© Т.А. АКСЕНОВА, 2013

УДК 616.12-008.331.1-06:616.124.2-007.61]-092:612.017.1

Т.А. Аксенова

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ, 672090, Чита

Обследован 231 пациент с гипертонической болезнью 1–2 стадии, у 97 человек (1 группа) выявлена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), 134 человека не имели гипертрофии левого желудочка (2 группа). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Выявлено повышение фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1β в группе больных с гипертрофией левого желудочка по сравнению с больными без гипертрофии и контрольной группой. У больных 1-й группы наблюдалась выраженная дисфункция эндотелия, выявлено повышение эндотелина 1 и количества десквамированных эндотелиоцитов по сравнению со 2-й группой и здоровыми лицами. Обнаружена прямая связь между повышением концентрации исследованных цитокинов и наличием гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: *фактор некроза опухоли α, интерлейкин 1β, гипертрофия левого желудочка, эндотелин 1, десквамированные эндотелиоциты, гипертоническая болезнь*

T.A. Aksenova

THE IMMUNOLOGIC DISORDERS AND DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM AS PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF HYPERTROPHY OF LEFT VENTRICLE OF HEART IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE

The Chita state medical academy, Chita, Russia

The sampling included 231 patient with hypertension disease of stage I-II. The hypertrophy of left ventricle of heart was established in 97 patients (group I) and 134 patients had no hypertrophy of left ventricle of heart (group II). The control group consisted of 25 healthy persons. The increase of tumor necrosis factor α and interleukin β was established in group I as compared with group II and control group. In patients of group I the expressed dysfunction of endothelium was observed. The increase of endothelin I and number of desquamated endotheliocytes as compared with group II and healthy persons was established. The direct relationship between increase of concentration of analyzed cytokines and presence of hypertrophy of left ventricle of heart is revealed.

Key words: *tumor necrosis factor-α, interleukin 1β, hypertrophy of left ventricle of heart, endothelin 1, desquamated endotheliocytes, hypertension disease*

Несмотря на всесторонние исследования патогенетических аспектов гипертонической болезни (ГБ) многие проблемы остаются не до конца решенными. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при повышении АД происходит активизация синтеза эндотелием цитокинов, молекул адгезии и активация воспаления [2, 11]. Имеются данные о взаимосвязи дисфункции эндотелия и развитием инсультов у пожилых больных с артериальной гипертензией [8]. Для пациентов с гипертрофией левого желудочка, развившейся на фоне резистентной артериальной гипертензии, характерны изменения содержания цитокинов и признаки неспецифического синдрома воспаления [6].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – серьезный независимый прогностический фактор сердечно-сосудистой летальности. В Фремингемском исследовании установлено, что в общей популяции после появления электрокардиографических признаков ГЛЖ 5-летняя летальность достигает 35% у мужчин и 20% у женщин в возрасте 35–64 лет [9]. Имеются сведения о взаимосвязи между полиморфизмом трансформирующего фактора роста β_1 и гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии [15]. Вместе с тем не исследовано сочетанное влияние эндотелиальной дисфункции и дисбаланса цитокинов на процессы формирования ГЛЖ у пациентов с ГБ.

Для корреспонденции:

Аксенова Татьяна Александровна, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького ,39А

E-mail: tatianaks@mail.ru

Цель исследования – выявить влияние нарушения вазомоторной функции эндотелия, некоторых цитокинов сыворотки крови на развитие ГЛЖ у больных ГБ 1–2 стадии.

Материалы и методы. Обследовали 231 пациента с ГБ 1–2 стадии. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, 3 стадия ГБ, нарушение функции печени, почек, щитовидной железы, беременность. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, все обследованные подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Читинской медицинской академии. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту.

Проводилось общеклиническое обследование с определением факторов риска артериальной гипертензии. Эхокардиографию проводили на аппарате экспертного класса "Vivid-3" с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). За ГЛЖ принимали значения этого показателя более 124 г/м^2 для мужчин и 109 г/м^2 для женщин [5].

Для количественного определения фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 1β (ИЛ-1β) методом иммуноферментного анализа использовались наборы ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург. Результаты оценивали на спектрофлюориметре "Hitachi MPF-4" (Япония) при длине волны 450 нм.

