

УДК 616.12-008.331.1-072

© И.Н. Волошина, 2011.

## ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА

**И.Н. Волошина**

*Кафедра внутренних болезней №2 (зав. - проф. Визир В.А.) Запорожского государственного медицинского университета, г.Запорожье.*

**THE DYNAMICS OF CITOKINE'S SERUM PROFILE IN HYPERTENSIVE PATIENTS TREATED WITH CARVEDILOL**  
**I.N. Voloshyna**

### SUMMARY

The dynamics of cytokine's serum profile in hypertensive patients treated during 1 year was estimated. Cytokine's serum concentration of hypertensive patients (36 men, 14 women) aged  $53 \pm 2,8$  year compared with the same in 25 normotensive subjects (16 men, 9 women) aged  $48 \pm 3,2$  year. Circulating concentrations of interleukin-6 and gamma-interferon were elevated in hypertensive patients what may presented participation of immune inflammation in pathogenesis of hypertension. One-year treatment with carvedilol promoted the reliable diminishing of blood pressure, heart rate, expressing of dyslipidemia as well as increasing levels of anti-inflammatory interleukin-4 and 10 that reflected beneficial metabolic, vasoprotective and immune-modulative profile of carvedilol.

### ДИНАМІКА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КАРВЕДІЛОЛУ

**І.М. Волошина**

### РЕЗЮМЕ

Була проведена оцінка динаміки цитокінового профілю у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі лікування карведилолом протягом 1 року. Обстежено 50 пацієнтів з АГ (36 чоловіків, 14 жінок), середній вік  $53 \pm 2,8$  роки. Контрольну групу склали 25 нормотензивних осіб (16 чоловіків, 9 жінок) у віці  $48 \pm 3,2$  років. Встановлено, що для хворих з АГ характерною була наявність підвищених рівнів прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6 та гамма-інтерферону, що віддзеркалює імунзапальний компонент патогенезу гіпертензії. На тлі лікування карведилолом протягом 1 року відбулось вірогідне зменшення рівнів артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, зменшення проявів дисліпідемії та імунного запалення, а також активація анти-запальних цитокінів – інтерлейкіну-4 та 10, що свідчить про сприятливий метаболічний, вазопротекторний та імунотропний профіль препарату.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, цитокины, карведилол.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Ее распространенность неуклонно увеличивается, достигая 25% среди взрослого населения в развитых странах. Для достижения адекватного контроля АД в настоящее время большинство пациентов принимает два и более антигипертензивных препарата. При назначении антигипертензивного препарата учитываются не только его гипотензивные свойства, но и способность проявлять протективные качества в отношении органов-мишеней [2].

Бета-адреноблокаторы (ББ) используются в лечении АГ более 40 лет. Данные, полученные в результате проведенных клинических исследований, продемонстрировали уменьшение сердечно-сосудистой смертности на фоне снижения АД при применении ББ, что позволило включить данный класс препаратов как антигипертензивные агенты первой или второй линии в национальные и европейские рекомендации по лечению АГ [2, 6].

Карведилол является вазодилатирующим некардиоселективным ББ третьего поколения без внутренней симпатомиметической активности. Помимо  $\beta$ -блокирующих эффектов, карведилол блокирует сосудистые  $\alpha_1$ -рецепторы, проявляет свойства антагониста кальция, а также оказывает антиоксидантное влияние. Гипотензивное действие карведилола проявляется благодаря блокаде  $\alpha_1$ -адренорецепторов, вследствие чего уменьшается периферическое сосудистое сопротивление без влияния на сердечный выброс. Гемодинамические эффекты карведилола в этом сходны с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, антагонистами кальция и выгодно отличают данный препарат от действия «традиционных» представителей ББ [3, 11].

Плейотропное антиоксидантное действие карведилола в последнее время активно изучается при различной сердечно-сосудистой патологии, т.к. известно, что оксидантный стресс лежит в основе прогрессирования патологических процессов. В экспериментальной модели острого инфаркта миокарда было

показано, что 4-х недельное применение карведилола в остром периоде заболевания способствовало достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, фиброгенного цитокина TGF- $\beta$ 1 в миокардиальной ткани, а также ассоциировалось с уменьшением активности матриксных металлопротеиназ, меньшим количеством миокардиального коллагена и увеличением экспрессии IL-10 [12].

