

УДК 616.12-036-008.64-008.331.1-097

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Харсеева Г.Г.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: andrejsaf@mail.ru

Статья посвящена изучению роли воспаления в развитии рефрактерной артериальной гипертензии у 120 больных. В ходе изучения цитокиновой системы при артериальной гипертензии выявлены два тесно взаимосвязанных процесса: во-первых, дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6) и противовоспалительными цитокинами (интерлейкин-4, интерферон- γ) с преобладанием первых над вторыми; во-вторых, нарастание вышеуказанного разобщения при рефрактерной артериальной гипертензии. Установлено, что общие маркеры воспаления (С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы) и провоспалительные цитокины повышены у больных рефрактерной артериальной гипертензией. Обнаруженные ассоциативные связи у больных артериальной гипертензией между содержанием в крови цитокинов и артериального давления позволяют дать обоснованное заключение о влиянии иммунологических регуляторных систем на течение артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рефрактерность к лечению, цитокины, воспаление

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Safronenko A.V., Maklyakov Y.S., Harseeva G.G.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: andrejsaf@mail.ru

Article is devoted to the study of the role of inflammation in the development of resistant hypertension in 120 patients. A study of cytokines with hypertension found two closely interrelated process: firstly, the imbalance between hyperproduction pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-6) and anti-inflammatory cytokines (interleukin-4, interferon- γ) dominated the first of the second; secondly, increasing the fragmentation in resistant hypertension. Found that common markers of inflammation (C-reactive protein, circulating immune complexes) and pro-inflammatory cytokines increase in patients with resistant arterial hypertension. Affiliations found in patients with arterial hypertension between the content of blood cytokines and blood pressure can give an informed opinion on the impact of immunological regulatory systems for arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, resistant hypertension, cytokines, inflammation

Резистентная к терапии артериальная гипертензия (РАГ), несмотря на совершенствование методов диагностики артериальной гипертензии (АГ), наличие широкого спектра антигипертензивных препаратов, не стала исчезающим феноменом. Согласно данным экспертов ВОЗ, у больных, лечимых антигипертензивными препаратами, только у 50% удается достичь контроля АД [1]. Распространенность резистентной АГ среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, составляет 3–24% [1].

Литературные данные, посвященные изучению механизмов возникновения рефрактерности, единичны и фрагментарны. Широко изучаемое в последние годы иммунное повреждение с воспалением сосудистой стенки может играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [2], а также значимо и в патогенезе РАГ. В связи с тем, что терапевтический эффект гипотензивных препаратов чаще всего опосредован влиянием на состояние эндотелия [3], не исключается существование функционального дисбаланса регуляторных цитокинов у больных РАГ. Такая возможность продиктована тем, что компоненты иммунной системы обладают прямой

и опосредованной способностью повреждать и активировать эндотелиальные клетки. Т-хелперные лимфоциты координируют иммунный ответ путем контактных межклеточных взаимодействий и выделения в межклеточную среду цитокинов, которым отводится особая роль в индукции сосудистого повреждения [4]. Выявление механизмов, усиливающих или нейтрализующих эндотелиотропное действие повреждающих факторов при АГ, является перспективной областью исследований.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось изучить взаимосвязь изменений цитокинового профиля в патогенезе развития резистентности у больных АГ.

Материалы и методы исследования

Основу работы составили результаты комплексного клинического, инструментально-лабораторного обследования 120 больных АГ. Резистентная к лечению АГ была выявлена у 22 (18,3%) пациентов, которые были объединены в 1-ю группу. 98 (81,7%) больных с контролируемой АГ составили 2-ю группу. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью мониторов Cardio Tens – 01 и Meditech card(x)plote (Венгрия). Иммунологическое

исследование включало определение С-РБ в сыворотке крови методом латекс-агглютинации полуколичественным способом, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем, концентрации в сыворотке крови фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), γ-интерферона (ИФ-γ). Содержание вышеперечисленных цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Результаты исследования были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 7.0 с применением методов описательной статистики и корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели уровней АД у больных АГ по результатам офисного измерения АД и СМАД представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели суточного мониторинга АД у больных АГ и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 98)	Контрольная группа (n = 30)
Офисное САД, мм рт. ст.	152,5 ± 2,2**	133,7 ± 1,6*	125,2 ± 1,3
Офисное ДАД, мм рт. ст.	99,4 ± 2,1**	87,4 ± 1,7*	72,3 ± 2,1
САД-24, мм рт. ст.	149,7 ± 2,3**	130,7 ± 2,5*	121,9 ± 1,5
ДАД-24, мм рт. ст.	92,1 ± 1,8**	83,2 ± 2,0	81,2 ± 2,8
Вариабельность САД, мм рт. ст.	19,7 ± 1,7**	15,6 ± 1,2*	11,4 ± 2,3
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	17,5 ± 1,3*	14,3 ± 1,4	11,2 ± 2,7
СНС САД, %	14,5 ± 1,7**	9,5 ± 1,2	7,9 ± 1,8
СНС ДАД, %	14,1 ± 1,8*	12,6 ± 1,7	10,03 ± 1,3

Примечание. * – достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, ** – достоверные отличия по сравнению со 2-й группой при $p < 0,05$, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СНС – степень ночного снижения.

