

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОФИЛЕЙ СУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ И МИКРОАЛЬБУМИУРИЕЙ

Доц. Е. М. ВЛАСЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изучена связь между медиаторами хронического системного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и микроальбуминурией с типами суточного профиля систолического артериального давления. В обследуемой популяции преобладали больные с недостаточным ночным снижением систолического артериального давления с суточным профилем по типу «non-dipper» и «night-peaker» и достоверно высоким содержанием провоспалительных (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный протеин) и противовоспалительных (интерлейкин-10) цитокинов с коэффициентом соотношения интерлейкин-6/интерлейкин-10 более 1,5.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническое системное воспаление, цитокины, суточное мониторирование артериального давления.

Гипертоническая болезнь (ГБ), в основе которой лежит адаптационное ремоделирование резистивных сосудов с гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), сегодня остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Изучаемое в последние годы хроническое системное воспаление (ХСВ) с иммунным повреждением сосудистой стенки играет важную роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), поражении сосудов при атеросклерозе (АС) и сахарном диабете (СД) [1].

Возникновение и прогрессирование АГ и ее осложнений происходят с участием ЭД в виде активации процессов тромбообразования, адгезии, усиления образования вазоспастических субстанций и ремоделирования сосудов артериального типа [2]. Целостность сосудистой стенки обеспечивается балансом между вазодилатирующими и вазоспастическими субстанциями. При повышении АД эндотелиоциты посредством механорецепторов воспринимают гемодинамическое воздействие («повреждение сдвигом»), что запускает каскад внутриклеточных реакций с модуляцией экспрессии механосенситивных генов, стимулирующих продукцию свободных радикалов кислорода, активацию протеинкиназы С и факторов транскрипции, приводящих к увеличению экспрессии молекул адгезии, хемоаттрактантных хемокинов и провоспалительных цитокинов (ЦК) первого поколения: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), продуцируемых преимущественно иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами/макрофагами) и способных оказывать долговременный и системный эффект [3].

Имунокомпетентные клетки обладают способностью прямо или опосредованно повреждать и активировать клетки эндотелия путем контактного взаимодействия и выделения в межклеточную среду ЦК, которым отводится особая роль в индукции сосудистого повреждения. При этом выраженность воспалительного фенотипа зависит от состояния нейрогуморальной регуляции кровообращения, а воспалительный компонент представляет собой объединяющее звено между АГ, ЭД и АС [4].

На формирование АГ, особенно в сочетании с СД и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), оказывают влияние почки, при этом длительное время их поражение остается практически бессимптомным. Развитию клинически явных стадий гипертензивной нефропатии предшествует ее скрытая стадия в виде микроальбуминурии (МАУ), когда показатели функционального состояния почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), креатинин) еще не изменены и не позволяют судить о выраженности изменений почечной ткани [5]. Основными механизмами развития МАУ являются гиперфльтрация и повреждение эндотелия почечных сосудов, поэтому установление механизмов, влияющих на эндотелиотропное действие повреждающих факторов при ГБ, — перспективная область научных исследований. Наибольшую диагностическую ценность для определения АГ и эффективности проводимого лечения имеет суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Данный метод позволяет получить важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, определять суточный ритм АД и его динамику во времени, а также эффективность антигипертензивной терапии [6].

Цель настоящего исследования — изучение взаимосвязи показателей ХСВ (TNF- α , С-реактивного протеина (СРП)), ИЛ-6, ИЛ-10 с типами суточного профиля АД у пациентов с ГБ II стадии в зависимости от уровня МАУ.

В исследовании участвовали 57 пациентов с ГБ II стадии, АГ 2-й и 3-й степени. Среди них — 24 мужчины и 33 женщины в возрасте от 47 до 66 лет. Длительность АГ составила $12,1 \pm 3,6$ года. Диагноз ГБ устанавливали в условиях стационара на основании критериев АГ согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2012) и клиническим рекомендациям Европейского общества гипертензии (2013). Обследованию предшествовали получение информированного согласия пациента на участие в исследовании и скрининг МАУ. Были выделены две клинические группы по уровню МАУ: I — 22 (39%) пациента, II — 21 (37%). Контрольная группа включала 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Показатели АД оценивались по данным СМАД по стандартной методике (АВРМ-02М, MEDITECH) в условиях свободного двигательного режима. Обследование проводилось спустя 48 ч после отмены предшествующей антигипертензивной терапии. Определяли типы суточного профиля АД: «dipper» — при достаточном его снижении в ночные часы (физиологический тип, суточный индекс (СИ) — 10–20%); «non-dipper» — при недостаточном снижении (СИ — $0 < 10\%$); «night-peaker» — в случаях, когда ночное АД превышало дневное (СИ $< 0\%$), и «over-dipper» — при чрезмерном снижении (СИ $> 20\%$). Пациенты находились в условиях одинаковой физической активности, планово не принимали нитросодержащих препаратов, придерживались диеты, исключающей продукты с избыточным содержанием нитратов и нитритов. Для скрининга МАУ применяли индикаторные тест-полоски URS (USA): 1 — «альбумин в моче не определяется»; 2 — «следы