Роль циркулирующих цитокинов в инициации и прогрессировании АГ в настоящее время является предметом изучения многих клинических работ, однако, ряд данных представляется противоречивым [8]. Исследований, посвященных изучению влияния карведилола на провоспалительную активацию у больных АГ, накоплено недостаточно. Не установлен также факт взаимосвязи гипотензивного эффекта карведилола с плазменными уровнями цитокинов при гипертензии.

Цель исследования – изучение динамики цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией на фоне применения карведилола.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 пациентов (36 мужчин, 14 женщин), средний возраст  $53 \pm 2,8$  года, с эссенциальной АГ I-III степени, согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов [2]. Всем больным с АГ в качестве гипотензивного препарата был назначен карведилол в средней суточной дозе  $75 \pm 12$  мг. Длительность терапии карведилолом составила 1 год. Данные о сопутствующей терапии и клиническая характеристика обследованных лиц представлена в таблице №1. Контрольную группу составили 25 нормотензивных человек без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза (16 мужчин и 9 женщин) в возрасте  $48 \pm 3,2$  лет.

По возрасту, полу и частоте курения обе группы были статистически сопоставимы. В группе больных с АГ индекс массы тела был достоверно больше чем у лиц контрольной группы. Все обследованные пациенты и волонтеры дали письменное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные АГ (n=50)	Контрольная группа (n=25)	p
	1	2	
Возраст, лет	$53 \pm 2,8$	$48 \pm 3,2$	$>0,05$
Возраст старше 60 лет, (%)	12 (24%)	5 (20%)	$>0,05$
Пол, % женщин	14 (28%)	9 (36%)	$>0,05$
Курение, %	13 (26%)	6 (24%)	$>0,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$25,02 \pm 0,8$	$23,03 \pm 0,5$	$<0,05$
Длительность ГБ, лет	$8,1 \pm 1,4$	NA	NA
Тяжесть АГ, I/II/III, %	34/36/30	NA	NA
Сопутствующая ИБС, %	8 (16%)	NA	NA
Сопутствующая СН (I-II ФК NYHA), %	8 (16%)	NA	NA
Сопутствующая терапия (%):			
- аспирин	10 (20%)	NA	NA
- иАПФ	15 (30%)		
- статины	11 (22%)		
- диуретики	7 (14%)		

Примечание: данные представлены в виде средней (M)  $\pm$  стандартная ошибка средней (m) либо в долях; p – достоверность различий между группами; NA означает неприменимо, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела.

Всем лицам было проведено общеклиническое обследование, включая измерение АД, определение индекса массы тела, уровня глюкозы и липидов крови.

Содержание интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) и гамма-интерферона ( $\gamma$ -IFN) в сыворотке крови обследованных лиц определяли дважды: исходно, до назначения карведилола и через год проведенной терапии. Исследования осуществляли иммуноферментным методом с помощью наборов закрытого акционерного обще-

ства «Вектор-Бест» (Россия). Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, в состоянии покоя. Плазму отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре  $-70^\circ\text{C}$  до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней (M) и стандартной ошибки среднего (m), а также 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью

одностороннего дисперсионного анализа или  $\chi^2$ -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Статистически достоверными считали различия между показателями при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что исходно пациенты с АГ характеризовались значительно измененным плазменным цитокиновым профилем в сравнении с показателями в контрольной группе (табл. 2). Помимо достоверно больших значений систолического, диастолического АД и ЧСС, больные с гипертензией имели большую массу тела, дислипидемию, повышенный уровень провоспалительного интерлейкина-6,  $\gamma$ -IFN и иммуносупрессивного интерлейкина-10. Неизменными выявились уровни липопротеидов высокой плотности, глюкозы и интерлейкина-4.

На фоне проводимой годичной антигипертензивной терапии была выявлена выраженная динамика изучаемых показателей. Карведилол способствовал достоверному снижению уровней АД и ЧСС, однако, даже через год лечения показатели АД были выше, чем у нормотензивных лиц, а ЧСС снизилась до контрольных значений.

Нельзя не отметить положительную динамику липидного профиля у больных АГ, в котором достоверно снизились уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Уровень ЛПВП остался неизменным и вместе с уровнем общего холестерина через год проводимой терапии не отличался от показателей в контрольной группе.

Индекс массы тела у больных АГ, несмотря на тенденцию к снижению, был выше, чем в контрольной группе на протяжении всего периода исследования.

