



Т.М. Соломенчук, І.В. Білавка

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ТКАНИННОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ДВОСТУЛКОВОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, УСКЛАДНЕНОЮ АНЕВРИЗМОЮ ВИСХІДНОЇ АОРТИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: двостулковий аортальний клапан, аневризма висхідної аорти, С-реактивний протеїн, трансформуючий фактор росту $\beta 1$, інтерлейкін-4.

Ключевые слова: двухстворчатый аортальный клапан, аневризма восходящей аорты, С-реактивный протеин, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, интерлейкин-4.

Key words: bicuspid aortic valve, aneurysm of ascending aorta, C-reactive protein, transforming growth factor beta1, interleykin-4.

Обстежені 108 пацієнтів з хворобою двостулкового аортального клапана і 25 практично здорових осіб контрольної групи. Визначали сироваткові концентрації TGF $\beta 1$, С-реактивного протеїну, ІЛ-4. У пацієнтів з хворобою двостулкового аортального клапана спостерігається достовірне підвищення їх рівнів. Найсуттєвіші зміни виявлено у хворих старше 51 року та у чоловіків, а також у пацієнтів з аневризмою висхідної аорти. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між TGF $\beta 1$ та ІЛ-4, С-реактивним протеїном.

Обследованы 108 пациентов с болезнью двухстворчатого аортального клапана и 25 практически здоровых лиц контрольной группы. Определяли сывороточные концентрации TGF $\beta 1$, С-реактивного белка, ІЛ-4. У пациентов с болезнью двухстворчатого аортального клапана наблюдали достоверное повышение их уровней. Более значимые изменения диагностированы у больных старше 51 года и у мужчин, а также у пациентов с аневризмой восходящей аорты. Выявлена прямая корреляционная связь между TGF $\beta 1$ и ІЛ-4, С-реактивным белком.

108 patients suffering from bicuspid aortic valve (BAV) disease and 25 practically healthy people of control group were examined. The aim was to determine serum concentrations of TGF $\beta 1$, CRP, ІЛ-4. It was noted that the patients suffering from BAV disease had significant increase of these parameters levels. The most essential changes were marked in patients in age after 51 and in men, as well as in patients with aneurysm of ascending aorta. Direct correlation between TGF $\beta 1$ and ІЛ-4, CRP was revealed.

Серед осіб з вадами аортального клапана пацієнти з хворобою двостулкового аортального клапана (ДАК) складають близько 30–50%. Лише у 20% з них ДАК протягом життя клапан функціонує нормально [5]. Турбулентний потік крові при цій ваді травмує стулки клапана, призводить до їх кальцифікації, розвитку фіброзу, збільшення жорсткості і, врешті, до звуження аортального отвору. Найвність ДАК є визнаним фактором дилатації висхідної аорти, формування аневризми, розшарування і розриву її стінки [3,6,8]. Ряд авторів вважають, що ДАК є наслідком дисплазії сполучної тканини [1,2,4], в основі розвитку якої є полігенно-мультифакторіальні порушення, що зумовлюють порушення формування певних клонів клітин, затримку їх міграції і диференціювання [4].

Підвищення в сироватці крові С-реактивного білка (СРБ) є діючим чинником судинного ремоделювання і медіатором системного запалення, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Серед факторів, що ініціюють і реалізують процеси фіброзування й гіпертрофії особливе місце посідає трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). З його активацією пов'язана фенотипова неоднорідність міофібробластів і можливість синтезу сполучної тканини, здатність продукувати всі типи колагенів і матриксмодифікуючих білків [7]. Інтерлейкін-4 (ІЛ-4), що продукується переважно стимульованими Т-хелперами, активує макрофаги, Т-лімфоцити й

опасисті клітини, а також бере активну участь у процесах фіброзування. Зростання його рівня можна розцінювати як несприятливий патогенетичний фактор прогресування процесів кальцифікації та фіброзоутворення.

МЕТА РОБОТИ

Вивчити цитокіновий профіль у пацієнтів з хворобою ДАК залежно від віку, статі й формування аневризми висхідної аорти (АВА).