альбуминов» (150 мг/л); 3 — уровень альбуминов 300 мг/л. СКФ устанавливали по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [7]. Содержание TNF- α в сыворотке крови у пациентов исследовали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набором реактивов (TNF- α ELISA testkit производства Diaclone, Франция). Базовый уровень СРП (hsСРП) в плазме крови определяли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 устанавливали методом ИФА с использованием тест-систем (ЗАО «Вектор-бест», Россия). Кровь для биохимического исследования забирали утром, через 10 ч после последнего приема пищи, из локтевой вены с использованием одноразовых систем типа Vacutest в контейнеры без антикоагулянта. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6,0 for Windows. Значение показателей — медиана (Me): 25% — нижний квартиль, 75% — верхний квартиль — Me (25%; 75%). Статистические различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения показателей в двух группах применялись U-критерий Манна — Уитни для несвязанных выборок, коэффициент корреляции Спирмена.

Показатели СКФ и среднесуточного АД представлены в табл. 1. По данным СМАД исходный уровень среднесуточного систолического АД (САД) у больных I группы составил 149,0 (142,0; 158,0) мм рт. ст., среднесуточного диастолического АД (ДАД) — 89,0 (83,0; 95,0) мм рт. ст. Во II группе среднесуточное САД составило 153,0 (145,0; 163,0) мм рт. ст., среднесуточное ДАД — 92,0 (87,0; 98,0) мм рт. ст., без статистически достоверной разницы между I и II группами ($p > 0,05$). Между I и II группами не отмечено статистически достоверных различий в показателях СКФ — 95,2 (85,1; 109,7) мл/мин/м² и 94,7 (83,6; 110,1) мл/мин/м², $p > 0,05$. Анализ суточного профиля САД показал, что физиологический тип «dipper» в I группе имел

Таблица 1

Показатели среднесуточного артериального давления и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и микроальбуминурией

Показатель	Группы		
	I, n = 22	II, n = 21	контрольная, n = 25
САД-24, мм рт. ст.	149,0* (142,0; 158,0)	153,0* (145,0; 163,0)	121,9 (112,0; 134,0)
ДАД-24, мм рт. ст.	89,0* (83,0; 95,0)	93,0* (87,0; 98,0)	81,2 (71,5; 84,7)
СКФ, мл/мин/м ²	95,2* (85,1; 109,7)	94,7* (83,6; 110,1)	105,8 (96,1; 118,4)
Профиль «dipper», %	25*	18*#	90
Профиль «non-dipper», %	42*	39*	5
Профиль «over-dipper», %	14*	17*	5
Профиль «night-peaker», %	19	26#	—

* Достоверные различия по сравнению с контрольной группой; # достоверные различия между группами I и II. То же в табл. 2.

место у 25% пациентов, а патологические типы «non-dipper», «over-dipper» и «night-peaker» — у 42, 14 и 19% больных соответственно.

У больных II группы суточный профиль САД типа «dipper» отмечен у 18% пациентов, а типы «non-dipper», «night-peaker» и «over-dipper» — у 39, 26 и 17% больных соответственно, т. е. в обеих группах преобладало количество больных ГБ с недостаточным ночным снижением АД с достоверным увеличением количества обследованных по профилю «dipper» ($p = 0,042$) и «night-peaker» ($p = 0,041$) во II группе. У всех пациентов с МАУ наблюдалось достоверное увеличение содержания маркеров ХСВ по сравнению с референтной группой, с достоверными различиями в содержании TNF- α — 5,42 (3,95;7,44) пг/мл и 6,96 (3,95;7,44) пг/мл, $p < 0,05$, hsCRP — 7,0 (5,6;10,3) мг/л и 8,2 (5,71;11,0) мг/л, $p < 0,05$, и ИЛ-6 — 8,33 (5,39;9,27) пг/мл и 11,79 (6,77;13,06) пг/мл, $p < 0,01$, при возрастании степени потери альбуминов с мочой (табл. 2).

