

УДК 612.12-008.331.1:616.124.2-007.61-078:57.083.3

*Г.В. Кожем'яка*

*Харківський національний медичний університет*

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КОНЦЕНТРАЦІЇ ОСТЕОПОНТИНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-15 В ПЛАЗМІ КРОВІ З ОСОБЛИВОСТЯМИ МОРФОЛОГІЧНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Наведені результати вивчення вмісту остеопонтину та ІЛ-15 у хворих на гіпертонічну хворобу, виявлений взаємозв'язок між ними. Встановлена залежність зниження рівня САТ і збільшення рівня ЧСС від концентрації остеопонтину та доведений зв'язок підвищеного вмісту остеопонтину в плазмі крові з несприятливим станом наповнення ЛШ у ранню та пізню діастолу. Обговорюється можливість участі остеопонтину в формуванні дисфункції міокарда. Рекомендуються визначення рівня остеопонтину в плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу, що дозволяє покращити ранню діагностику ризику розвитку дисфункції міокарда.

**Ключові слова:** *гіпертонічна хвороба, дисфункція міокарда, остеопонтин, інтерлейкін-15.*

Основна причина смертності серед пацієнтів у більшості країн світу – серцево-судинні захворювання. Щорічно від них вмирає близько 17,5 млн людей. В Україні також перше місце серед причин смертності дорослого населення займають саме серцево-судинні захворювання, і кількість померлих від них складає 68,0 % від загальної кількості померлих. Захворюваність на серцево-судинні захворювання серед населення України протягом останніх років також знаходиться на стабільно високому рівні. Щодо гіпертонічної хвороби (ГХ), в Україні на 2015 р. було зареєстровано 788214 хворих на неї [1].

Ремоделювання (перебудова) міокарда лівого шлуночка (ЛШ) є однією з найважливіших ознак наявності ГХ, а також водночас і наслідком її. Ремоделювання проявляється зміною геометричної форми та структури міокарда, що впливає на порушення його функцій, і з часом призводить до виникнення серцевої недостатності із-за розвитку дисфункції серцевого м'яза [2, 3].

Ремоделювання ЛШ супроводжується розвитком інтерстиційного фіброзу [4], маркером якого є остеопонтин. Остеопонтин – це секреторний сіалопротеїд, пропептид котрого утворюється 314 залишками амінокислот. Він відноситься до класу матриксно-клітинних

білків [5] і приймає участь у запальних процесах з посиленням жорсткості судинної стінки в процесі кальцифікації атерому [6].

Останнім часом інтенсивно обговорюється і вивчається роль системного запалення, маркером якого є цитокіни, в патогенезі ГХ. Гіперпродукція даних біологічно активних речовин також впливає на ремоделювання міокарда [7]. Інтерлейкін-15 – прозапальний цитокін, що відображає аутоімунне запалення. Він є необхідним для проліферації Т-лімфоцитів і природних кілерів [8]. Крім того, доведено наявність певного взаємозв'язку між рівнем ІЛ-15 і рівнем остеопонтину. Виявлено, що стимуляція Th-1 лімфоцитів ІЛ-15 призводить до підвищення експресії остеопонтину. Цей факт пов'язаний з позаклітинним накопиченням фібрилярного колагену та прогресуванням діастолічної дисфункції [9, 10].

Роль ІЛ-15, як і роль остеопонтину, у розвитку структурно-функціональної перебудови міокарда ЛШ залишається недостатньо вивченою та потребує подальшого дослідження.

Мета даної роботи – вивчення взаємозв'язку між рівнем остеопонтину, ІЛ-15 у плазмі крові та антропометричними показниками, а також структурно-функціональними змінами міокарда ЛШ у хворих на ГХ.