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 108 пацієнтів віком від 17 до 75 років, серед яких 81 чоловік і 27 жінок (середній вік – $52 \pm 1,2$ років), з них віком до 50 років 44 (40,7%) особи, старше 51 року – 66 (59,3%). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб, зіставних з основною групою за віком і статтю. Усім пацієнтам проведено повне клінічне обстеження за «Протоколом надання медичної допомоги хворим із вродженими вадами серця» (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436). Сироваткові концентрації цитокінів TGF $\beta 1$, ІЛ-4 та СРБ визначали методом імуоферментного аналізу з використанням тест-системи «DRG Instrument GmbH» (Німеччина) та наборів «Вектор Бест» (Росія) відповідно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення показників, що характеризують активність системного запалення і тканинного ремоделювання, засвідчило, що у пацієнтів з хворобою ДАК (основна гру-



па) рівень TGF β 1 достовірно у 4 рази перевищував такий у групі контролю і становив відповідно $17,05 \pm 3,85$ пг/мл і $4,37 \pm 1,66$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники системного запалення і тканинного ремоделювання у пацієнтів з хворобою ДАК порівняно з контрольною групою

Показники	Основна група (n=108)	Група контролю (n=25)	p
TGF β 1, пг/мл	$17,05 \pm 3,85$	$4,37 \pm 1,66$	$< 0,001$
IL-4, пг/мл	$7,15 \pm 2,05$	$0,75 \pm 1,51$	$< 0,001$
СРП, мг/мл	$13,03 \pm 2,88$	$6,95 \pm 2,03$	$< 0,05$

Рівень СРБ у сироватці крові хворих з ДАК був у двічі вищим, ніж у практично здорових осіб, і становив $13,03 \pm 2,88$ мг/мл та $6,95 \pm 2,03$ мг/мл відповідно ($p < 0,001$). Концентрація IL-4 більш ніж у 9 разів була вищою у пацієнтів з хворобою ДАК ($7,15 \pm 2,05$ пг/мл), ніж у осіб групи контролю – $0,75 \pm 1,51$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1).

Кількість факторів ризику формування вади ДАК (гіпертонічна хвороба, шкідливі звички, дисліпідемія тощо) збільшується з віком. На їх фоні відбувається активація процесів фіброзування внаслідок надлишкової проліферації міжклітинного матриксу, що призводить до прискореного ремоделювання клапанів серця, їх фіброзування, склерозування і, нарешті, кальцифікації. Значущі відмінності між показниками системного запалення і тканинного ремоделювання виявлено також залежно від віку хворих (табл. 2). У пацієнтів старшої вікової категорії рівні TGF β 1 та СРП були достовірно вищими, ніж у молодшій віковій групі: TGF β 1 відповідно – $15,09 \pm 6,34$ пг/мл і $12,20 \pm 7,47$ пг/мл ($p < 0,05$); СРП – $11,18 \pm 3,54$ мг/мл та $9,44 \pm 2,90$ мг/мл ($p < 0,05$). Подібну тенденцію виявлено і щодо IL-4.

Таблиця 2

Показники системного запалення і тканинного ремоделювання у пацієнтів з хворобою ДАК залежно від віку

Показники	Вік 17–50 років (n=44)	Вік 51–75 років (n=66)	p
TGF β 1, пг/мл	$12,20 \pm 7,47$	$15,09 \pm 6,34$	$< 0,05$
IL-4, пг/мл	$5,12 \pm 3,31$	$6,47 \pm 3,45$	$> 0,05$
СРП, мг/мл	$9,44 \pm 2,90$	$11,18 \pm 3,54$	$< 0,05$

З віком у сполучнотканинних структурах процеси катаболізму переважають над процесами анаболізму. Такі ж зміни відбуваються і при формуванні кальцифікації. В зоні клапана збільшується кількість активованих макрофагів, що призводить до зростання концентрації матриксметалопротейнази, цитокінів, медіаторів тканинного ремоделювання, зокрема TGF β 1.

При порівнянні груп за статеву ознакою виявлено достовірне підвищення рівнів TGF β 1 у чоловіків порівняно з жінками на 12,6% ($p < 0,05$), СРП – на 14,1% ($p < 0,05$) Вміст IL-4 значущо не відрізнявся у обох групах ($p > 0,05$) і становив $7,65 \pm 1,34$ пг/мл та $7,72 \pm 3,15$ пг/мл (табл. 3).

Формування аневризми висхідної аорти (АВА) на фоні

Таблиця 3

Показники системного запалення і тканинного ремоделювання у пацієнтів з хворобою ДАК залежно від статі

Показник	Чоловіки (n=81)	Жінки (n= 27)	p
TGF β 1, пг/мл	$18,43 \pm 3,96$	$16,11 \pm 3,09$	$< 0,05$
IL-4, пг/мл	$7,65 \pm 1,34$	$7,72 \pm 3,15$	$> 0,05$
СРП, мг/мл	$12,11 \pm 2,84$	$10,07 \pm 2,79$	$< 0,05$