Количество десквамированных эндотелиоцитов определяли по методу J. Hladovec [14]. Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора Biomedica ENDOTELIN кат. № 442-0052. Оценку оптической плотности

Некоторые цитокины сыворотки крови и показатели дисфункции эндотелия у больных ГБ, медиана, 25 и 75 процентили

Исследуемые показатели	Больные с ГЛЖ (1 группа; n = 97)	Больные без ГЛЖ (2 группа; n = 134)	Контроль (n = 25)
ИЛ-1, пкг/мл	136,1 [113,9; 206,6]	120,0 [100,0; 136,0]	25,40 [20,8; 40,0]
	p = 0,000001	p = 0,000001	
		p_1 = 0,000001	
ФНОα, пкг/мл	130,40 [56,33; 293,50]	86,67 [54,33; 227,6]	21,06 [12,2; 24,6]
	p = 0,000001	p = 0,000001	
		p_1 = 0,000001	
ИЛ-4, пкг/мл	19,07 [10,19; 52,59]	13,61 [10,19; 34,50]	17,01 [14,5; 25,7]
	p = 0,0021	p = 0,15	
		p_1 = 0,000001	
ДЭ, 10^4/л	8,5 [6,0; 9,0]	7,5 [5,0; 9,5]	3,0 [2,25; 3,75]
	p = 0,000001	p = 0,000001	
		p_1 = 0,000053	
Эндотелин-1, фмоль/мл	11,34 [3,37; 17,41]	8,93 [4,26; 16,12]	0,91 [0,21; 1,05]
	p = 0,000001	p = 0,000001	
		p_1 = 0,042	

Примечание. p_1 – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами; p – статистическая значимость различий с контрольной группой; ДЭ – десквамированные эндотелиоциты; ИЛ – интерлейкин, ФНОα – фактор некроза опухоли α.

образцов плазмы крови проводили на ИФА-ридере фирмы ASYS HITECH при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировали на "нормальность" при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различий между двумя группами применялся критерий Манна–Уитни. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ-квадрат, при необходимости вводили поправку Йейтса на непрерывность. Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции, поскольку проводили сравнение количественного и качественного признаков. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. В таблицах и тексте данные приведены в виде медианы, 25 и 75 процентилей.

Результаты и обсуждение. При эхокардиографическом обследовании ГЛЖ выявлена у 97 человек (41,99%, 1 группа), не имели признаки ГЛЖ 134 человека (58,01%, 2 группа), по этому показателю пациенты разделены на 2 группы. ИММЛЖ у пациентов 1 группы составил 125,0 (113,0; 140,0) г/м^2, у пациентов 2 группы – 96,5 (87,0; 105,0) г/м^2, p = 0,000001.

Исследование цитокинов сыворотки крови показало, что провоспалительный цитокин ИЛ1-β у пациентов с ГБ был значительно выше, чем в контрольной группе: у больных без ГЛЖ – в 4,72 раза, у больных с признаками гипертрофии левого желудочка – в 5,35 раза, данные представлены в таблице, p = 0,000001 в обоих случаях. У пациентов с ГЛЖ уровень сывороточного ИЛ-1 был выше на 13,3% по сравнению с больными без ГЛЖ (p = 0,000001). Обнаружена прямая сильная взаимосвязь между наличием ГЛЖ и ИЛ-1 (γ = 0,56, p = 0,000001).

Концентрация ФНОα у больных с ГБ также была значительно выше, по сравнению с контролем: в 1-й группе в 6,19 раз, во 2-й – в 4,12 раза, p = 0,000001 в обеих группах. У пациентов с гипертрофированным левым желудочком уровень ФНОα был на 50,4% (p = 0,000001) выше по сравнению с больными без ГЛЖ. Обнаружена прямая связь между повышением концентрации ФНОα и наличием ГЛЖ (γ = 0,39, p = 0,000001). Наши данные согласуются с результатами исследования Ю.Л. Карауловой, выявившей повышение цитокинов сыворотки крови у больных с ГЛЖ, развившейся на фоне резистентной к лечению артериальной гипертензии [6].