© Г.В. Кожем'яка, 2016

**Матеріал і методи.** В дослідження були включені 75 хворих на ГХ, які дали інформовану згоду на використання даних обстеження. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії (АГ) проводили згідно критеріям, рекомендованим у 2013 р. Європейським товариством по артеріальній гіпертензії (ESH)/ та Європейським товариством по кардіології (ESC). Дослідження включало збір скарг і анамнезу, антропометрію (індекс маси тіла – ІМТ, окружність талії і стегон – ОТ і ОС, зріст). Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали аускультативним методом Короткова за допомогою сфігмоманометра в ранковий час в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. УЗД серця проводили за допомогою сканера RADMIR ULTIMA PA (Харків) за загальновизнаною методикою в М-, В- і D-режимах ехолакації згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Вимірювання здійснювали в трьох послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних.

Усім пацієнтам визначали рівень остеопонтину в плазмі крові імуноферментним аналізом за допомогою набору Human Osteopontin Assay Kit–IBL Co., Ltd, Японія, ІЛ-15 у плазмі крові за допомогою набору RayBio® Human ІЛ-15 Elisa Kit, США.

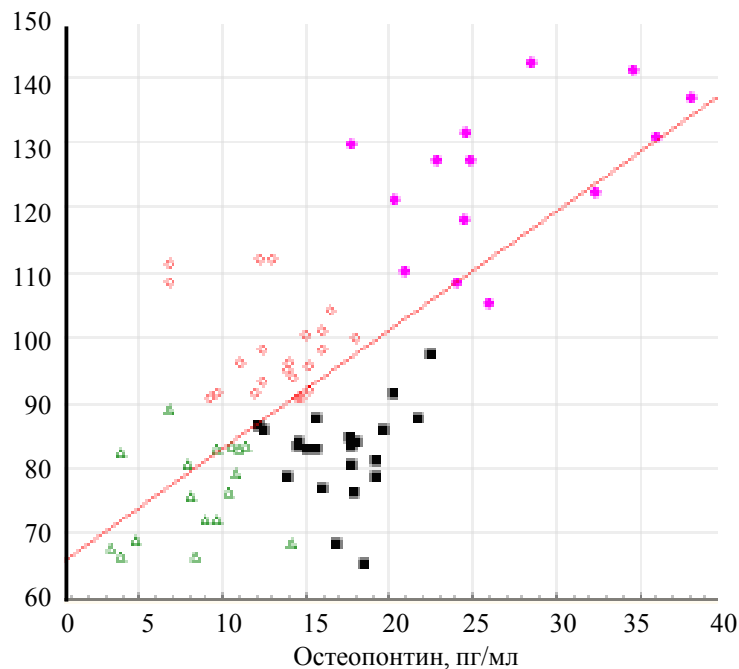
Хворих розподілили на групи за плазмовим рівнем остеопонтину та ІЛ-15 за допомогою кластерного аналізу методом К-середніх з 50-кратною крос-перевіркою. Отримано чотири кластери, що не перетинаються, з похибкою навчання  $p=0,126$ . Перший кластер склали 22 пацієнти, 2-й – 17, 3-й – 14, 4-й кластер – 22 пацієнти. Діаграма розсіювання хворих із розподілом на кластери наведена на рисунку.

Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Манна–Уїтні, з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона.

**Результати та їх обговорення.** При проведенні кореляційного аналізу між рівнем остеопонтину та ІЛ-15 у хворих на ГХ був визначений прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,46$ ).

Характеристика отриманих кластерів хворих за концентрацією остеопонтину, ІЛ-15 плазми крові, показниками периферичної гемодинаміки наведена в табл. 1.

При проведенні міжгрупового аналізу були визначені достовірні відмінності між 1-м і 3-м та 3-м і 4-м кластерами за показником ЧСС, середні значення якої були вірогідно вище у 3-му кластері (хворі з середнім рівнем остеопонтину та відносно низьким ІЛ-15 плазми). Також між цими кластерами виявлені



Діаграма розсіювання хворих із розподілом їх на чотири кластери:

△ – 1-й; ◇ – 2-й; ■ – 3-й; ● – 4-й

Таблиця 1. Біохімічна і гемодинамічна характеристика обстежених пацієнтів при розподілі на кластери за рівнем остеопонтину та ІЛ-15

