

УДК 616.12-008.331.1-072:616.831:577.1

М. К. ТУНДЫБАЕВА

КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: ЭФФЕКТ ЦИЛИАРНОГО И МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА

Артериальная гипертензия (АГ) по своей распространенности, высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности в полной мере относится к социально значимым заболеваниям [1]. Головной мозг (ГМ) и сердце – основные «органы-мишени» при АГ, степень поражения которых во многом определяет прогноз больных [2]. Однако вопросы поиска патобиохимических механизмов взаиморегуляции, взаимодействия и обоюдного влияния сердца и головного мозга в условиях хронической гипертензии остаются мало изученными, и, как правило, проводятся в рамках экспериментальных работ. В связи с чем, **целью настоящего исследования явилось:** изучение содержания нейротрофических факторов роста (НФР) в сыворотке крови и определение их влияния на структурно-функциональное состояние сердца у больных АГ.

Материал и методы

В открытое исследование были включены 20 здоровых добровольцев (1 группа, средний возраст $46,9 \pm 4,6$) и 76 больных АГ II-III степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 г.), из них 46 пациентов с неосложненным течением (средний возраст $49,8 \pm 3,8$), составили 2 группу и 30 больных АГ, перенесших ишемический инсульт (ИИ), вошли в 3 группу (средний возраст $54,5 \pm 4,2$). Критериями включения в исследование были: верификация АГ (в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ, 1999 г.), возраст больных более 18 лет, письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили: окклюзирующие поражения экстра- и интракраниальных артерий, наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, черепно-мозговые травмы и нейроинфекция в анамнезе, анамнез энтертерэктомии сонных артерий, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, гемоди-

намически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости, пороки сердца, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек в стадии декомпенсации. У пациентов 3 группы наблюдения диагноз основывался на клиническом анамнезе, а также данных компьютерной (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ). Комплексное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате «Vivid 3» фирмы General Electric по методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, масса миокарда (ММЛЖ) рассчитывалась в соответствии с Penn-convention по формуле Devereux R. B. (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ее к площади поверхности тела. За нормальные принимались значения ИММЛЖ менее 134 г/м^2 для мужчин и менее 110 г/м^2 для женщин (6). Индекс относительной толщины стенки (2Н/Д) определялся по формуле: $(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$, к повышенным относились значения 2Н/Д 0,45 и более. Определение цилиарного нейротрофического фактора роста (CNTF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (оригинальными наборами фирм «Quantikine» и «ChemiKine™» соответственно). Результаты исследования оценивались с помощью программы BIOSTATISTICS (версия 4.03, «Stanton A. Glantz», США). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. Достоверными считали различия показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как представлено в таблице, уровень CNTF и BDNF в сыворотке крови больных АГ, перенесших ИИ, был достоверно выше по сравнению с показателями группы контроля, при этом значимых различий содержания данных факторов

**Содержание нейротрофических факторов роста в крови
и показатели структурно-функционального состояния левого желудочка у здоровых лиц и больных АГ**

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n=20)	Больные АГ, неосложненного течения (n=46)	Больные АГ, перенесшие ИИ (n=30)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
CNTF, пг/мл	7,5±1,8	13,8±2,1	21, 2±3,8	0,069	0,007
BDNF, пг/мл	336±17,8	382±21,4	445±23,5	0,188	0,001
ТМЖПд, см	0,82±0,09	0,86±0,1	0,88±0,2	0,56	0,81
ТЗСЛЖд, см	0,86±0,09	1,02±0,1	1,14±0,2	0,03	0,013
2 Н/Д, у. е.	0,33±0,04	0,35±0,05	0,38±0,08	0,205	0,027
ИММЛЖ, г/м ²	92,2±11,5	114,3±26,6	131,2±50,7	0,025	0,003

в группах 1 и 2 не установлено. Достоверные изменения эхокардиографических показателей свидетельствуют о значимой трансформации миокарда ЛЖ у больных АГ, перенесших ИИ. В первую очередь – ИММЛЖ был существенно выше у пациентов 3 группы и превосходил аналогичную величину, не только у здоровых лиц, но и больных АГ с неосложненным течением. Закономерно, что у больных основной 3 группы нами получены статистически значимое увеличение толщины задней стенки ЛЖ, при сопоставимых показателях толщины межпредсердной перегородки, в результате чего индекс относительной толщины стенки миокарда 2 Н/Д достоверно превышал аналогичный показатель контрольной и 2 групп. При проведении корреляционного анализа параметров структурно-функционального состояния сердца и содержания НФР в крови установлено наличие положительной взаимосвязи между уровнем CNTF и ИММЛЖ, как у больных АГ, неосложненного течения ($r=0,26$; $P=0,03$), так и у пациентов с перенесенным цереброваскулярным событием ($r=0,54$; $P=0,02$). Необходимо отметить, что у последних связь гораздо сильнее, чем у больных 2 группы. Кроме того, у пациентов с перенесенным ИИ содержание CNTF в крови также коррелирует с 2Н/Д ($r=0,36$; $P=0,02$). Ассоциации между концентрацией BDNF в сыворотке крови и параметрами морфофункционального состояния сердца в опытных группах установлено не было. Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено, что у больных АГ, перенесших ИИ наблюдается более грубая патологическая перестройка геометрии ЛЖ, по сравнению пациентами без цереброваскулярного осложнения. Наши результаты согласуются с данными Navlik R. J, согласно которым гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ассоции-