Данную реакцию провоспалительных цитокинов у больных ГБ можно связать с выраженностью системного воспаления при прогрессировании атерогенеза на фоне гипертензии. В литературе имеются данные о влиянии ИЛ-1β на сократимость кардиомиоцитов и участии ФНОα в патогенезе хронической сердечной недостаточности [1]. В нашем исследовании у 78,4% пациентов 1-й группы (76 человек) и 34,3% пациентов 2-й группы (46 человек) эхокардиографически выявлялась диастолическая дисфункция левого желудочка (p = 0,00001), что свидетельствует о возможности развития начальных проявлений сердечной недостаточности, более выраженных у пациентов с гипертрофированным миокардом.

Провоспалительный ИЛ-4 демонстрировал меньшие изменения. У больных с гипертрофированным левым желудочком уровень данного интерлейкина был на 40,1% выше по сравнению с больными без ГЛЖ (p = 0,000001). В 1-й группе концентрация ИЛ-4 была выше на 12,11% по сравнению с контролем (p = 0,0021). Вторая группа с контрольной значимо не различалась. Выявлена взаимосвязь между уровнем ИЛ-4 и ГЛЖ (γ = 0,43, p = 0,000001).

Десквамированные эндотелиоциты у больных с гипертонической болезнью были повышены, по сравнению с контролем: в 1-й группе в 2,83 раза, во 2-й – в 2,5 раза (p = 0,000001 в обеих случаях). Количество десквамированных эндотелиоцитов у больных с ГЛЖ было на 13,3% выше по сравнению с пациентами без ГЛЖ (p = 0,000053). Повышение числа слущенных клеток эндотелия является универсальной реакцией на его повреждение и выявляется не только при гипертензиях различного генеза, но и при экзотоксическом шоке [3], пневмонии, развившейся на фоне гриппа [4], климаксе [7].

Уровень сывороточного эндотелина-1 у пациентов 1-й группы был выше на 27,3% по сравнению с пациентами 2-й группы, p = 0,042. В физиологических концентрациях эндотелин-1 вызывает высвобождение факторов релаксации, в высоких активирует рецепторы гладкомышечных клеток, вызывая стойкую вазоконстрикцию [10], что приводит к повышению АД и опосредует поражение органов-мишеней. Повышение эндотелина-1 наблюдается при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (особенно при остром инфаркте миокарда) [12], остром отравлении уксусной кислотой [3], сахарном диабете [13]. У больных артериальной гипертензией с ГЛЖ эндотелин-1 был выше, чем в контрольной группе в 12,46 раза (p = 0,000001), у больных без артериальной гипертензии – в 9,81 раза по сравнению с контрольной группой (p = 0,000001).

Однонаправленное повышение провоспалительных ФНОα и ИЛ1β у больных гипертонической болезнью с ГЛЖ свидетельствует о большей выраженности системного воспаления в данной группе, что способствует повреждению эндотелия и проявляется повышением маркеров его дисфункции.

В заключение следует отметить, что у пациентов с гипертрофией левого желудочка, развившейся на фоне гипер-

тонической болезни, наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ1β) и маркеров дисфункции эндотелия (эндотелина-1 и десквамированных эндотелиоцитов) по сравнению с больными без гипертрофии левого желудочка и контрольной группой, что свидетельствует о роли данных соединений в генезе как собственно гипертензии, так и поражения левого желудочка как органа-мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Витковский Ю.А., Федорова А.И.* Состояние защитных систем при гипертензиях и ишемической болезни сердца. Чита; 1999.
2. *Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А.* Клиническая лабораторная диагностика. 2005; 5: 3–10.
3. *Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Д.А. Лыкова* Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 53–6.
4. *Караулова Ю.Л.* Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертонии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
5. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н.* и др. Кардиология. 2003; 11: 98–101.
6. *Xu H., Hou X., Wang L.* et al. Mol. Cell. Biochem. 2010; 335 (1): 13–7.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
8. *Hladovek J.* Physiologia bohemoslovaka. 1978; 27: 140–4.
9. *Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю.* Сердечная недостаточность. 2000; 1–4: 135–8.
10. *Говорин А.В., Витковский Ю.А., Руцкина Е.А.* и др. Дальневосточный медицинский журнал. 2007; 3: 42–4.
11. *Горбунов В.В., Лукьянов С.А., Говорин А.В.* и др. Забайкальский медицинский вестник [Электронный ресурс]. 2011; 2: 104–11. Режим доступа: http: //medacadem.chita.ru/zmv2/journal/2011-2/18.pdf. (Дата обращения: 26.11. 2012).
12. *Ларева Н.В., Говорин А.В., Калинкина Т.В., Лузина Е.В.* Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (5): 176–7.
13. *Пушкарева Т.А., Корякина Л.Б., Рунович А.А.* и др. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 5: 3–7.
14. *Шелест А.Н.* Украинский кардиологический журнал. 2002; 4: 36–8.
15. *Энерт А.В., Иванов С.Н., Самойлова Ю.Г.* Бюллетень сибирской медицины. 2010; 1: 63–9.

