

УДК 577.112.6:(616.12-008.331.1+616.125.4-092)

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСФУНКЦИЕЙ СИНУСНОГО УЗЛА

Н.С. Карпунина, Л.М. Василец, А.В. Туев, О.Н. Сарапулова, В.В. Вустина,

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Карпунина Наталья Сергеевна – e-mail: karpuninapsma@mail.ru

Цель – изучить некоторые показатели воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и дисфункцией синусного узла во взаимосвязи с анатомическими изменениями миокарда и параметрами липидного обмена. Обследовано 209 человек, в том числе 30 условно здоровых, 40 – с АГ в сочетании с желудочковой экстрасистолей, 60 – с дисфункцией синусного узла, 79 – с изолированной артериальной гипертензией. Уровни ИЛ-1, 4, 6, 17, ФНО- α и СРП в сыворотке крови обследуемых определяли методом ИФА. Выявлены определенные особенности реакции цитокинов в каждой группе. В ходе многофакторного регрессионного анализа установлено, что независимой предикторной ценностью в отношении развития АГ обладали возраст, общий холестерин, ИЛ-6 и ФНО- α . Значимых корреляций между показателями гемограммы, уровнем цитокинов и анатомическими параметрами сердца не получено.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цитокины, дисфункция синусного узла, липидный спектр.

The aim of the investigation was to study the inflammatory cytokines in patients with arterial hypertension and the sinus node disfunction in correlation with the heart anatomy parameters and lipid fractions. We examined 209 people, including 30 healthy volunteers, 40 patients with arterial hypertension and ventricular extrasystols, 60 – with the disfunction of the sinus node, 79 – with arterial hypertension. IL-1, 4, 6, 17, TNF- α and CRP were measured in the blood serum by the immunoenzyme method. The increase of the inflammatory cytokines in patients with different cardiovascular diseases was obtained. The performed regression analysis revealed the age, serum cholesterol, TNF- α and IL-6 to be the independent predictors of the arterial hypertension. No significant correlations between the peripheral blood cells, inflammatory cytokines and heart anatomy parameters were described.

Key words: arterial hypertension, sinus node disfunction, cytokines, lipid fractions.

Введение

В настоящее время в мире артериальной гипертензией (АГ) страдает около миллиарда человек. АГ является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а из-за широкого распространения вносит существенный вклад (от 35 до 45%) в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. По мере старения населения и возрастания роли таких способствующих факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение, к 2025 г. ожидается увеличение доли кардиоваскулярных заболеваний в структуре смертности населения до 60% (до 1,56 млрд человек). Заболеваемость и смертность, связанные с

неконтролируемой АГ, являются причиной существенного экономического бремени в виде расходов на лекарства, госпитализацию, хирургические вмешательства и прочие ресурсы здравоохранения [1, 2].

Помимо традиционных факторов риска возникновения и прогрессирования АГ активно изучается патогенетическая роль медиаторов воспаления. К наиболее «перспективным» относят С-реактивный протеин (СРП), который рассматривается как основной маркер и участник воспаления при атеросклерозе и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 4]. В отдельных исследованиях сегодня выдвигаются гипотезы о роли воспалительных факторов в

развитии артериальной гипертензии в сочетании с различными нарушениями ритма сердца [5]. Возможность развития аритмии под действием воспалительных маркеров послужила толчком к морфологическим исследованиям, посвященным воспалительной теории аритмогенеза. В ряде экспериментальных работ доказана роль хронического иммунного воспаления сосудистой стенки как одного из механизмов развития синдрома артериальной гипертензии [4]. Спектр изучаемых цитокинов ежегодно расширяется, уточняется их возможная роль и место в каскаде воспалительных реакций, сопровождающих различные кардиоваскулярные заболевания. Данные клинических исследований по этой проблеме малочисленны и противоречивы. Изложенное выше определило **цель настоящего исследования** – изучить некоторые показатели воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и дисфункцией синусного узла во взаимосвязи с анатомическими изменениями миокарда и параметрами липидного обмена.