Показник	Клінічні групи пацієнтів			
	1-й кластер (n=22)	2-й кластер (n=17)	3-й кластер (n=14)	4-й кластер (n=22)
Остеопонтин, пг/мл	13,9 (12,0; 15,3) p>0,05	9,0 (6,88; 10,6) p>0,05	24,8 (22,9; 32,4)	17,7 (15,1; 19,3) p>0,05
ІЛ-15, нг/мл	96,2 (91,9; 101,0) p>0,05	76,2 (68,9; 82,9) p>0,05	127,1 (118,0; 131,3)	83,5 (78,6; 85,9) p>0,05
Холестерин, ммоль/л	6,15 (4,92; 6,45) p=0,016	5,4 (5,12; 5,72) p>0,05	4,6 (4,11; 5,43)	4,93 (4,17; 6,09) p>0,05
САТ, мм рт. ст.	162,5 (160,0; 180,0) p=0,049	160,0 (150,0; 170,0) p>0,05	160,0 (150,0; 165,0)	168,0 (160,0; 175,0) p=0,041
ДАТ, мм рт. ст.	90,0 (90,0; 98,0) p>0,05	90,0 (88,0; 95,0) p>0,05	90,0 (85,0; 100,0)	90,0 (88,0; 100,0) p>0,05
ЧСС, за 1 хв	77,0 (70,0; 80,0) p=0,035	76,0 (72,0; 80,0) p>0,05	80,0 (78,0; 86,0)	76,0 (70,0; 78,0) p=0,005

Примітка. Достовірність у порівнянні з 3-м кластером.

достовірні відмінності за показниками САТ, які були найбільшими у 3-му кластері. Достовірні відмінності були визначені між 1-м і 3-м кластером при дослідженні рівня холестерину в плазмі крові. Найвищим його рівень був у пацієнтів 1-ї групи. При порівнянні інших кластерів достовірних відмінностей виявлено не було.

Результати ехокардіографічного обстеження хворих із визначенням лінійних розмірів серця та розрахунком показників маси ЛШ наведені в табл. 2.

Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей з іншими кластерами та, більше того, на тенденцію до зростання ІММ і ІММ<sup>3,7</sup>, 2-й кластер пацієнтів (відносно

Таблиця 2. Особливості морфології лівого шлуночка серця обстежених пацієнтів при розподілі на кластери за рівнем остеопонтину та ІЛ-15

Показник	Клінічні групи пацієнтів			
	1-й кластер (n=22)	2-й кластер (n=17)	3-й кластер (n=14)	4-й кластер (n=22)
КДР, мм	4,96 (4,44; 5,48)	4,8 (4,53; 5,11)	4,77 (4,67; 5,42)	4,87 (4,25; 4,94)
ТМШП, мм	1,26 (0,86; 1,53)	1,2 (1,11; 1,47)	1,19 (0,99; 1,28)	1,23 (1,13; 1,37)
ТЗС ЛШ, мм	1,23 (0,99; 1,29)	1,19 (1,05; 1,29)	1,08 (1,02; 1,13)	1,17 (0,96; 1,33)
ВТС ЛШ, мм	0,49 (0,38; 0,55)	0,51 (0,39; 0,59)	0,43 (0,42; 0,46)	0,49 (0,42; 0,58)
ММ ЛШ, г	232,9 (203,2; 282,8)	223,9 (186,6; 268,7)	188,7 (153,4; 255,3)	217,9 (177,4; 267,0)
ІММ, г/м <sup>2</sup>	119,1 (107,2; 136,0)	121,41 (96,1; 145,7)	101,6 (91,8; 134,5)	108,2 (87,2; 127,4)
ІММ <sup>3,7</sup> , г/м <sup>2,7</sup>	64,5 (47,9; 82,5)	61,1 (45,9; 79,3)	55,3 (48,4; 62,9)	52,0 (42,3; 62,1)

Примітка. p>0,05 у порівнянні з усіма кластерами; ММ ЛШ – маса міокарда ЛШ; ІММ – індекс маси міокарда; ІММ<sup>3</sup> – індекс маси міокарда за зростом; ТМШП – товщина передоджиріння перегородки; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки ЛШ; ВТС ЛШ – відносна товщина стінок ЛШ; КДР – кінцевий діастолічний розмір.

