

УДК 616.12-008.331.1

СИСТЕМА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Радаева О.А., Новикова Л.В.

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
Саранск, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru*

Проверена гипотеза о связи IL-6, sIL-6R с риском развития осложнений у больных эссенциальной артериальной гипертензией за пять лет наблюдения. Проведено комплексное (клинико-биохимическое, иммунологическое, инструментальное) обследование 120 больных ЭАГ со II стадией заболевания. Выявлено, что изменение уровня IL-6 и sIL-6 у пациентов с ЭАГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ их соотношения при ЭАГ имеет прогностическое значение, так как является показателем, сопряженным с нарушением как циркадного ритма артериального давления, так и неблагоприятным воздействием на функциональное состояние щитовидной железы. Дополнительное изучение концентрации растворимого рецептора IL-6 создает предпосылки для более точной оценки суммарного кардиоваскулярного риска, своевременное выявление которого позволит разработать программу для предупреждения развития осложнений на фоне ЭАГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, интерлейкин-6, растворимый рецептор, инфаркт, инсульт

THE SYSTEM OF IL-6 AS A RISK FACTOR OF URGENT CRITICAL CONDITION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Radaeva O.A., Novikova L.V.

Mordovian State N.P. Ogariov University, Saransk, e-mail: vtlbwbyf_79@mail.ru.

Objectives. We tested the hypothesis that serum interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) levels predict cardiovascular events in patients with in essential hypertension (EAH). Methods. We prospectively studied in 120 patients with II stage EAH (68 men and 52 women), 49,5 ± 2,8 years of age. Serum IL-6 and sIL-6R levels were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay. Results. During a median 5-year follow-up, 32 cardiovascular events occurred. Both total IL-6 and sIL-6R levels were direct associated with the risk of cardiovascular events. Patients in the 2 higher quartiles of IL-6 (≥ 18,2 pg/ml) had an increase risk of cardiovascular events compared with patients in the 2 lower quartiles (relative risk: 7,95% confidence interval: 2,6 to 13,3). Patients in the 2 higher quartiles of IL-6 (≥ 18,2 pg/ml) had an increase risk of cardiovascular events compared with patients in the 2 lower quartiles (relative risk: 7,95% confidence interval 2,6 to 13,3). Compared with the third quartile of serum sIL-6R levels (1739–1890 pg/ml), the relative risks the first-ever stroke and the myocardial infarction for patients with II stage EAH were as follows fourth quartile (1891 – 2218 pg /ml), 6 (95% confidence interval, 2,7–10). Conclusions. High serum interleukin-6 (IL-6) and its soluble receptor (sIL-6R) predicted a increased 5-year risk of cardiovascular events in patients with EAH.

Keywords: essential hypertension, interleukin-6, soluble receptor, myocardial infarction, blood stroke

Артериальная гипертензия – ведущий фактор формирования структуры заболеваемости и смертности от патологии сердечно-сосудистой системы [5]. Расчет риска сердечно-сосудистых осложнений проводится в России всем пациентам (шкала SCOR, «Фремингемская модель» и др.), но итоговый риск может быть выше указанного в таблицах за счет влияния клинически не проявляющихся, но патогенетически существующих процессов. Во всем мире ведется поиск новых маркеров, наиболее точно выявляющих пациентов с наивысшей вероятностью фатальных осложнений [10, 11].

Проблема идентификации и количественной оценки отдельных цитокинов для принятия клинического решения является актуальным вопросом при множестве патологий. В основе ЭАГ лежат различные по своей сути провоспалительные механизмы. При этом проявления системной воспалительной реакции, в рамках которой чаще анализируются цитокины у гипертоников,

не ярко выражены и крайне динамичны, а изменения отдельных составляющих не всегда синхронны. В многочисленных исследованиях последних лет [6, 8], развивающихся кардиоиммунологическое направление, в данной области было выявлено много зон неопределенности, что снижает реальную практическую прогностическую ценность цитокинов. Перспективной задачей является разработка интегральных критериев системной цитокиновой реакции при ЭАГ и установление на основе этого клинически значимых эталонных параметров, отражающих риски прогрессирования заболевания.