хвороби ДАК, супроводжувалось найвищими сироватковими концентраціями TGF β 1, IL-4 та СРП порівняно з пацієнтами без АВА та особами контрольної групи (табл. 4). Зокрема, TGF β 1 складав $20,34 \pm 4,26$ пг/мл у хворих з АВА; $15,88 \pm 2,12$ пг/мл – у хворих без АВА та $4,37 \pm 1,66$ пг/мл – у групі контролю. Рівень IL-4 у цих групах становив відповідно $8,54 \pm 1,02$ пг/мл, $7,07 \pm 2,37$ пг/мл та $0,75 \pm 1,51$ пг/мл. Достовірні відмінності виявлено також щодо рівня СРП у пацієнтів з ДАК з АВА, без АВА та у порівнянні з контролем: $12,56 \pm 2,87$ мг/мл, $11,05 \pm 2,76$ мг/мл і $6,95 \pm 2,03$ мг/мл відповідно (табл. 4).

Таблиця 4

Показники системного запалення і тканинного ремоделювання у хворих з хворобою ДАК з АВА порівняно з хворими без АВА та практично здоровими особами

Група	TGF β 1, пг/мл	IL-4, пг/мл	СРП, мг/мл
Хворі з АВА	$20,34 \pm 4,26^{\#}$	$8,54 \pm 1,02^{\#}$	$12,56 \pm 2,87^{\#}$
Хворі без АВА	$15,88 \pm 2,12^*$	$7,07 \pm 2,37^*$	$11,05 \pm 2,76^*$
Група контролю	$4,37 \pm 1,66$	$0,75 \pm 1,51$	$6,95 \pm 2,03$

Примітка: * – $p < 0,001$ порівняно з групою контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з хворими без АВА.

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між показниками тканинного ремоделювання і системного запалення: сильний між TGF і IL-4 (0,701), $p < 0,001$ та середньої виразності TGF і СРП (0,418), $p < 0,001$, що свідчить про взаємопосилуючу дію процесів системного запалення і фіброзування як ключової патогенетичної ланки розвитку хвороби ДАК та її ускладнень, зокрема формування АВА.

ВИСНОВКИ

Перебіг хвороби ДАК характеризується активацією процесів тканинного ремоделювання та системного запалення за рахунок підвищення рівнів TGF β 1, IL-4 і СРП. Найвищі концентрації цих показників виявлено у пацієнтів старше 51 року та у чоловіків. При ускладненні перебігу хвороби ДАК АВА процеси дезорганізації сполучної тканини активізуються на 26,9% у випадку з TGF β 1, на 25,7% – з IL-4 і на 12,2% з СРП порівняно з хворими без АВА. У ході кореляційного аналізу виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між TGF β 1 та IL-4, помірний – між TGF β 1 і СРП, що свідчить про єдність і взаємодію процесів запалення, фіброзування клапана, його кальцифікації та розвитку таких ускладнень, як АВА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дисплазия соединительной ткани человека и проблемы сердечно-сосудистой патологии / Бахтина Г.Г., Курьгина



- С.В., Суханова С.Е. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – №3. – С. 70–76.
2. Малик Ю.Ю. Особливості морфологічного дослідження клапанного апарату серця пацієнтів, які оперовані з приводу вродженої патології / Ю.Ю. Малик, Н.П. Пантелейчук, Т.О. Штефанець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – №3. – С. 81–83.
 3. Митрофанова Л.Б. Изолированный стеноз устья аорты / Л.Б. Митрофанова, Г.Б. Ковальский, П.В. Пигаревский // Архив патологии. – 2005. – №2. – С. 56–59.
 4. Результаты хирургической коррекции дисплазии аортального клапана / В.Т. Селиваненко, Б.В. Ивашкин, М.А. Мартаков [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2009. – №1. – С. 6–10.
 5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Фейгенбаум Х.; пер. с англ.; под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1999. – 512 с.
 6. Является ли врожденный двустворчатый аортальный клапан причиной развития аневризмы и расслоения восходящей аорты / Кнышов Г.В., Ситар Л.Л., Кравченко И.Н. [и др.] // Серцево-судинна хірургія. Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2008. – Вип. 16. – С. 201–203.
 7. Leask A. TGF beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response / A. Leask // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 74 (2). – P. 207–212.
 8. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patient with bicuspid aortic valves / Thanassoulis G., Yip J. W.L., Filion K. [et al.] // Cardiovascular medicine. – 2008. – Vol. 5, №12. – P. 821–828.

Відомості про авторів:

Соломенчук Т.М., д. мед. н., професор каф. сімейної медицини ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Білавка І.В., асистент каф. сімейної медицини ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Поступила в редакцію 06.07.2012 г.