



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-018.74

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ

К.А. БОЧАРОВА*Белгородский
государственный
университет**e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены результаты исследования функции эндотелия и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью. Выявлено наличие эндотелиальной дисфункции, характеризовавшееся нарушением сосудодвигательной активности эндотелия, увеличением концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК), повышением уровня провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1). Данные изменения прогрессировали с тяжестью АГ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью артериальной гипертонии (АГ), повышенное артериальное давление (АД) имеет 42,5 млн. человек, то есть 40% населения России – это больные АГ [7]. Структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при АГ, являются причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим фактором. В настоящее время большое значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений при АГ отводится эндотелиальной дисфункции. Эндотелий играет ведущую роль в регуляции тонуса сосудов, системы гемостаза, процессов воспаления [2]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия сосудистой стенки. Цитокины провоспалительного действия способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, ремоделированию сосудистого русла [4].

Известно, что, несмотря на достижение целевых уровней АД на фоне гипотензивной терапии, не всегда удается влиять на прогноз и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Одной из возможных причин является отсутствие корригирующего влияния гипотензивных препаратов на функциональное состояние сосудистого эндотелия и активность воспаления. В этой связи перспективными являются исследования по изучению механизмов прогрессирования АГ, что позволит оптимизировать терапию заболевания, контролировать прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений, улучшить прогноз.

Цель работы. Изучение показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 104 больных гипертонической болезнью. Степень, стадию, риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяли в соответствии с рекомендациями по АГ Европейского общества кардиологов, 2003/Всероссийского научного общества кардиологов, 2004. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.



Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (количество человек)	104
Мужчины	50
Женщины	54
Средний возраст (лет)	48,3±2,1
Анамнестическая длительность заболевания (лет)	5,3±1,2
Степень артериальной гипертензии	
I степень (количество человек)	28
II степень (количество человек)	76

В исследование не включали больных симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению ВНОК 2004 г., воспалительными заболеваниями любой локализации.

Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами.

Состояние эндотелиальной функции оценивали по величине эндотелийзависимой вазодилатации по методу О.В.Ивановой (1998г.), количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) в крови определяли по методу Hladovec J. et al., 1978, содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) исследовали иммуноферментным методом (Amersham). Содержание про- и противовоспалительных цитокинов оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем Procon «Протеиновый контур» (Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Определение сосудодвигательной функции эндотелия сосудистой стенки при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных гипертонической болезнью (ГБ) показало ее нарушение в сравнении с контрольной группой. У больных ГБ относительное расширение плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией было достоверно меньше 6,4±1,4% против 10,6±2,1% в контрольной группе. У больных ГБ при реактивной гиперемии определялось менее значительное изменение скорости кровотока (на 31% ниже контрольного уровня), средний показатель дилатации, вызванный потоком, был в 1,5 раза ниже у больных ГБ.

Следует отметить, что у больных ГБ II ст. величина эндотелийзависимой вазодилатации (6,1±0,3%) была значимо меньше в сравнении с показателем в группе пациентов с I ст. АГ (7,6±0,4%).

В качестве одного из диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, рассматривается определение циркулирующих в крови десквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК). Проведенные исследования показали увеличение содержания ЦЭК у больных ГБ (10,2±0,9 кл/мкл, $p < 0,01$) в сравнении с контролем (3,6±0,4 кл/мкл). При оценке уровня ЦЭК при различной тяжести АГ, выявлено достоверно более высокая концентрация ЦЭК у больных АГ II ст. (12,6±0,8 кл/мкл) в сравнении с АГ I ст. (7,2±0,6 кл/мкл).

Одним из маркеров функционального состояния эндотелия сосудистой стенки при сердечно-сосудистой патологии является уровень эндотелиальных пептидов в плазме крови. Большое значение придается способности эндотелина контролировать эндотелийзависимую вазоконстрикцию при нарушении механических свойств эндотелия (Балковая Л.Б., 1999).

Установлено достоверно более высокое содержание ЭТ-1 у больных АГ (16,9±0,72 нг/л) в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови больных ГБ

Группы обследованных	n	Содержание ЭТ-1, нг/л
1. Контроль	20	6,4±0,58
2. Больные ГБ I ст.	28	11,4±0,97 ^{*1}
3. Больные ГБ II ст.	76	19,3±1,2 ^{*1,2}

Примечание: здесь и во всех последующих таблицах звездочкой * – отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.



При этом у больных I ст. АГ уровень ЭТ-1 превосходил контрольный в 1,8 раз ($p < 0,01$), при II ст. АГ в 3,1 раза ($p < 0,001$). Известно, что при длительном воздействии повреждающих факторов, таких, как воспаление, гемодинамическая нагрузка, происходит постепенное истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия и преимущественным ответом эндотелиальных клеток сосудистого русла на обычные стимулы становится продукция вазоконстрикторных медиаторов, в том числе ЭТ-1, вызывающих прогрессирование эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Определение корреляционной связи между величиной ЭЗВД и лабораторными маркерами эндотелиальной функции (ЭТ-1, ЦЭК) у больных ГБ, установило наличие прямой зависимости между концентрацией ЭТ-1 и ЦЭК ($r = 0,76$, $p < 0,01$), обратная корреляционная связь определена между данными показателями и ЭЗВД ($r = -0,83$, $p < 0,001$; $r = -0,56$, $p < 0,01$ соответственно).

Таким образом, проведенные исследования показали наличие эндотелиальной дисфункции у больных ГБ, характеризующейся нарушением вазорегулирующей функции эндотелия, гиперпродукцией ЭТ-1, повышением уровня эндотелиоцитемии, прогрессирующей с тяжестью АГ.

