

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Василец Л. М.<sup>1</sup>, Григориади Н. Е.<sup>2</sup>, Гордийчук Р. Н.<sup>3</sup>, Карпунина Н. С.<sup>1</sup>, Кривая А. А.<sup>1</sup>, Щербенев В. М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России

<sup>2</sup>Пермская краевая клиническая больница

<sup>3</sup>Пермская краевая клиническая больница № 2 «Институт сердца»

Исследована концентрация сывороточных маркеров системного воспаления: интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-17 (ИЛ-17), ФНО-альфа и С-реактивного протеина (СРП) у пациентов с артериальной гипертонией. Проанализирована их взаимосвязь с параметрами гемостаза, липидограммы и структурно-функционального ремоделирования миокарда. Показатели цитокинового спектра – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРП у пациентов с артериальной гипертонией повышены в сравнении с пациентами контрольной группы. Продукция цитокинов у пациентов с АГ зависит от выработки других факторов воспаления. В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа предикторную ценность в развитии АГ показали СРП и ФНО- $\alpha$ . Найдены корреляции между показателями воспаления и структурно-функциональным ремоделированием миокарда. Проведенное исследование подтверждает участие воспаления в патогенезе артериальной гипертонии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 $\beta$ , 4, 6, 17, прогнозирование.

## THE FEATURES OF THE INFLAMMATION INDICATORS IN THE GROUP OF THE PATIENTS WITH THE ARTERIAL HYPERTENSION

Vasilez L. M.<sup>1</sup>, Grigoriadi N. E.<sup>2</sup>, Gordiichuk R. N.<sup>3</sup>, Karpunina N. S.<sup>1</sup>, Krivaya A. A.<sup>1</sup>, Scherbenev V. M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PGMA Perm

<sup>2</sup>Perm regional hospital

<sup>3</sup>Perm regional hospital №2

The level of the serum markers – interleukin-1 $\beta$ , -6, -4, -17, C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) of the system inflammation immune answer was studied in the group of the patients with arterial hypertension. The correlations between the inflammation indicators and structurally functional changes of the myocardium, hemostasis and lipidogram were established in the groups of the patients with arterial hypertension. The patients with arterial hypertension had higher level of the serum markers than the patients in the control group. The production of the serum markers depends on production of another markers in the group of the patients with the arterial hypertension. The level of CRP and TNF- $\alpha$  correlated with course of arterial hypertension, structurally functional changes of the myocardium. Our study confirms inflammation participation in pathogenesis of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , -4, -6, -17, prediction.

### Введение

В ряде крупных проспективных эпидемиологических исследований выявлена прогностическая значимость неспецифичного воспаления в отношении развития артериальной гипертонии (АГ) [7,8]. Наиболее простым и информативным методом определения активности системного воспаления на сегодняшний день является анализ сывороточных показателей. В последние годы накапливаются новые данные о связи выявляемых в крови маркеров, как основного маркера и участника воспаления при атеросклерозе и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Постоянно растет интерес к системе цитокинов, изуча-

емому вялотекущему воспалительному процессу с развитием артериальной гипертонии, изучается большое количество медиаторов воспаления.

К наиболее «перспективным» относят С-реактивный протеин, который рассматривается, изучаемый спектр ежегодно расширяется, уточняется возможная роль и место в каскаде воспалительных реакций, сопровождающих различные кардиоваскулярные заболевания [10].

Однако клинических работ по изучению роли системного воспаления в течении АГ и поражении органов-мишеней немного, и их результаты противоречивы. В ряде из них получены данные, подтверждающие существование неспецифического воспаления (subclinical inflammation) при АГ [9]. Так, например, Тарасова О. А. и соавт. выявили положительную корреляцию между СРБ и уровнем АД, что может указывать на участие процессов неспецифического воспаления в течении АГ [5].

Рутковская Н. В. и соавт. убедительно продемонстрировали увеличение концентрации сывороточных провоспалительных маркеров в зависимости от стадии и степени повышения АД, справедливо полагая, что ФНО- $\alpha$  и СРП могут выступать в качестве индикатора органного поражения [4].

Изменение уровня этих маркеров как в сыворотке, так и в тканях при артериальной гипертонии до конца не изучены, нет убедительных данных о возможности существующих взаимосвязей между маркерами воспаления в сыворотке и показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда [6].