Уровень провоспалительного ИЛ-6 на фоне терапии карведилолом снизился более чем в 5 раз. Плазменное содержание  $\gamma$ -IFN достигло контрольных значений. Уровень интерлейкина-10 продолжал оставаться выше, чем в контрольной группе и даже достоверно увеличился относительно исходных значений.

Полученные данные о высоких уровнях ИЛ-6 и  $\gamma$ -IFN отражают развитие иммунной реакции на асептическое воспаление сосудистого генеза, т.к. при АГ увеличивается мышечных и коллагеновых волокон в артериолах, т.е. изменяется направленность морфогенеза в организме. Согласно концепции «лимфоцит – фактор морфогенеза», длительное воздействие повреждающих факторов приводит к истощению организма, нарушается контроль генетической программы в ткани, что способствует развитию иммуновоспалительной активации и иммунодефициту [1, 9]. У данной категории больных такими факторами является длительность гипертензии  $8,1 \pm 1,4$  года с одновременным ремоделированием сосудов, поэтому у пациентов с АГ важную роль в патогенезе заболева-

ния играет иммуновоспалительный компонент.

Повышение плазменного уровня интерлейкина-6, который секретируется клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагами отражает активный воспалительный процесс, ассоциированный с прогрессированием гипертензии, эндотелиальной дисфункцией и увеличением периферического сосудистого сопротивления [4]. Снижение содержания ИЛ-6 на фоне терапии карведилолом может являться следствием не только гипотензивного действия препарата, но и его вазопротективных свойств, описанных ранее [11].

Неожиданными оказался исходно повышенный уровень интерлейкина-10 у больных с АГ в сравнении с нормотензивными лицами. Являясь одним из основных провоспалительных цитокинов, ИЛ-10 продуцируется преимущественно ТН2-лимфоцитами, и снижает регуляцию и активность антиген-презентирующих клеток. Проведенные исследования показывают, что ИЛ-10 уменьшает продукцию простагландина E2, угнетает экспрессию ICAM-1, подавляет синтез супероксид-аниона и реактивных промежуточных форм кислорода [7]. Вероятно, исходно повышенный уровень данного цитокина можно пояснить его реактивностью на сопутствующий атеросклеротический процесс в сосудах, неразрывно связанный с прогрессированием гипертензии. Повышение уровня ИЛ-10 в процессе лечения объясняется прямым влиянием карведилола на снижение симпатического тонуса нервной системы, так как ранее было показано, что повышение парасимпатической активности ассоциируется с увеличением плазменного содержания данного провоспалительного цитокина. [8] С другой стороны, антиоксидантное плейотропное влияние карведилола также могло способствовать повышению уровня ИЛ-10, отражая уменьшение выраженности сосудистой дисфункции [5].

Интерлейкин-4 также как и ИЛ-10 обладает противовоспалительной активностью, которая имеет более локальный характер, направляя развитие иммунного ответа по Th2 пути, путем дифференцировки наивных Th0-клеток в Th2, ингибируя тем самым дифференцировку Th1 [7]. Реактивность данного цитокина, как правило, невелика, чем можно объяснить сопоставимый исходный уровень ИЛ-4 с показателями в контрольной группе. На фоне терапии карведилолом уровень противовоспалительного цитокина достоверно вырос, что в сочетании с одновременным увеличением содержания ИЛ-10 свидетельствовало о превалировании Th2-клеточного пути формирования иммунного ответа.

Гамма-интерферон является мультифункциональным цитокином, продукция которого повышается при воспалительном процессе [10]. Обеспечивая контроль между Th1 и Th2-путями иммунного ответа, увеличенная продукция гамма-интерферона отмечается при специфических и неспецифических