низькі рівні остеопонтину та середні ІЛ-15 плазми) характеризувався максимально сприятливими показниками діастолічного наповнення ЛШ як в ранню, так і пізню діастолу.

У той же час пацієнти з відносно високими рівнями остеопонтину (3-й та особливо 4-й кластери) характеризувалися достовірною тенденцією до зниження швидкості ранньої діастолічної релаксації міокарда та підвищення тиску наповнення ЛШ. Таким чином, зростання рівня остеопонтину без супутнього підвищення рівня ІЛ-15 супроводжувалося зниженням діастолічної функції ЛШ у хворих 3-го та особливо 4-го кластера (табл. 3).

дженні зростання рівня остеопонтину плазми крові асоціювалося не тільки з порушенням активної релаксації міокарда, але й з підвищенням тиску наповнення ЛШ, проявом чого було вірогідне збільшення відношення  $E/E'$  у хворих 3-го та особливо 4-го (з вираженим підвищенням рівня як остеопонтину, так і ІЛ-15) кластерів. На наш погляд, цей факт підтверджує концепцію дослідників [7], згідно з якою стимуляція Th-1 лімфоцитів ІЛ-15 призводить до збільшення експресії остеопонтину, що пов'язане з позаклітинним накопиченням фібрилярного колагену та прогресуванням діастолічної дисфункції.

Таблиця 3. Функціональні особливості лівого шлуночка серця обстежених пацієнтів при розподілі на кластери за рівнем остеопонтину та ІЛ-15

Показник	Клінічні групи пацієнтів			
	1-й кластер (n=22)	2-й кластер (n=17)	3-й кластер (n=14)	4-й кластер (n=22)
ФВ, %	68,0 (60,2; 74,1)	68,4 (65,1; 71,9)	67,7 (60,6; 71,2)	69,9 (63,0; 77,5)
Пік E, см/с	64,0 (60,6; 67,8)	62,0 (60,0; 69,9)	63,4 (52,8; 68,6)	63,5 (58,1; 67,2)
Пік A, см/с	74,0 (66,1; 78,5)	63,6 (61,7; 82,1)	66,1 (62,9; 71,0)	68,4 (67,1; 77,0)
E/A	0,92 (0,84; 0,97)	0,93 (0,8; 1,1)	0,92 (0,75; 1,0)	0,85 (0,78; 0,99)
Пік E', см/с	9,2 (9,0; 9,4)	11,2 (9,6; 15,6)	7,65 (5,7; 9,6) p*=0,031	6,05 (5,4; 6,7) p*=0,003
E/E'	7,8 (6,0; 9,61)	6,3 (4,52; 7,6)	8,13 (7,12; 9,12) p*=0,042	10,3 (9,48; 11,1) p*=0,002

Примітка. p\* – у порівнянні з 2-м кластером.

**Обговорення.** Отримані нами результати щодо зменшення швидкості ранньодіастолічної релаксації міокарда в кластерах пацієнтів із високими плазмовими рівнями остеопонтину підтверджують дані дослідження [5], згідно з якими виявлено взаємозв'язок між підвищеним вмістом остеопонтину сироватки крові людини і формуванням діастолічної дисфункції, яка асоційована з артеріальною гіпертензією. За даними [6], це пояснюється тим, що остеопонтин є чинником, котрий пов'язує протизапальну активацію й порушення релаксаційної здатності міокарда та відіграє значущу роль при формуванні й розвитку серцевої недостатності. У той же час слід особливо відмітити, що в нашому дослідженні

## Висновки

1. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем остеопонтину й ІЛ-15 у плазмі крові хворих на ГХ ( $r=0,46$ ).