Содержание ИЛ-10 в обеих группах достоверно увеличилось по сравнению с референтными значениями, но не имело статистически достоверных различий — 4,25 (3,09;6,55) пг/мл и 4,36 (3,81;7,07) пг/мл, $p > 0,05$. Коэффициент соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 1,96 (1,87;1,99) и 2,7 (2,68;2,75), $p < 0,01$, был достоверно больше референтных значений и повышался по мере увеличения МАУ. Наличие суточного профиля САД типа «dipper» у больных ГБ как в I группе, так и во II группе имело отрицательную корреляционную связь с содержанием ИЛ-6 ($r_s = -0,64$, $p = 0,03$ и $r_s = -0,61$, $p = 0,039$ соответственно), TNF- α ($r_s = -0,61$, $p = 0,041$ и $r_s = -0,60$, $p = 0,047$ соответственно) и CRP ($r_s = -0,58$, $p = 0,043$ и $r_s = -0,53$, $p = 0,048$ соответственно) в сыворотке крови. Наличие суточного профиля САД у пациентов I группы типа «non-dipper» положительно коррелировало с содержанием ИЛ-6, TNF- α и CRP (ИЛ-6: $r_s = 0,67$, $p = 0,039$; TNF- α : $r_s = 0,64$, $p = 0,041$; CRP: $r_s = 0,61$,

$p = 0,04$ соответственно). Аналогичная картина наблюдалась во II группе: (ИЛ-6: $r_s = 0,67$, $p = 0,036$; TNF- α $r_s = 0,66$, $p = 0,04$; CRP: $r_s = 0,62$, $p = 0,039$, соответственно). Наличие суточного профиля САД типа «night-peaker» имело умеренную положительную корреляционную связь с содержанием ИЛ-6 ($r_s = 0,52$, $p = 0,049$), TNF- α ($r_s = 0,51$, $p = 0,04$), CRP ($r_s = 0,52$, $p = 0,049$) только во II группе.

В настоящее время имеются литературные данные об увеличении содержания CRP, TNF- α и ИЛ-6 в зависимости от стадии и степени увеличения АД [8]. По всей видимости, обнаруженная нами положительная корреляционная связь маркеров ХСВ с типами суточного профиля САД с недостаточным ночным снижением АД у пациентов с ГБ обусловлена циркадным ритмом выработки ИЛ-6 (ночной пик) и является одним из факторов, приводящих к неадекватному снижению АД в ночное время. В свою очередь, ИЛ-6 влияет на адипоциты и гепатоциты и стимулирует выработку CRP, который способен связывать и нейтрализовать медиатор парасимпатической системы — ацетилхолин, снижая его гипотензивный эффект и влияя на эндотелийзависимые реакции сосудов [9]. Продукты активных форм кислорода совместно с CRP вызывают дополнительный синтез тучными клетками провоспалительного TNF- α , а совместная длительная по времени гиперпродукция ИЛ-6, TNF- α и CRP нарушает эндотелийзависимый механизм релаксации сосудов, активирует развитие внеклеточного коллагенового матрикса и процессы апоптоза клеток эндотелия посредством связывания TNF- α с Fas-рецепторами, что приводит к активации факторов транскрипции, металлопротеиназ, экспрессии рецепторов ангиотензина II, простогландинов, адренергических агонистов, воздействуя на ремоделирование органов-мишеней при ГБ [10].

Увеличение у пациентов с МАУ уровня ИЛ-10, контролирующего продукцию провоспалительных

Таблица 2

Показатели маркеров хронического системного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и микроальбуминурией

Показатель	Группы		
	I, n = 22	II, n = 21	контрольная, n = 25
ИЛ-6, пг/мл	8,33* (5,39;9,27)	11,79*# (6,77;13,06)	2,24 (2,09;2,55)
ИЛ-10, пг/мл	4,25* (3,09;6,55)	4,36* (3,81;7,07)	1,66 (0,46;2,05)
ИЛ-6/ИЛ-10	1,96* (1,87;1,99)	2,7*# (2,68;2,75)	1,34 (1,13;1,39)
TNF- α , пг/мл	5,42* (3,95;7,44)	6,96*# (3,95;7,44)	0,57 (0,53;0,61)
hsCRP, мг/л	7,0* (5,6;10,3)	8,2*# (5,71;11,0)	1,73 (1,64;1,79)

ЦК, по сравнению с контрольной группой можно рассматривать как защитную реакцию, способную оказывать регулирующее воздействие на ХСВ и выраженность ЭД. Более информативным является соотношение содержания ИЛ-6/ИЛ-10, так как коэффициент соотношения содержания про-/противовоспалительных ЦК свыше 1,5 ассоциируется с развитием ХСВ [4]. Более высокое содержание маркеров ХСВ у пациентов с ГБ и гипертензивной нефропатией в субклинической стадии, по видимому, объясняется непосредственным влиянием ЦК на почечные структуры. Гиперпродукция TNF- α , активирующая Т-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, опосредованно влияет на изменения в базальной мембране клубочков (БМК) почек, прежде всего через ИЛ-2, вызывающий протеинурию за счет сокращения анионных участков БМК и ИЛ-8, повышенный уровень которого индуцирует альбуминурию посредством нарушения метаболизма сульфатных компонентов БМК со снижением ее анионного заряда.