Таблица 2

## Динамика основных показателей в процессе исследования

Показатель	Контрольная группа (n=25)		Пациенты с АГ (n=50)			
	М	95% ДИ	До лечения		Через 1 год терапии	
			М	95% ДИ	М	95% ДИ
САД, мм рт ст	129,07	126,31-131,84	159,64*	155,4-163,88	144,46^	141,29-147,62
ДАД, мм рт ст	78,28	75,74-80,82	94,36*	92,49-96,22	89,72^	88,19-91,24
ЧСС, уд/мин	70,65	67,98-73,33	79,4*	76,51-82,29	67,18^	64,89-69,46
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,03	21,77-24,27	25,02*	24,11-25,93	24,68*	24,13-25,33
Общий холестерин, ммоль/л	4,76	4,49-5,04	5,99*	5,63-6,36	5,09^	4,76-5,44
ЛНВП, ммоль/л	1,26	1,18-1,34	1,28	1,19-1,37	1,29	1,12-1,37
ЛПНП, ммоль/л	2,3	2,09-2,51	3,80*	3,52-4,09	3,1*^	2,79-3,40
Триглицериды, ммоль/л	1,32	1,11-1,52	3,43*	2,73-4,12	2,05*^	1,53-2,56
Глюкоза крови, ммоль/л	4,58	4,34-4,82	4,69	4,327-5,01	4,79	4,25-5,12
Интерлейкин-4, пг/мл	0,21	0,11-0,52	0,28	0,12-0,43	0,35^	0,01-0,69
Интерлейкин-6, пг/мл	1,32	0,56-2,09	5,08*	1,03-9,14	0,86^	0,32-1,39
Интерлейкин-10, пг/мл	2,35	1,34-3,35	4,65*	1,04-8,26	9,43*^	6,76-25,61
Гамма-интерферон, пг/мл	8,68	2,57-19,93	11,10*	9,18-13,03	7,25^	5,43-9,06

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с показателем в контрольной группе; ^ -  $p < 0,05$  в сравнении с аналогичным показателем до лечения; ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

инфекционных и воспалительных процессах, немаловажную роль он играет также в регуляции атерогенеза. Достоверно более высокий уровень гамма-интерферона у больных АГ в сравнении с нормотензивными лицами подтверждает несомненную роль провоспалительной активации в патогенезе гипертензии. Соответственно, снижение плазменного уровня данного цитокина в ассоциации с уменьшением содержания ИЛ-6 и гипотензивным эффектом на фоне антигипертензивной и вазотропной терапии карведилолом можно рассматривать как благоприятный клинический признак.

## ВЫВОДЫ

1. Для больных артериальной гипертензией помимо общепризнанных факторов риска и прогрессирования заболевания – повышенной массы тела и дислипидемии характерно повышение сыровоточных уровней провоспалительных цитокинов – интер-

лейкина-6 и гамма-интерферона, что отражает иммуновоспалительный компонент патогенеза заболевания.

2. Терапии карведилолом на протяжении 1 года приводит к достоверному снижению уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, уменьшению проявлений дислипидемии и иммунного воспаления, а также активации противовоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и 10, что свидетельствует о благоприятном метаболическом, вазопротекторном и иммуномодулирующем профиле препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волошин М.А. Лімфоцит - фактор морфогенеза. Запороз. мед. журн. - 2005. - с.122-123.
2. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.

Третє видання / Інститут кардіології АМН України, 2004.-86с.

3. Arumanayagam M, Chan S, Tong S, Sanderson J.E Antioxidant properties of carvedilol and metoprolol in heart failure: a double-blind randomized controlled trial// *J. Cardiovasc Pharmacol.* -2001.-Vol. 37(1).-P. 48-54.

4. Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S et al. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden // *J. Vasc. Surg.* -2003.-Vol.38.-P.374-379.

5. Didion S. P.; Kinzenbaw D.A.; Laura I. et al. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // *Hypertension.* - 2009.-Vol.54.-P.619-624.

6. Mancia G., Backer G. D., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal.* -2007.-Vol.28.-P.1462–1536.

7. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 1162-1172.

8. Pedersen B.K., Bruunsgaard H., Ostrowski K. et al. Cytokines in aging and exercise // *Int. J. Sport. Med.* – 2000. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 4-9.

9. Schiffrin, E.L.T lymphocytes: a role in hypertension?// *Curr. Op. in Nephrology & Hypertension.* - 2010. - Vol. 19, Issue 2.-P. 181–186.

10. Schroder K., Hertzog P. J., Ravasi Timothy et al. Interferon-: an overview of signals, mechanisms and functions // *Journal of Leukocyte Biology.* - 2004.-Vol.75.-P.163-189

11. Stafylas P. C. and Sarafidis P.A. Carvedilol in hypertension treatment// *Vasc. Health Risk Manag.* - 2008.-Vol. 4(1).-23–30.

12. Yu-Hua Liao, Xiang Cheng, Hongxia Ge et al. Effects of carvedilol on cardiac cytokines expression and remodeling in rat with acute myocardial infarction / *Int. J. of Card.* -Vol. 111, Issue 2, P. 247-255 .