Вышеприведенные данные определили цель исследования.

**Цель работы:** исследовать особенности концентрации сывороточных маркеров системного воспаления: интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-4, интерлейкина-17, ФНО- $\alpha$  и СРП у больных с артериальной гипертонией и их взаимосвязь с показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 92 пациента с артериальной гипертонией II стадии, из них 49 мужчин (53,3 %) и 43 женщины (46,7 %), средний возраст составил  $55,6 \pm 11,65$  года. В группу сравнения вошли 33 человека – практически здоровые лица. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Критериями исключения из исследования являлись: ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии (классификация В. Lown), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II ф. к. NYHA; наличие ХБП; сахарный диабет 1 типа и 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), клапанные пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспали-

тельные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением специального комплекса методов оценки структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности сердечного ритма, вариабельности артериального давления, показателей воспаления.

На базе лаборатории «МедЛабЭкспресс» определяли количество С-реактивного протеина высокочувствительным методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень СРП считали нормальным, если он не превышал 5 мг/л. Определялись значения показателей воспаления в сыворотке крови: интерлейкинов 1 $\beta$ , -6, -17, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи соответствующих тест-систем ЗАО «Вектор-БЕСТ», г. Новосибирск. Уровень ФНО- $\alpha$  считали нормальным, если он не превышал 2,5 пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  – 15 пг/мл, ИЛ-6 – 30 пг/мл, ИЛ-17 – 50 пг/мл.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось согласно рекомендациям Объединенного национального комитета по лечению повышенного артериального давления, 1997 г. (ОНК VI, 1997). Измерение производилось с интервалами 15 минут днем (во время бодрствования пациента) и 30 минут ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна [3]. Использовались портативные регистраторы производства фирмы «Петр Телегин» (г. Н. Новгород), анализ данных производился с помощью программы BPLab на совместимом компьютере.

Длительное мониторирование ЭКГ (ДМ ЭКГ) проводили всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Медитек», Россия, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере, программа Astrocard [2].

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. При множественных сравнениях пользовались методом дисперсионного анализа Крускал – Уоллиса (выявление различий в совокупности групп, если их число превышало 2). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмана для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Эффективность диагностических тестов, в частности СРП и ФНО $\alpha$  в отношении такой нозологии, как фибрилляция предсердий проводилась по следующим параметрам: чувствительность (Se), специфичность

(Sp), прогностичность положительного результата (PVP), прогностичность отрицательного результата (PVN), индекс диагностической эффективности (ИДЭ), точка разделения, априорные шансы, апостериорные шансы.

Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

### Результаты и их обсуждение

Характеристика показателей СРП и цитокинового спектра у лиц, вошедших в исследование, отражающая некоторые особенности их воспалительного статуса, представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Уровень показателей воспаления у пациентов с АГ и в контрольной группе

Параметры	СРП, мг/л	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-17, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл
АГ (N=92) M $\pm$ $\delta$	3,6 $\pm$ 3,66	3,2 $\pm$ 3,74	1,2 $\pm$ 1,14	4,7 $\pm$ 4,79	0,9 $\pm$ 3,80	2,5 $\pm$ 3,18
Контроль (N=33), M $\pm$ $\delta$	1,6 $\pm$ 1,27	1,0 $\pm$ 1,74	0,8 $\pm$ 1,46	3,0 $\pm$ 3,82	1,5 $\pm$ 5,52	1,8 $\pm$ 1,12

### Примечание

$p_{1-2}=0,00004$  (СРП),  $=0,000001$  (ФНО- $\alpha$ ),  $=0,02$  (ИЛ-1 $\beta$ ),  $=0,002$  (ИЛ-6).

Пациенты с АГ в отличие от группы сравнения, в целом, имели относительно более высокие значения провоспалительных цитокинов, что позволяет говорить о существовании связи между артериальной гипертонией и воспалительной реакцией с участием определенного набора медиаторов воспаления.

Важные, на наш взгляд, корреляции выявлены между структурно-функциональными параметрами сердца и показателями воспаления: у «гипертоников»: ИЛ-1 обратно коррелировал с ударным объемом ( $R= -0,40$ ,  $p=0,007$ ), ИЛ-6 и СРП влияли на размеры правого желудочка ( $R=0,34$ ,  $p=0,02$  и  $R=0,43$ ,  $p=0,002$  соответственно).

