub>5</sub> < 0,001 p <sub>6</sub> < 0,01

Примітка. ГЕ — гіпертензивна енцефалопатія; p — вірогідність різниць показників відносно контролю; p<sub>1</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p<sub>2</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p<sub>3</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p<sub>4</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p<sub>5</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості до лікування; p<sub>6</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості після лікування терміном 1 місяць; n — число спостережень.

відношенню до терміну лікування 1 місяць — на 12,9 % ( $p_6 = 0,05$ ) і 20,8 % ( $p_6 < 0,005$ ). Аналогічну тенденцію за даними показниками спостерігали і в хворих на АГ III ст. 2 та 3 груп ( $0,001 \leq p_5 < 0,05$ ;  $0,001 < p_6 \leq 0,05$ ). При цьому вміст TNF- $\alpha$  вагомо зменшувався тільки по відношенню до лікування: на 14,0 % у пацієнтів із АГ II ст. ( $p_5 < 0,05$ ), на 16,5 % у пацієнтів із АГ III ХПМК II ( $p_5 < 0,001$ ) і на 23,8 % у пацієнтів із АГ III ХСН II ( $p_5 < 0,001$ ), не зазначаючи достовірних змін по відношенню до терміну лікування 1 місяць. Рівень аналізованих цитокінів продовжував перевищувати контроль у всіх групах спостереження.

Застосування в комплексній терапії АГ небіволу (4 група) і додатково аторвастатину (5 група) впродовж шести місяців призвело до більш вагомого зниження вмісту IL-1 $\beta$  на 31,7 % і 38,7 % ( $p_5 < 0,001$ ) і TGF- $\beta_1$  — в 1,9 і 2,2 рази ( $p_5 < 0,001$ ) відповідно, зі збереженням достовірної міжгрупової різниці у хворих, котрі приймали додатково аторвастатин. Незважаючи на тривале лікування, нормалізації рівня TNF- $\alpha$  у хворих 4 та 5 груп теж не отримали, хоча спостерігали суттєве його зменшення відповідно на 25,0 % і 34,4 % ( $p_5 < 0,001$ ) по відношенню до лікування та на 7,9 % ( $p_6 = 0,05$ ) і 11,6 % ( $p_6 < 0,05$ ) — по відношенню до терміну лікування 1 місяць. При цьому в хворих на АГ III ХСН II, котрі приймали додатково аторвастатин (5 група), зниження вмісту TNF- $\alpha$  було більш суттєвим у порівнянні з аналогічними за тяжкістю пацієнтами 4 групи ( $p_4 < 0,05$ ), котрі приймали ГДХТ/раміприл і небіволол. Також у хворих 5 групи зменшення рівня всіх досліджуваних цитокінів під впливом лікування було більш вагомим, ніж у тих, котрі приймали стандартну терапію ( $0,01 \leq p_3 < 0,05$ ).

Отже, стандартна терапія ГДХТ/раміприлом і метопрололом ретардом терміном 6 місяців призводить до суттєвого зниження концентрації IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$ , дещо менше рівня TNF- $\alpha$  в плазмі крові, однак не нормалізує їх. Застосування в комплексному лікуванні небіволу і, дещо краще, комбінації ГДХТ/раміприл + небіволол + аторвастатин вагомніше зменшує рівень аналізованих маркерів запалення, але також не нормалізує їх.

Отримані результати узгоджуються з існуючими даними про те, що підвищені рівні IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  визначають тяжкість перебігу АГ, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та появу такого ускладнення, як ХСН [3, 12]. Окрім того, це ще раз підтверджує важливу роль запалення в патогенезі АГ як прояву альтерації ендотелію, що лежить у основі більшості серцево-судинних захворювань, в тому числі і атеросклерозу [2].

Щодо TGF- $\beta_1$ , то дані клінічних досліджень суперечливі: Erren M. et al. та Grainger D. J. et al. встановили, що концентрація TGF- $\beta_1$  у плазмі крові хворих із прогресуючим атеросклерозом знижена [6, 7], проте інші автори виявили позитивний ко-

реляційний зв'язок між підвищеним рівнем TGF- $\beta_1$  у периферичній крові і вираженістю ангіографічно підтвердженого атеросклерозу 1–3 вінцевих артерій у 371 пацієнта з ІХС [15]. У багатьох дослідженнях відзначений проатерогенний вплив TGF- $\beta_1$ . Цей цитокін стимулює експресію лектиноподібного рецептора LOX-1 окислених ліпопротеїдів низької щільності у клітинах ендотелію, гладенько м'язових клітинах і макрофагах, що врешті-решт, активує атерогенез [10]. Ці дані узгоджуються з отриманими нами результатами, однак свідчать про можливість різноспрямованої дії TGF- $\beta_1$  на окремих стадіях атеросклеротичного процесу.

Більш ефективно зниження вмісту цитокінів у групі хворих, котрі приймали додатково аторвастатин, узгоджується із даними Waters D. D. і Steiner G., котрі вивчали антиатерогенний вплив статинів і виявили, що вони запобігають розриву покриття атеросклеротичної бляшки, нормалізують функцію ендотелію і мають протизапальну активність [13, 16].

### Висновки

1. Концентрація прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  у плазмі крові хворих на АГ підвищується пропорційно виявленню уражень органів-мішеней та появі ускладнень, особливо ХСН, що є характерним і для вмісту в крові TGF- $\beta_1$ .