Материал и методы

Обследовано 209 человек, в том числе 179 пациентов краевой кардиологической клиники, средний возраст – $53,6 \pm 19,94$ года, мужчин – 112 (53,6%) человек. Исследование было одномоментным, открытым. Все обследованные были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: 1-я – пациенты с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени, риск 3 – 79 человек; 2-я – 40 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени, риск 3 в сочетании с желудочковой экстрасистолой (1–2-я градации по Lown); 3-я группа – 60 пациентов с дисфункцией синусного узла (ДСУ) без артериальной гипертензии; 4-я группа – 30 практически здоровых лиц. Предшествующая антигипертензивная терапия в первой группе в большинстве случаев была представлена комбинацией и-АПФ и диуретика, во второй преимущественно назначали и-АПФ и селективные бета-блокаторы. В третьей после соответствующих диагностических манипуляций определяли показания для приема амиодарона, бета-блокаторов. Установку искусственных водителей ритма не проводили. К критериям исключения относили нарушения углеводного обмена, бронхиальную астму, ишемическую болезнь сердца, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², острые воспалительные или обострение хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 недели. Все обследованные имели хроническую сердечную недостаточность не выше I стадии и 2-го функционального класса. Основанием для распределения пациентов по группам служили данные суточного мониторирования АД (СМАД), длительного мониторирования ЭКГ (ДМ-ЭКГ, «Astrocard» ЗАО «Медитек», Россия), эхо-кардиографии (Эхо-КГ) на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos-4500» в модальном и двухмерном режимах, чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ) с использованием электрокардиостимулятора «Astrocard» (ЗАО «Медитек», Россия). При оценке геометрии левых камер сердца использовали следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка

(ИММЛЖ). За нормальные значения ИММЛЖ принимали для мужчин не более 125 г/м², для женщин не более 110 г/м². Систолическую функцию оценивали по фракции выброса (ФВ). В ходе ЭФИ определяли такие параметры, как частота сердечных сокращений (IHR), интервал R-R, время восстановления функции синусного узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусного узла (КВВФСУ), частота возникновения блокады в АВ-узле (точка Венкебаха АВ-соединения), эффективный рефрактерный период АВ-соединения (ЭРП АВС), аритмогенная готовность миокарда (АГМ) на исходном фоне и после фармакологической вегетативной блокады (ФВБ) с помощью внутривенного введения обзидана в дозе 0,2 мг/кг и атропина 0,04 мг/кг. Для верификации синдрома слабости синусного узла (СССУ) после ФВБ определяли IHR₀, ВВФСУ₀, КВВФСУ₀. Если ВВФСУ₀ превышало 1000 мс, а КВВФСУ₀ – 280 мс, диагностировали СССУ. Помимо традиционных лабораторных исследований (гемограмма, коагулограмма, липидограмма) определяли также содержание в сыворотке крови интерлейкинов-1, -4, -6, -17, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительного С-реактивного протеина (СРП) методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск). Для всех лабораторных тестов забирали кровь из кубитальной вены в 1-й день госпитализации, центрифугировали, супернатант замораживали при температуре -70°C. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov two-sample test), для исследования связи двух признаков вычисляли критерий Спирмена, проводили также уни- и мультифакторный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение анализируемого показателя, σ – величина стандартного отклонения.

Результаты и их обсуждение

Чреспищеводное ЭФИ позволило выделить в группе больных с ДСУ 15 человек с СССУ III типа, 25 – с СССУ I и II типов и 20 – с вегетативной ДСУ. Показатели структурно-функционального состояния миокарда у всех обследуемых находились в пределах нормы. В то же время уровень ФНО- α был значимо выше при ДСУ, чем у лиц с нормальной функцией синусного узла ($12,45 \pm 6,7$ пг/мл против $1,12 \pm 0,58$ пг/мл, $p = 0,005$). Максимальная концентрация этого цитокина наблюдалась у пациентов с СССУ III типа – $19,6 \pm 1,15$ пг/мл и существенно не отличалась у пациентов с ВДСУ ($13,78 \pm 8,6$ пг/мл, $p = 0,67$).

Недостоверное повышение уровня ИЛ-4 выявлялось в группе с вегетативной ДСУ – $2,23 \pm 1,11$ пг/мл и СССУ III типа – $2,4 \pm 0,9$ пг/мл, у пациентов с СССУ I и II типов отметили значимое снижение его концентрации в сравнении с группой здоровых ($0,77 \pm 0,32$ пг/мл против $1,82 \pm 0,55$ пг/мл, $p = 0,027$). Повышение уровня ИЛ-6 регистрировали при вегетативной ДСУ – $12,38 \pm 17,09$ пг/мл; у пациентов с СССУ I и II типов концентрация ИЛ-6 оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе ($3,13 \pm 1,1$ пг/мл против $6,46 \pm 6,67$ пг/мл, $p = 0,027$).