В группе пациентов с АГ продукция того или иного цитокина напрямую зависела от выработки других: СРП и ФНО- $\alpha$  ( $R=0,27$ ,  $p=0,01$ ), СРП и ИЛ-1 $\beta$  ( $R=0,28$ ,  $p=0,01$ ), СРП и

ИЛ-6 ( $R=0,63$ ,  $p=0,00$ ), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  ( $R=0,38$ ,  $p=0,0005$ ), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 ( $R=0,54$ ,  $p=0,00$ ), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17 ( $R=0,34$ ,  $p=0,04$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $R=0,28$ ,  $p=0,01$ ). Слабая связь прослежена между ростом СРП и ИЛ-6 и увеличением возраста ( $R=0,23$ ,  $p=0,04$ , и  $R=0,29$ ,  $p=0,01$ ). Уровень СРП также коррелировал с количеством фибриногена и спонтанной агрегацией тромбоцитов ( $R=0,31$ ,  $p=0,04$ , и  $R=0,47$ ,  $p=0,02$ ), ИЛ-6 – с количеством тромбоцитов в периферической крови ( $R=0,35$ ,  $p=0,049$ ). В этой группе впервые определена связь между уровнем ИЛ-17 и уровнем показателей липидного спектра – холестерина, липопротеидов низкой плотности ( $R=0,34$ ,  $p=0,04$  в обоих случаях).

В ходе установления предикторной ценности отдельных показателей в развитии АГ выделены следующие параметры: СРП ( $Beta=0,264$ ,  $p=0,00$ ), ФНО- $\alpha$  ( $Beta=0,282$ ,  $p=0,00$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа независимую предикторную ценность сохранили эти же компоненты, не снизив свою предсказательную силу (для СРП -  $Beta=0,297$ ,  $p=0,00$ , для ФНО- $\alpha$  –  $Beta=0,291$ ,  $p=0,00$ ) и вновь опередив традиционные факторы риска.

Итогами нашего анализа, посвященного прогнозированию, является факт установления независимой предикторной ценности уровня СРП и ФНО $\alpha$  в отношении развития у больных АГ, а также их влиянием на структурно-функциональное ремоделирование миокарда.

### **Выводы**

1. Показатели цитокинового спектра – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРП у пациентов с артериальной гипертонией повышены в сравнении с контрольной группой.
2. Показатели структурно-функционального ремоделирования миокарда, гемостаза и липидного спектра коррелируют с факторами воспаления. Продукция цитокинов у пациентов с АГ зависит от выработки других факторов воспаления.
3. В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа предикторную ценность в развитии гипертонии показали СРП ( $Beta=0,264$ ,  $p=0,00$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $Beta=0,282$ ,  $p=0,00$ ).

### **Список литературы**

1. Василец Л. М., Агафонов А. В., Хлынова О. В. и др. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93. – № 4. – 642-646 с.
2. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ: Пер. с польск. – М.: Медпрактика, 1998. – 208 с.

3. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999.
4. Рутковская Н. В. и др. Роль иммунного воспаления в развитии гипертонической болезни // Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии: мат-лы IV Всерос.науч.-практ.конф. – М., 2008. – С. 25-26.
5. Тарасова О. А., Василец Л. М., Туев А. В. Влияние ФНО- $\alpha$  на формирование структурно-функционального ремоделирования сердца у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т.8. – № 82. – С. 317-318.
6. Туев А. В., Китаева Е. А., Хлынова О. В. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями. // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 4-7.
7. Chae C. U., Lee R. T., Rifai N. et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // Hypertension. 2001; 38: 399–403.
8. Engstrom G., Janzon L., Berglund G. et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation- sensitive plasma proteins // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2002; 22: 2054–8.
9. Kim Chul Sung, Jung Yul Suh, Bum Soo Kim et al. High Sensitivity C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension // Am J Hypertension 2003; 16: 429–33.
10. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // Cardiovasc. Res. – 2008. – № 79. – P. 360-376.

**Рецензенты:**

Некрутенко Людмила Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Щекотов Владимир Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь.