

УДК 616.12-008.331.1

## ЦИТОКИНЫ, КАК ФАКТОР КОНТРОЛЯ В ТЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ханмурзаева Н.Б.

*Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, e-mail: naida536@mail.ru*

В работе рассматривается содержание растворимых маркеров воспаления (вЧСРБ, МСР-1, IP-10) в крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией с различной тяжестью течения заболевания иммуно-ферментным методом. Под наблюдением находилось 158 больных ЭАГ. Выяснилось, что содержание провоспалительных маркеров вЧСРБ, МСР-1 и IP-10 возрастает с утяжелением стадии ЭАГ. Оценена динамика исследуемых показателей на фоне адекватно подобранной терапии ЭАГ, при этом показано снижение уровней провоспалительных маркеров и повышение уровня противовоспалительного показателя ИЛ-10.

**Ключевые слова:** цитокины, эссенциальная артериальная гипертензия.

## CYTOKINES AS A CONTROL FACTOR DURING ESSENTIAL HYPERTENSION

Khanmurzaeva N.B.

*Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: naida536@mail.ru*

The paper deals with the content of soluble inflammatory markers (hsCRP, MCP-1, IP-10) in the blood of patients with essential hypertension with different severity of the disease immuno-enzymatic method. We observed 158 patients with EAH. It was found that the content of pro-inflammatory markers hsCRP, MCP-1 and IP-10 increases with worsening stage EAH. The dynamics of the studied parameters in the background adequately chosen therapy EAH, showing a decrease in the levels of pro-inflammatory markers and increase the level of anti-inflammatory IL-10 index.

**Keywords:** cytokines, essential hypertension.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой одну из основных причин инвалидности и преждевременной смерти жителей экономически развитых стран. Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), или гипертоническая болезнь. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 году, характеризует хроническое заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия, не связанная с наличием патологических процессов, известных как причина повышения артериального давления (АД).

В отношении механизмов развития ЭАГ в настоящее время получено огромное количество фактических данных, которые становится все сложнее увязать в рамках единой патогенетической теории [3]. В последние годы большой интерес вызывает роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Напряжение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия инициируют продукцию широкого спектра цитокинов, миграцию и накопление клеток воспаления, что является одним из звеньев патогенеза артериальной гипертензии и атеросклероза [5, 6]. Воспаление инициирует

пролиферацию гладкомышечных клеток меди и является пусковым фактором ремоделирования стенки сосуда, что в свою очередь, приводит к повышению артериального давления [14]. Таким образом, возникает «замкнутый круг», процесс прогрессирования поражения органов-мишеней ЭАГ ускоряется.

Широкое развитие экспериментальных методик позволяет исследовать вклад различных клеточных популяций и цитокинов в течение ЭАГ. Однако клинических исследований, позволяющих экстраполировать имеющиеся знания в условия реальной кардиологической практики недостаточно.

### Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках проспективного исследования, в которое было включено 158 больных ЭАГ, отвечающих критериям отбора в исследования и давших информированное согласие. Критериями исключения из исследования были крупноочаговый инфаркт миокарда, операция коронарного шунтирования (или чрескожное коронарное вмешательство) менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, острый коронарный синдром, наличие пороков сердца, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, хронической почечной или печеночной недостаточности, злокачественных новообразований, системных заболеваний и других тяжелых сопутствующих заболеваний, самостоятельно влияющих на прогноз, сахарный диабет в фазе декомпенсации или требующий терапии инсулином, анемия (гемоглобин < 10 г/дл), острое нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма в предшествующие 12 меся-

цев, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца. Критериями выхода из исследования явились отказ от сотрудничества – решение пациента прекратить своё участие в исследовании; развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, острых воспалительных или инфекционных заболеваний в течение 3 месяцев наблюдения.

В зависимости от наличия поражения различных органов-мишеней артериальной гипертензии и ассоциированных клинических состояний все больные были разделены на группы соответственно стадии течения ЭАГ (согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», четвертый пересмотр, 2010 г) [1]. На основании анализа полученных данных у 54 больных была определена 1 стадия ЭАГ (Группа 1), у 44 – 2 стадия (Группа 2), у 60 больных – 3 стадия (Группа 3). Наличие метаболического синдрома (МС) диагностировалось на основании критериев, представленных в «Рекомендациях экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр, 2009 г» [2].

Всем больным проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальный осмотр, аускультация, измерение АД); инструментальные (ЭКГ в 12 стандартных отведениях; ЭХО-КГ с определением индекса массы миокарда левого желудочка; суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий) и лабораторные исследования (общий и развернутый биохимический анализ крови; исследование Monocyte Chemoattractant Protein 1, фактор хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), Interferon gamma-induced protein 10, протеин, индуцированный интерфероном гамма (IP-10) иммуноферментным методом, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ) нефелометрическим методом при включении больного в исследование.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистических программ STATISTICA 6,0 (StatSoft, USA). Нормаль-

ный характер распределения содержания маркеров подтверждался критерием Шапиро-Уилка, данные представлены как среднее +/- стандартное отклонение. При несоответствии нормальному закону использовались медиана и квартили (25-й – 75-й процентиль). При использовании параметрических критериев для подтверждения однородности дисперсий распределений признаков использовался критерий Левена. Для статистического анализа данных, распределение которых не соответствовало нормальному закону для межгрупповых сравнений использован U-критерий Манна-Уитни. Для анализа данных в трех независимых группах будет использоваться метод ANOVA, в случае несоответствия распределений признаков нормальному закону – метод ANOVA по Краскалу-Уоллису. Для сравнения распределений порядковых и номинальных признаков использован тест  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (табл. 1).

### Результаты исследования и их обсуждение

Группы больных были отличны по возрасту – группа 1 была моложе по сравнению с группами 2 и 3, значимых различий по возрасту между группами 2 и 3 не было (возраст 36,3+/-8,7, 58,0+/-7,4 и 62,0+/-7,3, соответственно,  $p_{1/2}=0,034$ ,  $p_{1/3}=0,028$ ,  $p_{2/3}=0,73$ ). По остальным социально-демографическим характеристикам и факторам риска артериальной гипертензии (пол, наличие метаболического синдрома, статус курения, дислипидемия (ОХС>5,0ммМ, ТГ>1,7ммМ), глюкоза крови натощак, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, абдоминальное ожирение (у больных без МС)) группы больных были сопоставимы.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных

	Пациенты (n 158)			P
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество пациентов	54	44	60	
Пол, мужчины	35 (64,8%)	28 (65,1%)	33 (55%)	$p=0,75$
Возраст, лет	36,3+/-8,7	58,0+/-7,4	62,0+/-7,3	$p_{1/2}=0,034$ $p_{1/3}=0,028$ $p_{2/3}=0,73$
Метаболический синдром	16 (35,1%)	14 (31,8%)	16 (26,7)	$p=0,97$
Курение	13 (24,07%)	13 (27,2%)	11 (18,3%)	$p=0,41$
Дислипидемия (ОХС>5,0ммМ, ТГ>1,7ммМ)	24 (44,4%)	20 (45,5%)	21 (35%)	$p=0,47$
Глюкоза крови натощак 5,6-6,9ммМ	9 (16,7%)	8 (18,2%)	7 (11,2%)	$p=0,62$
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	14 (25,9%)	10 (22,7%)	11 (18,3%)	$p=0,86$
Абдоминальное ожирение (у больных без МС)	5 (9,2%)	4 (9,0%)	5 (8,3%)	$p=0,98$

Группы 2 и 3 не отличались по частоте поражения различных органов мишеней (гипертрофия левого желудочка 22,7% против 25%,  $p=0,78$ ), атеросклероз сонных артерий (95,4% против 100%,  $p=0,10$ ), повышение уровня креатинина крови (6,8% против 5,0%,  $p=0,69$ ). У больных в группе 3 были выявлены следующие ассоциированные клинические состояния: цереброваскулярная болезнь – транзиторные ишемические атаки – 2 (3,3%); заболевания сердца – нетрансмуральный инфаркт миокарда 25 (41,6%), стенокардия напряжения I-III ф.к. – 38 (68,9%), реваскуляризация (стентирование коронарных артерий) в анамнезе – 11 (18,3%); заболевания периферических артерий – симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей – 1 (1,7%).

Уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группах 3 и 2 по сравнению с группой 1 (1,32 (0,9-2,2) пг/мл, 1,48 (0,83-1,85) пг/мл и 0,72 (0,53-0,95) пг/мл, соответственно;  $p_{1/2}=0,035$ ,  $p_{1/3}=0,022$ ), различий в содержании вчСРБ между группами 2 и 3 отмечено не было ( $p_{2/3}=0,62$ ).

Уровень МСР-1 был выше в группе 3 по сравнению с группой 1 (92,3 +/- 7,8 пг/мл против 58,6 +/- 8,2 пг/мл, соответственно,  $p_{1/3}=0,021$ ).

Концентрация IP-10 была выше в группе 2 по сравнению с группой 1 (240,2 +/- 15,7 против 180,3 +/- 16,2,  $p_{1/2}=0,022$ ), а в группе 3 значимо выше в сравнении с группой 2 (310,2 +/- 16,4 против 240,2 +/- 15,7,  $p_{2/3} = 0,041$ ). Различия в содержании IP-10 между группами 3 и 1 имели высокую статистическую значимость ( $p_{1/3}=0,012$ ).

При этом уровень вчСРБ, так и МСР-1 был существенно выше у больных с МС по сравнению с пациентами без МС. Данные

изменения в случае вчСРБ достигались за счет различий в группах 2 (1,87(1,32-2,32) против 1,25 (0,83-1,42), соответственно;  $p=0,026$ ) и 3 (1,62 (1,23-2,24) против 1,32 (0,78-1,52), соответственно;  $p=0,039$ ), а в случае МСР-1 – в группах 1 (58,6 +/- 8,3 против 47,4 +/- 7,5, соответственно;  $p=0,046$ ) и 2 (82,4 +/- 13,7 против 65,3 +/- 9,2, соответственно;  $p=0,031$ ). Различий в уровне IP-10 у больных с наличием и без МС зарегистрировано не было.

Таким образом, содержание провоспалительных маркеров вчСРБ, МСР-1 и IP-10 возрастает с утяжелением стадии ЭАГ, при этом содержание вчСРБ и МСР-1 выше у больных с метаболическим синдромом (табл. 2).

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль воспалительной и иммунной компоненты в развитии ЭАГ и поражении органов мишеней. В ряде работ подчёркивалась взаимосвязь уровня про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа, МСР-1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, P-селектин, E-селектин) и других маркёров воспаления (СРБ-1, фибриноген) со степенью повышения АД и поражением органов-мишеней артериальной гипертензии (сосудистой стенки, миокарда, почек) [9]. Результаты настоящего исследования в целом подтверждают и позволяют обобщить полученные ранее данные.

СРБ является наиболее изученным провоспалительным маркером, неспецифически отражающим общий воспалительный фон в организме, и в большом количестве исследований показавшим неблагоприятную прогностическую роль в течении сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2

Содержание вчСРБ, МСР-1, IP-10 и ИЛ-10 у обследованных больных

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
вчСРБ, пг/мл	0,72 (0,53-0,95)	1,48 (0,83-1,85)	1,32 (0,9-2,2)	$p_{1/2}=0,035$ $p_{1/3}=0,022$ $p_{2/3}=0,62$
МСР-1, пг/мл	58,6 +/- 8,2	70,5 +/- 11,5	92,3 +/- 7,8	$p_{1/2}=0,32$ $p_{1/3}=0,021$ $p_{2/3}=0,08$
IP-10, пг/мл	180,3 +/- 16,2	240,2 +/- 15,7	310,2 +/- 16,4	$p_{1/2}=0,022$ $p_{1/3}=0,012$ $p_{2/3}=0,041$
IL-10, частота детекции, %	9 (16,7%)	8 (15,9%)	10 (16,7%)	$p=0,952$

