

УДК 616.127-008.6:616.12-008.331.1] – 053.9

СООТНОШЕНИЕ АПОПТОЗА И ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ СТАРЕНИИ

Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Тарасов А.Н.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: gorsh@kursknet.ru*

С целью оценки роли и соотношения процессов апоптоза и эндогенного воспаления в формировании дисфункции миокарда у больных артериальной гипертонией пожилого возраста обследовано 184 пациента, средний возраст – $68,3 \pm 1,8$ лет и 22 практически здоровых лица аналогичного возраста методами эхо- и доплеркардиографии, определения активности сывороточной каспазы-3, концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, промозгового натрийуретического пептида. Установлено, что этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции от изолированных диастолических нарушений к систоло-диастолическим происходит активация эндогенного воспаления, сопровождается значимым повышением уровня ФНО- α – инициатора каспазного каскада апоптоза кардиомиоцитов. Установленные этапные особенности соотношения выраженности апоптотических и воспалительных процессов в патогенезе миокардиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертонии – преобладание роли субклинического воспаления на ранней стадии и апоптоза на более поздней – позволяют рекомендовать использование в клинической практике маркеров эндогенного воспаления и запрограммированной клеточной гибели в качестве предикторов дисфункции сердца на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эндогенное воспаление, апоптоз, миокардиальная дисфункция, артериальная гипертония

INTERRELATION OF APOPTOSIS AND ENDOGENIC INFLAMMATION IN MYOCARDIAL DYSFUNCTION PATHOGENESIS AGAINST ARTERIAL HYPERTENSION IN AGEING

Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Tarasov A.N.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: gorsh@kursknet.ru

For estimation of apoptosis and endogenous inflammation interrelation in myocardial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension were examined 184 elderly patients, middle age – $68,3 \pm 1,8$ years and 22 practically healthy persons of similar age by methods an echo – and dopplercardiography, assessment of serum caspase-3 level activity, concentration of C-reactive protein, factor of tumour's necrosis and probrain natriuretic peptide. It is established, that stages of myocardial dysfunction progressing from isolated diastolic to systolodiastolic disorders connects with activation of endogenous inflammation, level TNF – α as initiator of the caspase cascade cardiomyocyte's apoptosis most significantly raised. We revealed staging peculiarities of apoptotic and inflammatory processes expressiveness in myocardial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension – prevalence of subclinical inflammation at early stage – diastolic dysfunction and apoptosis activation on late stage – systolodiastolic dysfunction. The markers of apoptotic and inflammatory activity may be used as predictors of myocardial dysfunction caused by cardiovascular diseases.

Keywords: apoptosis, endogenous inflammation, myocardial dysfunction, arterial hypertension

Сложный патогенез сердечно-сосудистых заболеваний претерпевает определенную трансформацию на фоне присоединения инволютивных изменений в организме, их выраженность во многом определяет дальнейшее течение и прогноз патологических процессов. Последовательность событий при развитии сердечно-сосудистой патологии приводит к повреждению миокарда под действием ишемии или хронической перегрузки давлением, нарушению его функций, активации компенсаторных механизмов, направленных на восстановление гемодинамических расстройств. Длительное повышение в крови концентрации вазопрессорных субстанций формирует патологические дезадаптивные реакции организма – гипертрофические изменения и ускорение апоптоза кардиомиоцитов, ремоделирование сердца и сосудов. Новая концепция прогрессирования ХСН рассматривает в ка-

честве маркеров неблагоприятного прогноза и высокого сердечно-сосудистого риска повышение концентрации индикаторов системного воспаления – провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкинов и др., участвующих в патогенезе дисфункции ЛЖ [2, 5, 7, 9], индуцируемое неспецифической иммунной активацией макрофагов и моноцитов [2, 8, 10] при нарушениях микроциркуляции.

Апоптотический путь гибели клеток запускается воспалительными реакциями, ишемией и гипоксией на фоне уменьшения кровоснабжения органа. На поверхности кардиомиоцитов экспрессируются рецепторы «смерти». Связывание ФНО α с рецепторами «смерти», его активирующее влияние на процессы оксидативного стресса инициирует каспазный каскад в кардиомиоцитах. Активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой нейрогумо-