Цель исследования – проверить гипотезу о связи IL-6, sIL-6R с риском развития осложнений у больных эссенциальной артериальной гипертензией за пять лет наблюдения.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное (клинико-биохимическое, иммунологическое, инструментальное) обследование

дование 120 больных ЭАГ со II стадией заболевания (68 мужчин, 52 женщины). Средний возраст пациентов составил $49,5 \pm 2,8$ лет. Выделено 2 группы пациентов: I группа – 120 человек со II стадией ЭАГ без развития сердечно-сосудистых осложнений за 5 лет наблюдения, II группа – 32 человека со II стадией на момент начала курации, но с развившимися ассоциированными клиническими состояниями за время наблюдения (инфаркт, инсульт, приходящее нарушение мозгового кровообращения и др.). Забор крови проводили в 7.00 и 23.00. Пациенты были предупреждены о необходимости ограничения нетипичной повышенной физической нагрузки в день исследования (из-за способности мышечной ткани при физической нагрузке продуцировать до 35% системного уровня IL-6) во избежание искажения привычного циркадного ритма [7]. Группу сравнения составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Количество IL-6 и sIL-6R определяли иммуноферментным методом с применением тест-систем «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и фирмы Bender MedSystems (Австрия) соответственно. Суточное мониторирование артериального давления проводили по стандартной методике [2].

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0.

Нормальность распределения показателей определяли с помощью одновыборочного критерия Колмагорова – Смирнова. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (M), медианы (Me) и стандартного отклонения (s), а также доверительный интервал для среднего (ДИ 95%). Проведение определения нормальности обосновало использование для сравнения групп t-критерий Стьюдента. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона [3].

Все исследования и измерения производились на оборудовании, прошедшем метрологическую проверку и экспертизу. От всех пациентов получено согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ЭАГ II стадии средний уровень IL-6 в утренние часы составил 18,2 пг/мл, что достоверно выше, чем в контрольной группе – 2,1 пг/мл ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена у пациентов и при анализе содержания sIL-6R – $p < 0,01$ (табл. 1).

Таблица 1

Уровень IL-6 и sIL-6 в сыворотке больных ЭАГ

Показатель	ЭАГ II стадия (n = 120)				Здоровые (n = 60)			
	M	95% ДИ	s	Me	M	95% ДИ	s	Me
IL-6 сывороточный, пг/мл	18,2**	17,3-19,1	4,7	18,2	2,1	1,1-3,1	0,45	2,15
sIL-6, пг/мл	1735**	1698-1772	206	1739	670	161-679	52	668

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Значимых корреляционных связей между данными показателями выявлено не было ($r = 0,2$), что обосновывает анализ системных вариантов влияния. IL-6 передает сигналы клеткам двумя путями: связываясь с рецептором IL-6 на поверхности клеток (IL-6/IL-6R), и трансигнальным путем, соединяясь с растворимым рецептором IL-6 (IL-6/sIL-6R). Для обеих форм передачи сигнала необходимо наличие трансмембранного рецептора gp130. IL-6R обнаружен только в гепатоцитах, моноцитах, макрофагах и лимфоцитах. В то же время рецептор gp130 обнаруживается почти во всех органах. Благодаря sIL-6R IL-6 обладает полиорганным диапазоном влияния, что обосновывает целесообразность изучения уровня IL-6 только совместно с его растворимым рецептором [11]. Выявлено, что среди больных ЭАГ наивысший утренний уровень IL-6 – 31,5 пг/мл (ДИ от 30,1 до 32 пг/мл) имеют лица с отрицательным систолическим индексом ночного снижения, т.е. «Night-peaker». При сравнении группы «Dipper» (78 человек) и «Non – dipper» (35 человек) было отмечено, что данный

