

**В.В. Кривенко****СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ МІОКАРДА І СУДИН
У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
І ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ***Запорізький державний медичний університет*

Ключові слова: системне запалення, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-α, С-реактивний протеїн, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, морфофункціональні параметри міокарда.

Наведено результати дослідження показників системного запалення та їх зв'язок з морфофункціональними параметрами міокарда у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби. Виявлено, що у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби спостерігають достовірно підвищені рівні ІЛ-6, ФНП-α та С-реактивного протеїну. Отримано взаємозв'язки між ІЛ-6, ФНП-α, С-реактивним протеїном і систолічними, діастолічними параметрами лівого і правого шлуночків, товщиною інтима-медіального комплексу.

Системное воспаление и морфофункциональные параметры миокарда и сосудов у больных с сочетанным течением обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни**В.В. Кривенко**

Представлены результаты исследования показателей системного воспаления и их связь с морфофункциональными параметрами миокарда у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни. Обнаружено, что у пациентов с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни достоверно повышаются уровни ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивного протеина. Получены взаимосвязи между ИЛ-6, ФНО-α, С-реактивным протеином и систолическими, диастолическими параметрами левого и правого желудочков, толщиной интима-медиа комплекса.

Ключевые слова: системное воспаление, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей-α, С-реактивный протеин, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, морфофункциональные параметры миокарда.

Systemic inflammation and morphological parameters of the myocardium and blood vessels in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension**V.V. Kryvenko**

The article presents the research results of systemic inflammation parameters and their relationship with morphofunctional myocardium parameters in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. It was revealed that in patients with combined course of COPD and AH the levels of IL-6, TNF-α and C-reactive protein were significantly increased. The correlation links between IL-6, TNF-α, C-reactive protein and systolic, diastolic parameters of left and right ventricles, carotid intima-media thickness were found.

Key words: systemic inflammation, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, C-reactive protein, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, morphofunctional parameters of myocardium.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності та летальності у світі [8]. Незважаючи на розробку нових підходів до діагностики та лікування ХОЗЛ, провідною причиною смертності хворих з бронхообструкцією залишаються серцево-судинні захворювання. Серед них найпоширенішими є артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця. Так, у дослідженні Divo et al. при обстеженні 1664 пацієнтів з ХОЗЛ, артеріальну гіпертензію визначали у більш ніж 55% хворих, і вона впливала на смертність таких хворих [2,6,11]. Тому пошук механізмів, що зумовлюють погіршення прогнозу та підвищення летальності при комбінованому перебігу бронхолегеневої та серцево-судинної патології, триває.

За даними спеціалізованої літератури, головною відмінністю ХОЗЛ є наявність неповністю зворотної бронхообструкції, асоційованої з патологічною запальною реакцією. Хронічне запалення при ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості нейтрофілів, макрофагів, В- і Т-клітин, CD4+, CD8+ та еозинофілів переважно у малих дихальних шляхах. Активовані клітини запалення вивільняють велику кількість

цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, зокрема інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α). У свою чергу, ІЛ-6 і ФНП-α викликають структурні та функціональні порушення ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення оксиду азоту, дестабілізують матричні рибонуклеїнові кислоти [4,9,20].

Нині з'являється все більше даних про роль імунного запалення у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії. У хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) прозапальні цитокіни можуть призводити до активації симпатико-адреналової нервової системи та стимуляції продукції ангіотензину II [14,15]. Крім того, відомо, що у пацієнтів з ГХ визначають підвищені рівні ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17, які корелюють з артеріальним тиском у хворих і в експериментальних моделях гіпертензії [1,12,13]. Але, незважаючи на велику кількість робіт з вивчення патогенезу як ХОЗЛ, так і ГХ, залишається багато не вирішених питань щодо стану системного запалення у хворих з поєднаною патологією та локального впливу прозапальних цитокінів на стан органів-мішеней, зокрема серця і судин [17].



МЕТА РОБОТИ

Виявлення особливостей системного запалення та вивчення взаємозв'язків між прозапальними цитокінами та морфофункціональними параметрами серця і судин у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети обстежено 98 хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень і гіпертонічною хворобою II стадії, які перебували на лікуванні в ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Критерії залучення: інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, підтверджений діагноз ГХ II стадії (згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів від 2011 р.), встановлений діагноз ХОЗЛ II–III стадії у фазі ремісії (згідно до наказу МОЗ №128 від 12.03.2007 р.), вік – від 40 до 65 років. Критерії виключення: стадія загострення ХОЗЛ, симптоматична артеріальна гіпертензія, серцева недостатність вище за II функціональний клас за NYHA, фібриляція передсердь, важка мітральна недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 1 і 2 типів, новоутворення та системні захворювання сполучної тканини. Усі хворі розподілені на 3 групи. Першу групу склали 27 хворих з ГХ II стадії. Другу групу сформували 27 хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень II та III стадії. Третю групу склали 44 пацієнти з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби. У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. У хворих з поєднаним перебігом діагноз ХОЗЛ за даними анамнезу встановлено пізніше, ніж розвиток ГХ. Усі виділені групи зіставлялися за віком, статтю та тривалістю хвороби.

Пацієнтам виконували загальне клінічне обстеження, спірографічне дослідження для верифікації стадії ХОЗЛ за допомогою комп'ютерного комплексу «SpiroCom» («XAI-Medica», Україна). Забір крові для біохімічних досліджень проводили натще. Імуноферментним методом визначали плазмові концентрації ІЛ-6 та ФНП-α. Використовували стандартний набір фірми «Ani Biotech Oy» (Фінляндія) за допомогою мікропланшетного фотометра DigiScan-400 (Німеччина). Визначення С-реактивного протеїну (СРП) здійснювали імунотурбидиметричним методом на автоматичному аналізаторі «Prestige 24i» (Японія). Ехокардіографічне та доплерографічне дослідження серця виконано на ультразвуковому діагностичному приладі «MyLab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням фазованого датчика PA230E.

При дослідженні параметрів міокарда та його скорочувальної функції вивчали кінцевий систолічний розмір (КСР) і об'єм (КСО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевий діастолічний розмір (КДР) та об'єм ЛШ (КДО), товщину міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (ТМШП, ТЗСЛШ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), фракцію викиду (ФВ) та скорочення (ФС) ЛШ. Діастолічну функцію аналізували за показниками ранньої (Е) та пізньої (А) швидкості потоку наповнення ЛШ і правого шлуночка (ПШ), їх співвідношення Е/А, часу ізоволюмічного скорочення (IVCT) та розслаблення (IVRT), тканинних швидкостей раннього (Е'), пізнього (А') та систолічного (S') руху фіброзних кілець ЛШ і ПШ, визначених у латеральних точках, індексу міокардіальної продуктивності (TEI), екскурсії фіброзного кільця тристулкового клапана (TAPSE), фракційної зміни площі ПШ (FAC).

Дуплексне доплерографічне дослідження загальних сонних судин проводили на ультразвуковому діагностичному приладі «My Lab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням лінійного датчика LA523. Для визначення ступеня ураження та ремоделювання судин вимірювали товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в правій і лівій загальній сонній артерії (ЗСА).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, №AXXR12D833214FAN5). Оскільки розподіл більшості показників не відповідав законам нормальності (згідно з тестом Шапіро-Уїлка), описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху.

Порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела-Уолісса, апостеріорний аналіз – за критерієм Манна-Уїтні з поправкою Бонферонні. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом імуноферментного аналізу виявлено, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ спостерігали достовірне збільшення показників ІЛ-6 на 38,7% порівняно з хворими на ХОЗЛ і майже у двічі більше, ніж у хворих на ГХ і пацієнтів контрольної групи (табл. 1). Плазмовий рівень ФНП-α хворих третьої групи також був вищий на 52,1% ($p < 0,05$), ніж у другій групі та майже у 2,1 рази більший, ніж у хворих на ГХ. Рівень С-реактивного протеїну у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ був вищий на 22% ($p < 0,05$) при порівнянні з хворими на ХОЗЛ, та у 2,6 разів більший, ніж у пацієнтів з ГХ.

Таблиця 1

Показники системного запалення у обстежених пацієнтів

Показники	Контрольна група (n=20)	Група 1 Хворі на ГХ (n=27)	Група 2 Хворі на ХОЗЛ (n=27)	Група 3 Хворі на ХОЗЛ та ГХ (n=44)
Інтерлейкін-6, пг/л	1,2 (0,98; 1,65)	1,92 (1,7; 3,63) ^{***¶}	2,97 (2,41; 4,89) ^{***§}	4,12 (3,73; 36,1) ^{***§§¶}
Фактор некрозу пухлин-α, пг/л	2,28 (0,95; 4,57)	6,47 (4,76; 16,62) ^{***}	9,13(6,85; 10,27) ^{***}	13,89 (11,8; 46,56) ^{***§§¶}
С-реактивний протеїн, мг/л	0,5 (0,3; 1,3)	2,3 (1,3; 3,1) [*]	5,0 (3,2; 12,1) ^{**}	6,1 (4,5; 6,9) ^{***§}

Примітки: різниця вірогідна порівняно з контрольною групою: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; порівняно з хворими на ГХ: § $p < 0,05$; §§ $p < 0,01$; порівняно з хворими на ХОЗЛ: ¶ $p < 0,05$; ¶¶ $p < 0,001$.



Збільшення рівня прозапальних цитокінів, імовірно, можна пояснити наступним чином. Хронічне запалення є провідною ознакою ХОЗЛ. Структурні клітини легень, внаслідок впливу патологічних чинників, вивільняють або виробляють значну кількість прозапальних цитокінів (ФНП- α , інтерлейкіни-1 β , 6, 8, [19]. Слід зазначити, що підвищення рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α спостерігають не тільки у плазмі крові, але й у мокротинні та бронхо-альвеолярній рідині, у стадії як загострення, так і ремісії [7, 10, 18]. Однею з можливих причин вивільнення такої значної кількості цитокінів є активація нуклеарного фактора- κ В (NF- κ В) [5].

З іншого боку, ренін-ангіотензинова система регуляції артеріального тиску також тісно взаємодіє з прозапальними цитокінами ІЛ-6 і ФНП- α . Ангіотензин-ІІ здатен збільшувати синтез ІЛ-6 і ФНП- α , і також активізувати NF- κ В [16]. Очевидно, за умови співіснування двох патологій відбувається подвійна активація шляху NF- κ В, що зумовлює достовірне підвищення рівнів ІЛ-6, ФНП- α та С-реактивного протеїну у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

Наша думка збігається з даними дослідження вітчизняних авторів, які відзначають, що синхронний перебіг ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань, зокрема ГХ, може зумовити наявність синдрому «взаємного обтяження», що призводить до суттєвішого зниження імунологічної реактивності та інших імунорегуляторних порушень, підвищення активації симпат-адреналової та ренін-ангіотензинової систем [2, 3].

У подальшому дослідженні прагнули з'ясувати, як збільшення прозапальних цитокінів позначається на морфофункціональних характеристиках міокарда та судин у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ. При аналізі показників ЛШ виявлено прямі кореляційні зв'язки між плазмовим рівнем С-реактивного протеїну та КДО ЛШ ($R=+0,53$; $p<0,05$), КСО ЛШ ($R=+0,54$; $p<0,05$), УО ЛШ ($R=+0,48$; $p<0,05$), ММЛШ ($R=+0,45$; $p<0,05$), ІММЛШ ($R=+0,39$; $p<0,05$). Зменшення співвідношення E'/A' мітрального клапану асоціювалось зі збільшенням рівня С-реактивного протеїну ($R=-0,40$; $p<0,05$). Показник FAS ПШ знижувався при суттєвому зростанні рівня СРП ($R=-0,39$; $p<0,05$).

При аналізі взаємозв'язків між ІЛ-6, ФНП- α і морфофункціональними параметрами міокарда отримано наступні результати. Так, підвищення рівнів ІЛ-6 і ФНП- α призводило до зменшення товщини стінки ПШ і ТМШП ($R=-0,38$; $p<0,05$ та $R=-0,39$; $p<0,05$) відповідно. Результати аналізу діастолічних показників свідчать, що при збільшенні ІVST лівого та правого шлуночків ($R=+0,42$; $p<0,05$ та $R=+0,41$; $p<0,05$) та ІVRT правого шлуночка ($R=+0,54$; $p<0,05$ та $R=+0,54$; $p<0,05$) спостерігали підвищення рівнів ІЛ-6 і ФНП- α . При зростанні рівня ФНП- α визначено потовщення стінки ПШ ($R=+0,39$; $p<0,05$) та збільшення діаметру аорти ($R=+0,41$; $p<0,05$). Крім того, виявлено взаємозв'язки між ІЛ-6 і судинними показниками: ТКІМ лівої ЗСА ($R=+0,42$; $p=0,04$) і ТКІМ правої ЗСА ($R=+0,39$; $p<0,05$). Збільшення плазмової концентрації ФНП- α також асоціювалось з потовщенням ТКІМ лівої ЗСА ($R=+0,44$; $p=0,02$) і ТКІМ правої ЗСА ($R=+0,42$; $p=0,04$).