REFERENCES

1. *Vitkovskiy Yu.A., Fedorova A.I.* The protection systems status in hypertension and coronary heart disease. Chita; 1999 (in Russian).
2. *Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A.* Endogenous inflammation and the biochemical aspects of the pathogenesis of hypertension. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005; 5: 3–10 (in Russian).
3. *Nekrutenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A.*. Endothelial dysfunction and the possible of its correction in eldery hypertensive patients by indapamide retard. Arterial'naya gipertenziya. 2004; 10 (1): 53–6 (in Russian).
4. *Karaulova Yu.L.* Left ventricular hypertrophy in arterial hypertension and the hypertrophic cardiomyopathy: determinants of evolution, optimization of the diagnostic methods and treatment, the dynamics on the long-term drug therapy: Dr. med. sci. diss. Moscow; 2009 (in Russian).
5. *Preobrazhenskiy D.V., Sidorenko B.A., Alekhin M.N., Batyraliev T.A., Stetsenko T.M.* Left ventricular hypertrophy in hypertension. Part II. Criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy and its prevalence. Kardiologiya. 2003; 11: 98–101 (in Russian).
6. *Xu H., Hou Kh., Wang L., Wang N., Xu J.* Association between transforming growth factor β_1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects. Mol. Cell. Biochem. 2010; 335 (1): 13–7.
7. The diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Sistemnye gipertenzii. 2010; 3: 5–26 (in Russian).
8. *Hladovek J.* Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiologia bohemoslovaka. 1978; 27: 140–4.
9. *Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu.* Neurohormones and cytokines in heart failure: a new theory of the old disease? Serdechnaya nedostatochnost'. 2000; 1 (4): 135–8 (in Russian).
10. *Govorin A.V., Vitkovskiy Yu.A., Rutskina E.A, Solpov A.V., Sokolova N.A., Boyko E.V.* Platelet aggregation and endothelial dysfunction in patients with acute acetic acid poisoning. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2007; 3: 42–4.
11. *Gorbunov V.V., Luk'yanov S.A., Govorin A.V., Romanova E.N., Gergesova E.E., Gorbunova T.V.* Damage of the endothelium and possibility of its correction in patients with pneumonia associated with pandemic influenza A (N1H1) virus. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik [Elektronnyy resurs]. 2011; 2: 104–11. – Avaible at: http://medacadem.chita.ru/zmv2/journal/2011-2/18.pdf (Accessed 26 November 2012) (in Russian).
12. *Lareva N.V., Govorin A.V., Kalinkina T.V., Luzina E.V.* Role of the lipid peroxidation disorders in endothelial dysfunction in postmenopausal women. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2007; 6(5): 176–7 (in Russian).
13. *Pushkareva T.A., Koryakina L.B., Runovich A.A., Kuril'skaya T.E., Pivovarov Yu.I.* Endothelial dysfunction evaluation criteria and the ways of its correction. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008; 5: 3–7 (in Russian).
14. *Shelest A.N.* The vasoconstrictor endothelin-related factors in patients with coronary heart disease. Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2002; 4: 36–8.
15. *Enert A.V., Ivanov S.N., Samoylova Yu.G.* The relationship of serum endothelin 1-21 in serum and circadian blood pressure monitoring in diabetic nephropathy in children and adults with type 1 diabetes. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2010; 1: 63–9 (in Russian).

Поступила 18.01.13