показатель был в 1,8 раза выше у больных с недостаточным снижением систолического артериального давления в ночное время («Non – dipper»), чем в группе «Dipper»: соответственно 22,5 (1,6) пг/мл и 14 (0,94) пг/мл ($p < 0,001$). Обнаружено, что повышенное содержание IL-6 приводит к дневной сонливости и усталости. При этом в 65% случаев его среднесуточный уровень достоверно не отличался в группе «Dipper» от «Non – dipper» за счет разнонаправленного изменения в ночное время ($p > 0,05$). Однако в группе «Non – dipper» выявлено более высокое содержание sIL-6R ($p < 0,001$) в сравнении с другими пациентами. У 20% больных в ночное время и IL-6, и sIL-6R были достоверно выше, что в 100% случаев соотносилось с повышенной вариабельностью систолического давления за ночные часы (рассчитывается как отклонение от суточного ритма) и сопровождалось кризовым течением ЭАГ. У данной категории лиц за пять лет наблюдения был зарегистрирован наивысший показатель сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт, инсульт), развившихся в предутренние часы (83%).

Достоверного отличия утреннего и ночного уровня sIL-6R в среднем у больных ЭАГ выявлено не было: 1735 (206) и 1698 (200) пг/мл ($p > 0,05$). Но при развитии в ночное время гипертонического криза (5 наблюдений) уровень растворимого рецептора резко снижался в утренние часы и был сопоставим с группой контроля. При анализе выше указанных индивидуальных случаев было выявлено, что пациенты в вечерние часы имели непривычную физическую нагрузку. Известно, что мышечная ткань при физической активности секретирует IL-6 в объеме, составляющем 30% от системного [7], что наиболее выражено на фоне недостаточного поступления энергосубстрата в организм. Угнетение секреции IL-6 происходит при введении глюкозы в период физической нагрузки. Максимум секреции наблюдается спустя 1–3 ч после нагрузки, что возвращает циркадный ритм синтеза данного цитокина. В норме пик синтеза приходится на дневное время.

При среднем сроке наблюдения 5 лет отмечено возникновение 32 случаев сердечно-сосудистых осложнений в виде инфаркта (6 человек), инсульта (8 человек), транзиторной ишемической атаки (18), развитие которых является фактором, увеличивающим

стадию ЭАГ. Частота осложнений была независимо связана с уровнем IL-6. Абсолютный риск развития транзиторных ишемических атак, инфаркта и инсульта в первом и втором квартилях, а также между третьим и четвертым, достоверно не отличались (95% ДИ отношения рисков между выше указанными группами включают единицу, $p < 0,05$), что обосновало выделение двух групп по уровню IL-6. Риск развития осложнений при уровне IL-6 в интервале от 18,2 до 30,2 пг/мл в 7 раз выше, чем при уровне от 5,8 до 18,1 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$). Аналогично обоснование расчета риска развития инфаркта и инсульта как наиболее опасных сердечно-сосудистых катастроф (с исключением транзиторных ишемических атак) в тех же интервалах. Абсолютный риск при уровне IL-6 в интервале от 18,2 до 30,2 пг/мл в 13 раз выше, чем в интервале от 5,8 до 18,1 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$). Разность рисков между квартилями соответствовала значимым уровням, что указывает на клиническую ценность данных интервалов при учете индивидуального риска (табл. 2).

Таблица 2

Риск развития осложнений в течение 5 лет у больных ЭАГ в зависимости от уровня IL-6

Показатель	I квартиль (5,8–13,9) пг/мл <i>n</i> = 30	II квартиль (14–18,1) пг/мл <i>n</i> = 30	III квартиль (18,2–22,1) пг/мл <i>n</i> = 30	IV квартиль (22,2–30,2) пг/мл <i>n</i> = 30
	Пациенты с осложнениями (из них: инфаркт, инсульт)	1 (0)	3 (1)	12 (4)
Абсолютный риск развития осложнений в течение 5 лет [95% ДИ]	3,33% [0–10%]	10% [2,6–26,4%]	40% [24,6–57,5%]	53,3 [36–70%]
	6,7% [от 0,4 до 13%]		47% [41,7–52,3%]	
Отношение рисков развития осложнений в течение 5 лет [95% ДИ]	I квартиль – II квартиль $p > 0,05$		III квартиль/IV квартиль 1,32 [0,53–1,86]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 7 [2,64–18,4]*			
Разность абсолютных рисков осложнений [95% ДИ]	I квартиль – II квартиль 6,67% [от 0 до 18%]		III квартиль – IV квартиль 13,3% [16–62%]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 40,3 [26,3–54,4]*			
Абсолютный риск инфаркта, инсульта за 5 лет [95% ДИ]	0	3,33% [0–10%]	13,3 [1,17–25%]	30% [13,6–25%]
	1,67% [до 4,91%]		21,67% [от 11,24 до 32%]	
Отношение рисков развития инфаркта, инсульта [95% ДИ]	–		III квартиль/IV квартиль 2,3 [0,85–6,4]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 13 [2–87]*			
Разность абсолютных рисков инфаркта, инсульта [95% ДИ]	[I квартиль – II квартиль] – [III квартиль – IV квартиль] 20 [9,5–31,5]*			