Збільшення рівнів цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α у хворих з по-

єднаною патологією ХОЗЛ і ГХ можна пояснити розвитком синдрому «взаємного обтяження» внаслідок одночасного впливу двох патологій (хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби) і активації спільних патогенетичних шляхів запалення. Наявність взаємозв'язків між прозапальними цитокінами та морфофункціональними параметрами міокарда та судин може свідчити про значну роль ІЛ-6, ФНП- α і С-реактивного протеїну у формуванні кардіоваскулярних порушень у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

ВИСНОВКИ

У хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ має місце синдром взаємного обтяження, що підтверджується достовірним збільшенням, порівняно з хворими на ХОЗЛ і ГХ, плазмових концентрацій ІЛ-6, ФНП- α і С-реактивного протеїну.

При коморбідній патології ХОЗЛ і ГХ паралельно збільшенню маркерів системного запалення (ІЛ-6, ФНП- α , СРП) відбувається зростання маси міокарда, кінцево-сistolічного об'єму лівого та товщини стінки правого шлуночка, зниження фракційної зміни площі ПШ, погіршення показників діастолічної функції (E'/A' ЛШ, ІVST ЛШ та ПШ).

У пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ і ГХ виявлено зворотні кореляційні взаємозв'язки між показниками системного запалення та товщиною комплексу інтима-медіа лівої та правої загальної сонної артерії.

Перспективою подальших досліджень є поглиблене вивчення впливу системного запалення на серцево-судинні параметри та обґрунтування можливості медикаментозної корекції виявлених порушень з метою запобігання негативним наслідкам одночасного перебігу ХОЗЛ і ГХ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошина І.Н. Взаимосвязь провоспалительной активации с тяжестью артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / Волошина И.Н. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – №12. – С. 18–22.
2. Островський М.М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / Островський М.М., Герич П.Р. // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 19–24.
3. Распутіна Л.В. Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря / Распутіна Л.В. // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №4. – С. 25–27.
4. Barnes P.J. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease / Barnes P.J., Cosio M.G. // Eur. Respir. Monogr. – 2006. – Vol. 38. – P. 130–158.
5. Brasier A.R. The nuclear factor- κ B-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation / Brasier A.R. // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 86. – P. 211–218.
6. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Divo M., Cote C., Torres J.P. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 155–161.
7. Cosio M.G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // Cosio M.G., Sautta M., Agusti A. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2445–2454.
8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 532–555.
9. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in



- hypertension / Granger J.P. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 923–924.
10. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in induced sputum and bronchial mucosa in asthma and COPD / Saha S., Doe C., Mistry V. [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 671–676.
11. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / Huiart L., Ernst P., Suissa S. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.
12. Hypertension produced by reduction in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α / LaMarca B.B., Bennett W.A., Alexander B.T. [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1022–1025.
13. IL-32, a novel proinflammatory cytokine in chronic obstructive pulmonary disease / Calabrese F., Baraldo S., Bazzan E. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 894–901.
14. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension / Viel E.C., Lemarie C.A., Benkirane K. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. 938–944.
15. Inflammation, immunity, and hypertension / Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 132–140.
16. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension / Brands M.W., Banes-Berceli A.K.L., Inscho E.W. [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 879–884.
17. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease / Eeden S.V., Leipsic J., Paul Man S.F., Don D. Sin. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 11–16.
18. Therapeutic potential of treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by neutralising granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) / Vlahos R., Bozinovski S., Hamilton, J.A. [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 112. – P. 106–115.
19. Walter R.E. Systemic Inflammation and COPD / Walter R.E., Wilk J.B., Larson M.G. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 19–25.
20. Yao H. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / Yao H., Rahman I. // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2011. – Vol. 254. – P. 72–85.

Відомості про автора:

Кривенко В.В., аспірант каф. сімейної медицини та терапії ФПО ЗДМУ.

Поступила в редакцію 23.01.2013 г.