Эндотелиальные клетки принимают активное участие как в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови, так и сосудистой проницаемости и процессов воспаления [1]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия. Цитокины провоспалительного действия рассматриваются в качестве маркеров прогрессирования ЭД [4].

Цитокины характеризуются плеiotропностью, дублирующим и перекрывающим эффектами, взаимодействием цитокинов в каскадах единой регуляторной системы [5]. Малая изученность активности противовоспалительных цитокинов при АГ обуславливает перспективность их исследования. В последние годы привлекает определение ростовых факторов и, в частности, трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) при сердечно-сосудистой патологии в связи с их свойствами влиять на процессы ремоделирования сердца и сосудов, развитие ЭД при сердечно-сосудистой патологии. Определение концентрации ТФР- β_1 показало ее увеличение у больных ГБ ($74,8 \pm 6,8$ пг/мл, $p < 0,01$) в сравнении с контролем ($40,9 \pm 6,4$ пг/мл). Наибольшее содержание ТФР- β_1 имело место в группе больных ГБ II ст ($82,6 \pm 7,2$ пг/мл). Следует отметить, что ТФР- β_1 может действовать как противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β_1 как ингибитор продукции провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между уровнем ТФР- β_1 и ФНО α ($r = 0,78$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r = 0,71$, $p < 0,01$).

Следует отметить плеiotропный характер ТФР- β_1 , если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β_1 играет защитную роль, то когда степень активации перестает быть адекватной, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов и развитие ремоделирования сосудистого русла. Это положение нашло косвенное подтверждение при проведении корреляционного анализа, установившего наличие высокой степени обратной связи между уровнем ТФР- β_1 и величиной ЭЗВД ($r = 0,87$, $p < 0,001$) при ГБ.

Проведенная оценка содержания цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИНФ- γ) у больных ГБ показала достоверное увеличение их концентрации в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

**Содержание провоспалительных цитокинов
в сыворотке крови больных ГБ**

№	Группы обследованных	n	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ- γ
1.	Контроль	30	33,2 \pm 3,6	37,4 \pm 4,2	16,1 \pm 3,4	9,1 \pm 1,1	9,9 \pm 0,8
2.	Больные АГ I ст.	28	128,9 \pm 7,6 ^{*1}	99,4 \pm 8,2 ^{*1}	58,3 \pm 6,1 ^{*1}	51,3 \pm 4,3 ^{*1}	19,9 \pm 0,8 ^{*1}
3.	Больные АГ II ст.	76	328,9 \pm 8,1 ^{*1,2}	246,9 \pm 9,2 ^{*1,2}	219,8 \pm 5,9 ^{*1,2}	163,4 \pm 6,2 ^{*1,2}	39,1 \pm 4,3 ^{*1,2}

Наибольший уровень провоспалительной цитокинемии выявлен у больных II ст. АГ. Концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ превышала аналогичные показатели у больных АГ I ст. соответственно в 1,6 раза, в 2,5 раза, в 3,6 раза, в 3,2 раза, и в 1,9 раза. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов потенцирует прогрессирование нарушений в системе реологии крови, что сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления, способствует процессам ремоделирования сосудистого русла, нарушению сосудистого тонуса, являющихся пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ.

С учетом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО α моноцитами, проведено определение данного цитокина в сыворотке крови больных АГ. Наибольшее его содержание ($34,8 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,01$) определено при II ст. ГБ, то есть у больных с наиболее выраженными нарушениями эндотелиальной функции. Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-10 и ФНО α ($r = 0,63$, $p < 0,01$); ИЛ-10 и ИЛ-1 β ($r = 0,69$, $p < 0,01$).

Установлено так же увеличение уровня в сыворотке крови больных ГБ ИЛ-4, наибольшая его концентрация определена при II ст. АГ ($68,9 \pm 6,2$ пг/мл). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, коэффициенты корреляции соответственно составили ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,63$, $p < 0,01$; $r = 0,47$, $p < 0,05$). Вероятно, повышение уровня ИЛ-4 при АГ носит компенсаторный характер по отношению к цитокинам провоспалительного действия.

Таким образом, проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов, коррелирующую с тяжестью АГ и выраженностью ЭД. Наряду с провоспалительной цитокинемией имеет место повышение активности противовоспалительных цитокинов, что вероятно, носит компенсаторный характер и направлено на подавление продукции провоспалительных цитокинов с целью ограничения воспаления и тяжести поражения сосудистого русла при АГ. Определение цитокиновых механизмов формирования ЭД у больных ГБ открывает новые направления оптимизации терапии.

Литература

1. Бабак, О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующем заболевании почек / О.Я.Бабак, И.И.Точий // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №4. – С.10-17.
2. Балковая, Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности/ Л.Б. Балковая// Медицина сегодня и завтра. – 1999. – №1. – С.31-39.
3. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М., 2001. – 86 с.
4. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике/ А.В.Демьянов, Л.Ю.Котов, А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – №3. – С.20-33.
5. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рыбакова. – М.: Изд-во РГМУ, 1999. – 72 с.
6. Мирилшвили, Т.М. Эффекты флувастатина на состояние эндотелиальной функции и маркеры воспаления при АГ и дислипидемии/ Т.М. Мирилшвили, С.В. Виллельде, Ж.Д. Кобалова // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – №4. – С. 30-32.
7. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России / С.А.Шальнов, А.Д.Деев, Р.Г.Оганов // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. – 2001. – №2. – С.3-7.



ENDOTHELIAL FUNCTION AND CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

K.A. Bocharova

*Belgorod
State
University*

e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru

In the article the research of cytokine status in patients suffering from arterial hypertension are performed. It was discovered that endothelial dysfunction with vasomotor disturbances, elevated levels of endothelin-1, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, which correlated with severity of arterial hypertension, were observed.

Key words: arterial hypertension, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, endothelial dysfunction.