2. Хворі з переважним підвищенням рівня остеопонтину, що відносяться до 3-го кластера, характеризуються достовірно більш високим рівнем ЧСС і більш низьким рівнем САТ.

3. Проведений міжкластерний аналіз не виявив достовірного зв'язку між рівнем остеопонтину, ІЛ-15 та змінами морфології ЛШ.

4. Підвищення рівня остеопонтину пов'язане з несприятливим станом наповнення ЛШ в ранню та пізню діастолу.

## Список літератури

1. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2015 рік. Аналітично-інформаційний довідник / А.В. Іпатов, О.М. Мороз, В.А. Голик та ін. – Дніпропетровськ: Роял-Принт, 2016. – 157 с.

2. Peculiarities of myocardium remodeling in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension / N.P. Potekhin, Yu.A. Rozhnov, F.A. Orlov et al. // *Voen Med Zh.* – 2011. – № 332 (2). – P. 30–37.
3. *Samak M.* Cardiac hypertrophy: An introduction to molecular and cellular basis / M. Samak, J. Fatullayev, A. Sabashnikov // *Med. Sci. Monit. Basic Res.* – 2016. – Vol. 22. – P. 75–79.
4. *Sinha S.* Vascular calcification: lessons from scientific models / S. Sinha, H. Eddington, P.A. Kalra // *J. Ren. Care.* – 2009. – Vol. 35 – P. 51–56.
5. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival / D.T. Denhardt, M. Noda, A.W. O'Regan et al. // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 1055–1061.
6. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host / G. Szalay, M. Sauter, M. Haberland et al. // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104 (7). – P. 851–859.
7. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling / S. Zarrouk-Mahjoub, M. Zaghoudi, Z. Amira et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – № 221. – P. 632–636.
8. *Nielsen A.R.* The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15 / A.R. Nielsen, B.K. Pedersen // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32(5) – P. 833–839.
9. *Cho H.J.* Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification / H.J. Cho, H.S. Kim // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (3). – P. 206–213.
10. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression / S. Del Ry, M. Maltini, R. Poletti et al. // *Eur. J. Heart Failure (Suppl. 1).* – 2004. – Vol. 3. – P. 23.

#### ***A.B. Кожемяка***

#### **ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ОСТЕОПОНТИНА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-15 В ПЛАЗМЕ КРОВИ С ОСОБЕННОСТЯМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Приведены результаты изучения содержания остеопонтина и ИЛ-15 у больных гипертонической болезнью, выявлена взаимосвязь между ними. Установлена зависимость снижения уровня САД и увеличения уровня ЧСС от концентрации остеопонтина и доказана связь повышенного содержания остеопонтина в плазме крови с неблагоприятным состоянием наполнения ЛШ в раннюю и позднюю диастолу. Обсуждается возможность участия остеопонтина в формировании дисфункции миокарда. Рекомендуются определение уровня остеопонтина в плазме крови больных ГБ, что позволяет улучшить раннюю диагностику риска развития дисфункции миокарда.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, дисфункция миокарда, остеопонтин, интерлейкин-15.

#### ***G.V. Kozhemiaka***

#### **RELATION OF OSTEOPONTIN AND IL-15 PLASMA LEVELS TO MORPHOLOGICAL AND STRUCTURAL CHANGES OF LEFT VENTRICLE IN HYPERTENSIVE PATIENTS**

The article contains results of a study of the content of osteopontin and IL-15 in hypertensive patients, revealed a relationship between them. The dependence of the reduction of systolic blood pressure and increased heart rate level of the concentration of osteopontin is established and proven link of high content of osteopontin in the blood plasma with poor left ventricular filling in early and late diastole. The possibility of participation of osteopontin in the formation of myocardial dysfunction discussed. It is recommended to determine the level of osteopontin in the blood plasma of patients with HD, and that helps to improve the early diagnosis of the risk of myocardial dysfunction and it's development.

**Key words:** hypertensive disease, IL-15, osteopontin, myocardium dysfunction.

*Поступила 14.11.16*