Кроме того, TNF- α и ИЛ-6 модулируют синтез противовоспалительного ИЛ-10, содержание которого в сыворотке крови обратно коррелирует с уровнем протеинурии [11]. Полагают, что данные маркеры ХСВ могут выступать в качестве индикаторов поражения органов-мишеней при ГБ (развитие гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, АС сосудов артериального типа и дисфункции почек)

Список литературы

1. *Корякина Л. Б.* Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ИБС (обзор литературы) / Л. Б. Корякина, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.— 2013.— № 2 (90), ч. 1.— С. 165–170.
2. *Flammer A. J.* Endothelium of vessels with hypertension: the target or a reason? / A. J. Flammer, J. Steffel // Hot topics in cardiology.— Lancet.— 2011.— Vol. 641.— P. 9–19.
3. *Небиеридзе Д. В.* Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. Системные гипертензии / Д. В. Небиеридзе // Приложение к журналу «Consilium medicum».— 2005.— Т. 67, № 1.— С. 32–35.
4. *Koffler S.* Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci.— 2005.— Vol. 108, № 3.— P. 205–213.
5. *Мухин Н. А.* Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин / Клиническая нефрология.— 2009.— № 1.— С. 5–9.
6. *Радаева О. А.* Цитокиновый профиль у больных с артериальной гипертензией / О. А. Радаева, Л. В. Новикова, Г. Б. Аношкина // Аллергология и иммунология.— 2007.— Т. 8, № 1.— С. 86–89.
7. *Іванов Д. Д.* Клінічні практичні настанови KDIGO 2012 щодо визначення та контролю хронічної хвороби нирок / Д. Д. Іванов, Л. А. Пиріг, М. Д. Іванова // Почки.— 2013.— № 2 (04).— С. 3–15.
8. *Ощепкова Е. В.* Показатели неспецифического воспаления у больных гипертензивной болезнью / Е. В. Ощепкова, В. А. Дмитриев, В. Н. Титов // Тер. архив.— 2007.— № 12.— С. 62–67.
9. *Симбирцев А. С.* Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.— 2004.— Т. 3, № 2.— С. 16–23.
10. *Billet V.* Role of angiotensin II (AT-II) receptor activation in cardiovascular diseases / V. Billet, F. Aguilar, C. Baudry // Kidney Int.— 2008.— Vol. 23.— P. 1–6.
11. *Гарсиа-Донаире Ж. А.* Кардиоваскулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж. А. Гарсиа-Донаире, Л. М. Руилопе // Нефрология.— 2013.— Т. 17, № 1.— С. 11–19.
12. *Дмитриев В. А.* С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертензивной болезнью / В. А. Дмитриев, Е. В. Ощепкова, В. Н. Титов // Кардиологический вестник.— 2007.— Т. 2, № 2.— С. 45–49.
13. *Васюк Ю. В.* «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю. В. Васюк, О. П. Дударенко, Е. Т. Юшук // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2006.— № 4.— С. 63–71.

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОФІЛІВ ДОБОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ
І МАРКЕРІВ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ І МІКРОАЛЬБУМІНУРІЄЮ**

О. М. ВЛАСЕНКО

Вивчено зв'язок між медіаторами хронічного системного запалення у пацієнтів із гіпертонічною хворобою ІІ стадії і мікроальбумінурією з типами добового профілю систолічного артеріального тиску. У досліджуваній популяції переважали пацієнти з недостатнім нічним зниженням систолічного артеріального тиску з добовим профілем за типом «non-dipper» та «night-peaker» і достовірно високим вмістом прозапальних (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α , С-реактивний протеїн) і протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів із коефіцієнтом співвідношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 понад 1,5.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне системне запалення, цитокіни, добове моніторування артеріального тиску.

**RELATIONSHIP BETWEEN DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE
AND A MARKER OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS
WITH STAGE 2 ESSENTIAL HYPERTENSION WITH MICROALBUMINURIA**

O. M. VLASENKO

The relationship between the mediators of chronic systemic inflammation in patients with stage 2 essential hypertension with microalbuminuria and the types of circadian systolic blood pressure was investigated. In the considered population the patients with insufficient degree of nocturnal systolic pressure reduction of the type «non-dipper» and «night-peaker» and significantly high pro-inflammatory (IL-6, TNF- α PSA) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines level with the ratio of IL-6/IL-10 1.5 dominated.

Key words: hypertension, chronic systemic inflammation, cytokines, circadian blood pressure monitoring.

Поступила 13.03.2015