Примечание. * – $p < 0,05$.

Учитывая, что IL-6 реализует свое влияние через рецепторный компонент, патогенетически значимо проанализировать у лиц с ЭАГ динамику sIL-6. Абсолютный риск развития осложнений в первом и втором квартилях, а так же между третьим и четвертым достоверно не отличались ($p > 0,05$), что позволило разделить больных ЭАГ на

две группы и по уровню sIL-6. Риск развития осложнений, отражающих прогредиентное течение заболевания, при уровне sIL-6 в верхних квартилях (от 1739 до 2318 пг/мл) в 52 раза выше, чем при уровне от 1160 до 1738 пг/мл, доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Риск развития осложнений у больных ЭАГ в зависимости от уровня sIL-6

Показатель	I квартиль (1360–1586)	II квартиль (1587–1738)	III квартиль (1739–1890)	IV квартиль (1891–2218)
	N = 30	N = 30	N = 30	N = 30
Количество больных с осложнениями (из них: инфаркт, инсульт)	0	1 (0)	10 (2)	21 (12)
Абсолютный риск развития осложнений в течение 5 лет	0	3,33 % [0–10 %]	33 % [16–50 %]	70 % [54–86 %]
	1,5 % [0–9 %]		52 % [40–65 %]	
Отношение рисков развития осложнений в течение 5 лет [95 % ДИ]	–		III квартиль/IV квартиль 2,1 [0,5–10]	
	[I квартиль – II квартиль]/[III квартиль – IV квартиль] 34 [4,6–133]*			
Разность абсолютных рисков осложнений [95 % ДИ]	I квартиль – II квартиль 29,7 % [11,7–47 %]		III квартиль – IV квартиль 37 % [14–60 %]	
Абсолютный риск развития инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	0 %		6,67 % [0,8–22,4 %]	40 % [24,6–57,7 %]
Отношение рисков развития инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	–		III квартиль/IV квартиль 6,06 [1,73–10,5]*	
Разность абсолютных рисков инфаркта, инсульта [95 % ДИ]	–		III квартиль – IV квартиль 33,3 % [13,7–52,9 %]*	

Примечание. * – $p < 0,05$.

Абсолютный риск инфаркта, инсульта при sIL-6 в интервале от 1891 до 2318 пг/мл в 6 раз выше, чем в третьем квартиле (от 1739 до 1890 пг/мл), доверительный интервал отношения рисков указывает на их значимое различие ($p < 0,05$).

При сопоставлении средних уровней IL-6 и sIL-6 у больных I и II групп выявлено их достоверное различие ($p < 0,01$), имеющее прогностическое значение в популяции (табл. 4).

Таблица 4

Уровень IL-6 и sIL-6 в сыворотке больных ЭАГ в зависимости от развития осложнений

Показатель	I группа (n = 86)				II группа (n = 34)			
	M	95 % ДИ	Me	p	M	95 % ДИ	Me	p
IL-6 (пг/мл)	17	16–18	17,2	0,01	21,3	20,2–22,4	21,8	0,01
sIL-6 (пг/мл)	1735	1698–1772	1739	0,01	1905	1864–1946	1900	0,01

Заключение

В проспективном исследовании выявлено, что изменение уровня IL-6 и sIL-6 у пациентов с ЭАГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ их соотношения при ЭАГ имеет прогностическое значение, так как является показателем, сопряженным с нарушением циркадного ритма артериального давления, так и неблагоприятным воздействием

на функциональное состояние щитовидной железы. Дополнительное изучение концентрации растворимого рецептора IL-6 создаст предпосылки для более точной оценки суммарного кардиоваскулярного риска, своевременное выявление которого позволит разработать программу для предупреждения развития осложнений на фоне ЭАГ.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-4454.2012.7

Список литературы

1. Гусев Е.Ю. Методология изучения системного воспаления / Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 1 – С. 15–23.