ральных систем при участии механизмов неспецифического иммунного ответа и системного воспаления вызывают формирование дисфункции ЛЖ с трансформацией из бессимптомной в выраженную ХСН. Значимыми компонентами этого процесса выступают провоспалительные цитокины, наиболее важными из которых признаны ФНО- α и ИЛ-1 β , ИЛ-6 [6]. Нарушения сердечной деятельности у больных артериальной гипертензией (АГ) старшего возраста обусловлены систолической (СДЛЖ), диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) либо их сочетанием. Численность пациентов с эхокардиографически верифицированной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), определяющей развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), в РФ превышает 16 млн. человек [1]. Весомая роль натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН несомненна, наиболее важное значение из них отводится мозговому натрийуретическому пептиду, стимуляторами секреции которого выступают цитокины. Несмотря на значительные научные достижения в кардиологии, вопрос о взаимном влиянии натрийуретических пептидов и провоспалительных цитокинов, их роли в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при старении остается открытым.

Цель исследования – оценить выраженность процессов апоптоза и эндогенного воспаления, их роль в формировании дисфункции миокарда у больных АГ пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование 184 пациентов пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией II стадии, средний возраст – $68,3 \pm 1,8$ лет, длительность АГ составила – $8,6 \pm 1,4$ года и 22 практически здоровых лиц $67,6 \pm 2,6$ лет, составивших группу сравнения и давших согласие на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, ГБ III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Миокардиальную дисфункцию верифицировали эхо- и доплерокардиографическими методами с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (АСЕ). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), его конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры, рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ). Систолическую дисфункцию (СДЛЖ) верифицировали по возрастанию показателей КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, снижению фракции выброса ЛЖ. Диасто-

лическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) устанавливали на основе изменений скоростей раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ, характеризующих трансмитральный диастолический поток (ТМДП), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ИВР ЛЖ).

Исследовали уровень промозгового натрийуретического пептида (проМНУП), секретируемого кардиомиоцитами желудочков, который признается биомаркером левожелудочковой дисфункции, более чувствительным и специфичным по сравнению с эхокардиографией (ЭХО-КГ) в отношении предсказательной ценности развития ХСН [4].

Роль субклинического воспалительного процесса в патогенезе АГ и метаболических нарушений оценивалась по концентрации в сыворотке крови неспецифических маркеров эндогенного воспаления – СРБ и ФНО- α . Содержание СРБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor E» (Нидерланды) с использованием набора реактивов «Вуо-Systems» (Испания) при длине волны 340 нм и выражали в мг/л. Уровень активности С-реактивного протеина рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3]. Содержание первичного медиатора воспаления ФНО- α оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя набор реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), содержащих моноклональные антитела к ФНО- α . Результаты выражали в пг/мл. Уровень сывороточной каспазы-3 оценивали в нг/мл с помощью ферментно-связанного иммуносорбентного анализатора Human Caspase-3 компании Bender MedSystems GmbH (Австрия).

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программах MS Excel (2007) и Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Для выяснения силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Системный многофакторный анализ результатов проведен по Б.А. Углову с соавт. (1994).

Результаты исследования и их обсуждение

Установление факторов, ассоциированных с развитием дисфункции левого желудочка, представляет важную научно-практическую задачу кардиологии. В выделенных подгруппах больных АГ пожилого возраста с различной степенью ЭД определен их эхо- и доплерокардиографический профиль, характеризующий морфофункциональное состояние миокарда, внутри- и внесердечной гемодинамики. В результате эхо- и доплерокардиографического обследования установлены достоверные отличия по ряду показателей между выделенными подгруппами в зависимости от вида дисфункции ЛЖ у больных ГБ пожилого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Эхокардиографические показатели пожилых больных ГБ в зависимости от вида дисфункции ЛЖ

Показатель	Группа сравнения, $n = 22$	Больные АГ с различным видом дисфункции ЛЖ	
		ДДЛЖ, $n = 119$	СДЛЖ + ДДЛЖ, $n = 65$
КСРЛЖ, см	$2,7 \pm 0,1$	$2,85 \pm 0,14$	$3,5 \pm 0,2^*$
КДРЛЖ, см	$4,3 \pm 0,1$	$4,35 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4^*$
КСОЛЖ, мл	$33 \pm 4,1$	$37 \pm 3,5$	$49 \pm 3,1^*$
КДОЛЖ, мл	$85,4 \pm 3,4$	$93,6 \pm 4,2$	$114 \pm 4,9^*$
МЖП, см	$0,95 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,06$	$1,25 \pm 0,1^*$
ТЗСЛЖ, см	$0,9 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,02$
ИММЛЖ, г/м ²	$83,6 \pm 5,1$	$127,2 \pm 6,5$	$114,5 \pm 7,3^*$
УО, мл	$51,5 \pm 2,2$	$46,1 \pm 3,2^*$	$41,8 \pm 2,3^*$
ФВ, %	$59,2 \pm 4,9$	$58,5 \pm 2,8$	$41,2 \pm 3,9^{**}$
ФУ, %	$36 \pm 3,5$	$31,2 \pm 1,9$	$25,2 \pm 1,5^{**}$
V_E , м/с	$0,85 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,06^*$
V_A , м/с	$0,6 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,05$
V_E/V_A , у.е.	$1,4 \pm 0,08$	$1,52 \pm 0,06$	$1,95 \pm 0,08$
ИВР, мс	$97,5 \pm 4,5$	$110,6 \pm 2,4$	$118 \pm 5,8^*$