В ряде исследований была выявлена тесная взаимосвязь между содержанием СРБ в крови и развитием ЭАГ и ее осложнений даже у пациентов с нормальным или высоким нормальным АД. Повышение уровня СРБ связано с выявлением структурных изменений сосудистой стенки, в частности, с повышением её жёсткости [7, 8]. Выявленная нами взаимосвязь повышенных уровней СРБ у пациентов с продвинутыми стадиями ЭАГ (с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных клинических состояний) также подтверждает данные более ранних работ. Так, подтверждена взаимосвязь между уровнем СРБ и фактора некроза опухоли альфа (провоспалительного цитокина) с субклиническими проявлениями поражения сердца (Корнельское произведение как мера гипертрофии миокарда) и почек (микроальбуминурия) [10].

В настоящее время внимание исследователей привлекает роль клеточного звена (моноцитарно-лимфоцитарного) в патогенезе воспаления и ЭАГ. МСР-1 является основным хемотаксическим цитокином, обеспечивающим привлечение клеток воспаления, в первую очередь моноцитов и гранулоцитов, в очаг воспаления. В клинических исследованиях продемонстрировано, что экспрессия МСР-1 повышена у больных с артериальной гипертензией [13], атеросклерозом [11]. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о преимущественном участии МСР-1 в развитии ассоциированных клинических состояний атеросклеротического генеза у обследованных больных. Участие Т-клеточного звена в патогенезе ЭАГ в настоящее время также широко обсуждается [6]. IP-10 является одним из основных аттрактантов для активированных Т-лимфоцитов. Полученные в настоящем исследовании результаты (увеличение содержания IP-10 при наличии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний) подтверждают данный факт.

Выявленные нами изменения также свидетельствуют о существенной роли воспаления в течении МС, являющегося, в свою очередь, одним из важнейших факторов риска и неблагоприятного прогноза ЭАГ. вчСРБ, являясь неспецифическим маркером воспаления, преимущественно отражает те-

чение воспалительных процессов, связанных с поражением органов мишеней ЭАГ и ассоциированных клинических состояний. По нашим данным МСР-1 является чувствительным маркером МС уже у больных ЭАГ без признаков поражения органов-мишеней.

Полученные результаты позволяют уточнить вклад воспаления в патогенез ЭАГ и поражение органов мишеней, что позволит разработать критерии диагностики, оценки степени риска и эффективности терапии ЭАГ на основании анализа провоспалительных маркеров.

#### Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр // Системные гипертензии. – 2010. – № 3.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. ВНОК. – М., 2009.
3. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. – М.: Медиа Медика, 2005. – 784 с.
4. Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2):197-202.
5. Eriksson E.E., Xie X., Werr J., Thoren P., Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J*. 2001 May;15(7):1149-57.
6. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II – induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med*. 2007; 204: 2449-2460.
7. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
8. Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046-2050.
9. Montecucco F., Pende A., Quercioli A., Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011 Jan-Feb;24(1):23-34.
10. Navarro-Gonzalez J.F., Mora C., Muros M., Jarque A., Herrera H., Garcia J. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:2168-2175.
11. Sardo M.A., Campo S., Mandraffino G. et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein-1 expression in hypertensive individuals with normal or increased carotid intima-media wall thickness. *Clin Chem*. 2008;54:814-823.
12. Sesso H.D., Wang L., Buring J.E., Ridker P.M., Gaziano J.M. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007 Feb;49(2):304-10.
13. Stumpf C., John S., Jukic J. et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulation cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:995-1000.
14. Virdis A., Schiffrin E.L. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 Mar;12(2):181-7.