2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–34.

3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина. – 2011. – 480 с.

4. Радаева О.А., Новикова Л.В. Цитокиновый профиль больных эссенциальной артериальной гипертензией на фоне гипотиреоза // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2007. – № 6. – С. 195–198.

5. Российский статистический ежегодник. 2011: Стат. сб. – М.: Росстат, 2011. – 795 с.

6. Сафроненко А.В. Иммунологические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии / Ю.С. Макляков, Г.Г. Харсеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2 – С. 124–127.

7. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 3. – С. 3–10.

8. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai, N. Cook // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – № 6. – P. 611–619.

9. Modeling and Simulation with Hybrid Functional Petri Nets of the Role of Interleukin-6 in Human Early Haematopoiesis / S. Troncale, F. Tahi, D. Campard, Jean-Pierre Vannier, J. Guespin // – 2006. – Proceedings of the Pacific Symposium, Maui, Hawaii, USA, 3-7 January 2006. – World Scientific 2006. – № 11. – P. 427–438.

10. Ohlsson C. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men / E. Barrett-Connor, S. Bhasin // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – № 58(16). – P. 1674–1681.

11. Plasma tissue kallikrein level is negatively associated with incident and recurrent stroke: a multicenter case-control study in China / Q. Zhang, H. Ding, J. Yan, W. Wang, A. Ma, Z. Zhu, K. Cianflone, F.B. Hu // Ann Neurol. – 2011. – № 70(2). – P. 265–273.

References

1. Gusev E.Ju., Jurchenko L.N., Chereshev V.A., Zotova N.V. Citokiny i vospalenie (Cytokines & inflammation), 2008, no. 1, pp. 15–23.

2. Chazova I.E., Ratova L.G., Bojcov S.A., Nebieridze D.V., Sistemnye gipertenzii [System Hypertension], 2010, no. 3, pp. 5–34.

3. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine [How To Report Statistics in Medecine], Moscow, 2011, 480 p.

4. Radaeva O.A., Novikova L.V. Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov [Vestnik Peoples Friendship University of Russia], 2007, no. 6, pp. 195–198.

5. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2011: Stat.sb. Rosstat. – Moscow, 2011, 795 p.

6. Safronenko A.V., Makljakov Ju.S., Harseeva G.G. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental researches], 2012, no. 2, pp. 124–127.

7. Shvart V. Citokiny i vospalenie [Cytokines & inflammation], 2009, no. 3, pp. 3–10.

8. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score, JAMA. 2007. Vol.297. no. 6. pp. 611–619.

9. Troncale S. Modeling and Simulation with Hybrid Functional Petri Nets of the Role of Interleukin-6 in Human Early Haematopoiesis / S. Troncale, F. Tahi, D. Campard, Jean-Pierre Vannier, J. Guespin 2006. Proceedings of the Pacific Symposium, Maui, Hawaii, USA, 3-7 January 2006. World Scientific 2006. no. 11. pp. 427–438.

10. Ohlsson C. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men / E. Barrett-Connor, S. Bhasin // Journal of the American College of Cardiology. 2011. no. 58(16). pp. 1674–1681.

11. Zhang Q., Ding H., Yan J., Wang W., Ma A., Zhu Z., Cianflone K., Hu F.B. Plasma tissue kallikrein level is negatively associated with incident and recurrent stroke: a multicenter case-control study in China, Ann Neurol. 2011. no. 70 (2). pp. 265–273.

Рецензенты:

Потатуркина-Нестерова Н.И., д.м.н., профессор, зав. курсом микробиологии кафедры общей и клинической фармакологии, ФВПОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Карзакова Л.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 медицинского факультета, ФВПОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.