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – различия между группами с различными видами дисфункции ЛЖ.

Наиболее многочисленную группу из 119 человек составили лица с изолированной или первичной формой ДД, которая рассматривается в литературе как ранняя форма дисфункции ЛЖ [1]. Её основными характеристиками служили критерии гипертрофии и адаптивного ремоделирования ЛЖ, развивающегося в условиях хронической перегрузки давлением и подтверждаемого утолщением МЖП до $1,2 \pm 0,06$ см и ЗСЛЖ до $1,25 \pm 0,08$ см, $p < 0,05$, высоким ИММЛЖ – $127,2 \pm 4,5$ г/м² ($p < 0,01$). Группа пожилых больных АГ с изолированной ДДЛЖ оказалась неоднородной по преобладающему типу спектра ТМДП: у 74 пациентов (62%) выявлен гипертрофический тип, у 45 (38%) – псевдонормальный.

Сочетанный вариант дисфункции ЛЖ подтвержден более выраженными откло-

нениями эхокардиографических показателей – признаков дилатации левого желудочка, судя по высоким значениям КДРЛЖ – $5,4 \pm 0,4$ см, КДОЛЖ – $114 \pm 4,9$ мл, $p < 0,05$; низким уровнем ФВ – $41,2 \pm 3,9\%$, $p < 0,01$ и ФУ ЛЖ – $25,2 \pm 1,2\%$, $p < 0,01$. Дальнейшее прогрессирование ДД обусловлено нарушением эластичности миокарда, приводящим к замедленному заполнению ЛЖ в диастолу, формированию рестриктивного типа ДД, о котором свидетельствует повышение диастолического индекса V_E/V_A до $1,95 \pm 0,08$ и показателя ИВР ЛЖ – $118 \pm 5,8$, $p < 0,05$. У 84 пациентов с установленным типом дисфункции ЛЖ – 72 с ДДЛЖ и 12 – с сочетанным вариантом выполнены лабораторные тесты для оценки выраженности эндогенного воспаления, апоптоза и уровня МНУП (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение концентрации маркеров интенсивности апоптоза и субклинического воспаления у больных АГ пожилого возраста при различных видах МД

№ п/п	Группы	Показатели			
		NTproBNP, фмоль/мл	СРБ, мг/л	ФНО-α, пг/мл	Caspase-3, нг/мл
1	Пациенты с ДДЛЖ, $n = 72$	$18,7 \pm 3,1$	$3,8 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,6$	$10,4 \pm 1,1$
2	Пациенты с СДЛЖ+ДДЛЖ, $n = 12$	$37,2 \pm 3,8$	$4,5 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,7$	$16,5 \pm 1,3$
3	Группа сравнения, $n = 22$	$8,2 \pm 2,1$	$2,2 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,8$
	$p <$	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,07$	$p_{1-2} = 0,357$ $p_{1-3} = 0,006$	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,043$	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,016$

Результаты табл. 2 указывают, что этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции от изолированного диастолического варианта к сочетанному систолодиастолическому сопровождается активацией как эндогенного воспаления, так и апоптоза. Отмечено наиболее значимое повышение уровня ФНО- α , служащего инициатором каспазного каскада апоптоза кардиомиоцитов. Для суждения о выраженности патогенетической сопряженности процессов апоптоза и эндогенного воспаления выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов с различным типом миокардиальной дисфункции прямо коррелировала с активностью сывороточной каспазы-3. В группе пациентов с ДДЛЖ отмеченная связь оказалась слабой ($r = 0,35$, $p < 0,05$), а у больных сочетанным типом дисфункции – средней силы ($r = 0,44$, $p < 0,01$), что подтверждает гипотезу о взаимообусловленности асептического воспалительного повреждения миокардиальной ткани, скорости гибели кардиомиоцитов и дисфункции сердца в целом.