2. Терапія раміприлом/ГДХТ і метопрололом хворих на АГ II ст. терміном 1 місяць зменшує вміст у плазмі крові IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$  відповідно на 11,2 % і 11,3 % ( $p < 0,05$ ), без суттєвих змін за рівнем TNF- $\alpha$ . Аналогічна терапія хворих на АГ III ст. ХПМК II призводить до вагомого зменшення концентрації тільки TGF- $\beta_1$ , а у хворих на АГ III ст. ХСН III — до зниження вмісту всіх трьох цитокінів ( $p < 0,05$ ). Застосування комбінації препаратів ГДХТ/раміприл, небіволол чи ГДХТ/раміприл, небіволол і аторвастатин викликає більш вагоме зниження рівнів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і TGF- $\beta_1$ , у порівнянні зі стандартною схемою ( $p < 0,05$ ), однак також не нормалізує їх рівень у плазмі крові.

3. Довготривале (6 місяців) застосування раміприлу/ГДХТ і метопрололу знижує вміст у плазмі крові IL-1 $\beta$  і TGF- $\beta_1$ , дещо менше — TNF- $\alpha$ , однак показники продовжують перевищувати контрольні дані.

4. Лікування хворих на АГ-III раміприлом/ГДХТ і небівололом впродовж 6 місяців і, дещо краще при приєднанні аторвастатину, вагомніше зменшує рівень аналізованих маркерів запалення, особливо TNF- $\alpha$  — на 25,0 % і 34,4 % відповідно, але також не нормалізує їх.

Перспектива даного дослідження полягає у дослідженні змін показників гемодинаміки, Ехо-КГ, показників ураження ендотелію судин у хворих на АГ залежно від поліморфізму 5-ти «генів-кандидатів» артеріальної гіпертензії; аналізу ефективності генетично обґрунтованого лікування.

## Перелік посилань

1. Амосова К. М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 19–25.
2. Братусь В. В., Талева Т. В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 1. — С. 90–96.
3. Шаврин А. П., Головской Б. В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 10–12.
4. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis is atheroinflammation: the meeting point // Thrombosis J. — 2003. — Vol. 1, № 1. — P. 4–14.
5. Bogdanski P., Pupek-Musialik D., Dydfeld J. et al. Does hypertension and coexisting metabolic disorders relate to inflammatory process? // J. Hypertension — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P12.250.
6. Erren M., Reinecke H., Junker R. et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol.19. — P. 2355–2363.
7. Grainger D. J., Kemp P. R., Metcalfe J. C. et al. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 74–79.
8. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
9. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 9. P. 1135–1143.
10. Minami M., Kume N., Kataoka H. et al. Transforming growth factor-beta (1) increases the expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 272. — P. 357–361.
11. Oliveira R.A.F., Davel A.P.C., Miana M. et al. Markers of inflammation in ageing and hypertensive heart // J. Hypertension — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P2.1-88. — S.63.
12. Pavlioukova E. N., Suslova T. E., Karpov R. S. Left ventricular systolic function, endothelial dysfunction and cytokines' levels in hypertensive patients // J. Hypertension — 2006. — Vol. 24 (suppl. 4). — P2.155.
13. Stainer G. The use of fibrates and statins in preventing atherosclerosis in diabetes // Curr. Opin. Lipidol. — 2001. — Vol.12. — P. 611–617.
14. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. 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, № 5. — P. 1201–1206.
15. Wang X. L., Liu S. X., Wilcken D. E. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 34. — P. 404–410.
16. Waters D. D. Early pharmacologic intervention and plaque stability in acute coronary syndromes // Amer. J. Cardiology. — 2001. — Vol. 88. — P. 30–36.

## ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$ , ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-А И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ 1 У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Сидорчук Л. П.

Целью исследования стало изучение влияния комбинации антигипертензивных препаратов на динамику содержания IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ <sub>1</sub> у больных с артериальной гипертензией (АГ). Под наблюдением находилось 96 больных артериальной гипертензией I-III стадий (АГ) тяжести и 20 практически здоровых людей. Уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ <sub>1</sub> определяли иммуноферментным методом до и после лечения. Содержание провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в плазме крови больных с АГ повышается пропорционально выявлению поврежденных органов-мишеней, что было характерно и для содержания в крови TGF- $\beta$ <sub>1</sub>. Использование гидрохлортиазида, рамиприла, метопролола или небиволола длительностью 6 месяцев в лечении больных АГ вызывает достоверное снижение исследуемых цитокинов, но не нормализует их уровень. Дополнительное назначение аторвастатина существенно снижает уровень анализируемых маркеров воспаления, особенно TNF- $\alpha$ .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цитокины, лечение

## THE INTERLEUKIN-1 $\beta$ , TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ 1 LEVELS CHANGES IN ARTERIAL HYPERTENSIVE PATIENTS UNDER INFLUENCE OF TREATMENT

L. P. Sydorчук

The aim of the study was to evaluate the influence of drugs combination on IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ <sub>1</sub> levels changes in patients with arterial hypertension (AH). Study included 96 patients with the AH I-III stages and 20 practically healthy persons. Levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ <sub>1</sub> were defined by immune enzyme analysis before and after treatment. The pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  blood levels in AH patients increased proportionally to the target-organ damage onset with the same tendency of TGF- $\beta$ <sub>1</sub> blood level. The Hydrochlorothiazide, Ramipryl and Metoprolol or Nebivolol during 6 months administration of treatment in patients with AH caused a reliable decrease of evaluated cytokines, but do not normalized its. Additional Atorvastatine administration more significantly reduced analyzed markers of inflammation, especially TNF- $\alpha$ .

Key words: arterial hypertension, cytokines, treatment