При оценке больных с АГ в сочетании с ЖЭС установлено достоверное повышение уровня ФНО-α и ИЛ-6 в отличие от группы контроля ($19,46 \pm 5,69$ пг/мл и $11,6 \pm 3,47$ пг/мл против $1,16 \pm 0,41$ пг/мл и $4,62 \pm 1,17$ пг/мл соответственно, $p=0,04$ и $p=0,003$). Обращает внимание достоверность отличий между изучаемыми параметрами в зависимости от градации аритмии: у пациентов с ЖЭС I градации по Lowp уровень ФНО-α и ИЛ-6 значимо ниже, чем у больных с ЖЭС II градации ($7,2 \pm 2,49$ пг/мл и $3,0 \pm 1,27$ пг/мл против $23,5 \pm 6,41$ пг/мл и $15,62 \pm 4,17$ пг/мл соответственно, $p=0,004$ и $p=0,002$). Концентрация СРП у всех обследуемых лиц не превышала 5,0 мг/л, достоверных различий в уровне СРП при ДСУ, АГ с ЖЭС и в группе сравнения не выявлено.

При анализе группы пациентов с изолированной артериальной гипертензией выявлено их значимое отличие от условно здоровых по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и индексу атерогенности (ИА): $5,8 \pm 2,26$ ммоль/л, $3,7 \pm 1,17$ ммоль/л, $4,3 \pm 1,16$ против $4,7 \pm 0,18$ ммоль/л, $2,9 \pm 0,45$ ммоль/л, $2,6 \pm 0,34$ соответственно ($p=0,004$, $p=0,021$, $p=0,032$).

Характеристика цитокинового статуса в анализируемой группе представлена в таблице.

Поиск корреляций позволил выявить прямые связи между уровнем СРП и фибриногена ($R=0,35$, $p=0,03$), ИЛ-17 и ХС ЛПНП ($R=0,37$, $p=0,04$), ИЛ-6 и количеством тромбоцитов в периферической крови ($R=0,6$, $p=0,01$), ИЛ-6 и количеством нейтрофилов в периферической крови ($R=0,37$, $p=0,04$), а также обратную связь между ИЛ-6 и количеством лимфоцитов периферической крови ($R=-0,32$, $p=0,02$).

ТАБЛИЦА.

Сравнительная характеристика цитокинового статуса больных с АГ и условно здоровых

	СРП, мг/л, М±σ	ФНО-α, пг/ мл, М±σ	ИЛ-1, пг/ мл, М±σ	ИЛ-6, пг/ мл, М±σ	ИЛ-17, пг/ мл, М±σ
Группа 1 (N=79)	$3,6 \pm 3,80^*$	$3,2 \pm 1,20^*$	$1,2 \pm 0,14^*$	$4,7 \pm 7,81^*$	$0,9 \pm 3,90$
Группа 4 (N=30)	$1,6 \pm 1,40$	$1,0 \pm 3,78$	$0,8 \pm 2,34$	$2,9 \pm 3,47$	$1,0 \pm 5,32$

Примечание: * - $p < 0,05$.

В ходе проведения монофакторного регрессионного анализа установлена предикторная ценность возраста, уровня общего холестерина, СРП, ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 в развитии артериальной гипертензии. При проведении многофакторного регрессионного анализа независимыми прогностическими факторами остались возраст, ОХС, ФНО-α и ИЛ-6 с существенным увеличением предикторной силы двух последних.

Выводы

1. Проведенное комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов позволяет рассматривать хроническое бессимптомное воспаление как один из дополнительных факторов риска эссенциальной артериальной гипертензии.

2. Пациенты с вегетативной дисфункцией синусного узла и СССУ III типа характеризуются значимым повышением уровня ФНО-α, ИЛ-6; больные с СССУ I и II типов отличаются снижением уровня ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови в сравнении со здоровыми лицами.

3. При оценке больных с АГ в сочетании с ЖЭС установлено достоверное повышение уровня ФНО-α и ИЛ-6, причем рост этих показателей коррелировал с тяжестью ЖЭС в соответствии с градацией по Lowp.

4. Независимыми предикторами развития АГ являются возраст, уровень общего холестерина, ФНО-α и ИЛ-6.

5. Анализ липидограммы, компонентов периферической крови, показателей воспаления и параметров ультразвукового исследования сердца не выявил значимых взаимовлияний.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010. № 1. С. 5-11.
2. Барышников Г.А. Сравнительный мета-анализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии. РМЖ. 2010. № 22. С. 1356-1360.
3. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. et al. C-Reactive Protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? Jpn Heart J. 2004. № 3. Р. 441-445.
4. Рутковская Н.В., Веремеев А.В., Смакотина С.А., Барбараш О.Л. Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни. Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии». 2007. 1-2 марта. Казань. С. 25-26.
5. Тарасова О.А. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий. Врач-аспирант. 2007. № 1 (16). С. 49-53.