Концентрация в сыворотке крови МНУП-маркера дисфункции миокарда на разных этапах её прогрессирования значительно прямо коррелировала с уровнем маркера эндогенного воспаления – С-реактивного белка: средней силы связь установлена у пациентов с изолированной ДДЛЖ ($r = 0,45$, $p < 0,05$), слабая – у больных сочетанной формой МД ($r = 0,38$, $p < 0,05$), что отражает постепенное уменьшение значимости эндогенного воспаления в дальнейшем развитии миокардиальной дисфункции.

Системный многофакторный анализ позволил установить, что в группе пациентов с ДДЛЖ наиболее значимыми факторами оказались уровень С-реактивного белка, весовой коэффициент (ВК) которой составил 12,6 у.е. и величина ФНО- α – 9,7 у.е. Большее весовое значение в группе пожилых больных с систолодиастолической МД имели показатели сывороточных концентраций каспазы-3 (ВК – 10,5 у.е.) и МНУП (ВК – 9,2 у.е.).

Таким образом, этапное прогрессирование миокардиальной дисфункции на ранней стадии – диастолических нарушений – обусловлено активацией субклинического эндогенного воспаления, на поздней стадии при сочетанной систолодиастолической дисфункции – интенсификацией апоптотического процесса.

Заключение

Проведенные исследования подтверждают взаимосвязь процессов эндогенного

воспаления и апоптоза в развитии дисфункции миокарда. Установленные этапные особенности соотношения выраженности апоптотических и воспалительных процессов в патогенезе миокардиальной дисфункции у пожилых больных артериальной гипертензии – преобладание роли субклинического воспаления на ранней стадии и апоптоза на более поздней – позволяют рекомендовать использование в клинической практике маркеров эндогенного воспаления и запрограммированной клеточной гибели в качестве предикторов дисфункции сердца на фоне кардиоваскулярных заболеваний.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 432 с.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер. арх. – 2000. – № 4. – С. 77–80.
3. Дронова Т.А., Юдина Н.В., Козицкая В.Г. Эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов и уровень С-реактивного белка у больных с артериальной гипертензией // Человек и его здоровье. – 2012. – № 1. – С. 83–89.
4. Костоева А.У., Мазур Н.А., Масенко В.П. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 33–38.
5. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков, Д. Фукс // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.
6. Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
7. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1983–1991.
8. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821–828.
9. Helwig B.G., Musch T.I. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. R1165–R1173.
10. Pitt B., Williams G., Remme W. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 79–87.

References

1. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' M. Gjeotar-Media. 2006. 432 p.
2. Vizir V.A., Berezin A.E. Immunovospalitel'naja aktivacija kak konceptual'naja model' formirovanija i progressirovanija serdechnoj nedostatochnosti // Ter. arh. 2000. no. 4. pp. 77–80.
3. Dronova T.A., Judina N.V., Kozickaja V.G. Jendotelial'naja disfunkcija, perekisnoe okislenie lipidov i urov-

en' S-reaktivnogo belka u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej // Kurskij nauch.-prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 1. pp. 83–89.

4. Kostoeva A.U., Mazur N.A., Masenko V.P. N – koncevoj promozgovoj natrijureticheskiy peptid i porazhenie serdca u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni // Kardiologija. 2009. no. 12. pp. 33–38.

5. Nasonov E.L., Samsonov M.Ju., Belenkov Ju.N., Fuks D. Immunopatologija zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti: rol' citokinov // Kardiologija. 1999. no. 3. pp. 66–73.

6. Soroka N.F., Zyalova T.S. Rol' aktivacii citokinov v razvitanii i progressirovanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Medicinskie novosti. 2003. no. 1. pp. 12–15.

7. Agnoletti L., Curello S., Bachetti T. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha // Circulation. 1999. Vol. 100. pp. 1983–1991.

8. Doehner W., Bunck A.C., Rauchhaus M. et al. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. pp. 821–828.

9. Helwig B.G., Musch T.I. et al. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. pp. R1165–R1173.

10. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHE-SUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // Cardiovasc. Drugs Ther. 2001. Vol. 15. pp. 79–87.

Рецензенты:

Маль Г.С., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;

Серова Л.Д., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории медицинских и социальных проблем гериатрии филиала ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова «НКЦ Геронтология».

Работа поступила в редакцию 16.01.2013.