рована с развитием ишемического инсульта у больных АГ [3]. Кроме того, согласно результатам настоящего исследования выявлено повышение как цилиарного, так и нейроспецифического нейротрофических факторов роста у больных АГ, перенесших ИИ. При этом у больных АГ 2 группы наблюдалось повышение содержания CNTF, хотя и не достигшее уровня статистической значимости по сравнению с показателями группы контроля, что вероятно связано с различной степенью выраженности хронического ишемического повреждения ткани ГМ у данной категории лиц. Полученные данные свидетельствует об активации патобиохимических процессов нейротрофического обеспечения, развивающегося вследствие, как локального, так и хронического ишемического повреждения ткани ГМ [4]. Кроме того, установлена связь уровня CNTF с процессами патологического ремоделирования ЛЖ в обеих группах больных АГ, особенно у пациентов перенесших ИИ, что по всей вероятности связана с более высокой концентрацией данного фактора в крови у последних. Возможно, это объясняется наличием функциональных CNTF рецепторов на кардиомиоцитах, которые стимулируют фосфорилирование тирозина STAT3 и обеспечивают его цитозоль-ядерную транслокацию, что было установлено в экспериментальных работах [5]. Как известно транскрипционные факторы STAT (signal transducers and activators of transcription) являются латентными в цитоплазме до тех пор, пока они не активируются внеклеточными сигнальными белками (в нашем случае CNTF, члена семейства интерлейкина-6). Активированные STAT белки накапливаются в ядре и усиливают транскрипционную активность, с последующей активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного кол-

лагенового матрикса и индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах с развитием ремоделирования миокарда [6]. Таким образом, развивающиеся при АГ патологические изменения структурно-функционального состояния сердца опосредованно обеспечивают развитие церебральной гипоперфузии с последующим повреждением нейронов и активизацией нейротрофических факторов роста, что в свою очередь вызывает дальнейшее усугубление процессов патологического ремоделирования миокарда, что и определяет развитие порочного круга кардиоцеребральных отношений.

У больных артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт выявлена выраженная морфоструктурная трансформация миокарда левого желудочка, повышение цилиарный нейротрофический фактор роста у больных артериальной гипертонией ассоциируется с патологической структурной перестройкой сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization / International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* 1999. 17. 151-84.
2. *Olsen M.H., Wachtell R., Hermann K., et al.* Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? // *A LIFE study. Am. Heart J.* 2002. 144(3). 530-7.

3. *Havlik R.J., Foley D.J., Sayer B.* Variability in Midlife Systolik Blood Pressure is Related to Late-Life Brain White Matter Lesions // *Stroke.* 2002. 33. 26.

4. *Skvortsova V.I., Gusev E.I., Sherstnev V.V., et al.* Neuro-immune mechanisms in pathogenesis of ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis.* 2000. 10(2). 67-8.

5. *Xin Wang, Stanley W.* Halvorsen. Retinoic acid up-regulates ciliary neurotrophic factor receptors in cultured chick neurons and cardiomyocytes // *Neuroscience Letters.* 1998. 240(1). 9-12.

6. *Sano M., Fukuda K., Kodama H., et al.* Autocrine/paracrine secretion of IL-6 family cytokines causes angiotensin II-induced delayed STAT3 activation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. 269. 798-802.

Резюме

Қан сары суындығы нейротрофикалық факторлар мөлшерлері және олардың артериалды гипертониясы бар науқастардағы жүректің құрылымдық-функционалдық күйіне әсері зерттелді. Цилиарлы нейротрофикалық өсу факторының сол қарыншаның ремоделдеуімен корреляциялық байланысы анықталды.

Summary

The contents of neurotrophic factors in whey of blood and their influence on a structurally functional condition of heart at patients with an arterial hypertension are investigated. Correlation communication ciliary neurotrophic growth factor with remodeling of left ventricle is established.

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы

Поступила 10.03.08г.