Показатели систолического и диастолического АД при офисном измерении в группе больных РАГ и АГ были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, но между собой не различались ($p > 0,05$). Для суточного профиля АД больных РАГ было характерно достоверное отсутствие адекватного снижения САД и ДАД в ночные часы, а также повышение показателей нагрузки САД и ДАД за все периоды мониторинга по сравнению с аналогичными параметрами у больных АГ.

При распределении больных по степени ночного снижения АД выявлено, что среди пациентов 2-й группы преобладали больные с оптимальной степенью ночного снижения АД (дипперы) ($n = 91$; 92,9%). Суточный профиль АД с недостаточной степенью ночного снижения АД (нон-дипперы) встречался среди этих пациентов в 7,1% ($n = 7$). Среди пациентов с РАГ также преобладали дипперы ($n = 12$; 54,5%), однако наблюдалось увеличение числа нон-дипперов ($n = 6$; 27,3%), а в 18,2% ($n = 4$) отмечалось повышение АД в ночное время (найт-пикеры). Таким образом, среди пациентов с РАГ повышалось количество больных с недостаточной степенью ночного снижения АД.

Таким образом, у больных РАГ по результатам СМАД установлена более высокая гемодинамическая нагрузка на сосуды по сравнению с пациентами с контролируемым заболеванием. При офисном измерении АД также были обнаружены более высокие цифры систолического и диастолического АД по сравнению с контролируемой АГ в 1-й группе.

Содержание цитокинов крови у больных изучаемых групп отражено в табл. 2.

В ходе изучения цитокиновой системы при АГ нами выявлено два тесно взаимосвязанных процесса: во-первых, дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, ИФ-γ) с преобладанием первых над вторыми; во-вторых, нарастание вышеуказанного разобщения при РАГ.

У больных АГ установлено многократное возрастание содержания в крови ФНО-α: в 1-й группе – в 12,8 раз ($p < 0,001$), во 2-й группе – в 9,05 раз ($p < 0,001$). ФНО-α активирует индуцибельную NO-синтазу, что через ряд механизмов приводит к снижению NO, синтезируемой под воздействием эндотелиальной NOS [8]. Другой

провоспалительный цитокин ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой у больных РАГ повышался в 4,2 раза ($p < 0,001$), а при АГ – в 3 раза ($p < 0,001$) (табл. 2). Примечательным оказался факт, что уровень ИЛ-6 был достоверно выше ($p < 0,001$) у пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время, чем в группе дипперов ($6,72 \pm 0,22$ пг/мл против $4,38 \pm 0,29$ пг/мл). Учитывая циркадный ритм выработки ИЛ-6 [6], можно полагать, что изменение его количества является одним из факторов, приводящих к неадекватному снижению АД в ночное время, что является неблагоприятным компонентом, способствующим ремоделированию сосудов, поражению органов-мишеней и приводит к повышению риска

развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. ИЛ-6, являясь растворимым длиннодистантным медиатором, влияет на гепатоциты и выработку СРБ [9]. При обследовании больных в 1-й группе уровень СРБ был выше по сравнению со 2-й группой на 22,2% ($p < 0,05$). СРБ способен связывать и нейтрализовать медиатор парасимпатической системы – ацетилхолин, влияя на эндотелий-зависимые реакции сосудов и сердца, снижая его гипотензивный эффект [7]. Продукты активных форм кислорода совместно с СРБ через FcεRI вызывают дополнительный синтез тучными клетками провоспалительного ФНО-α [7]. У больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой был выше ($p < 0,05$) и уровень ЦИК (на 11,1%).

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля и маркеры воспаления у больных РА и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа ($n = 22$)	2-я группа ($n = 98$)	Контрольная группа ($n = 30$)
ИЛ-4, пг/мл	$7,33 \pm 0,26$	$7,79 \pm 0,31^*$	$6,64 \pm 0,42$
ИЛ-6, пг/мл	$6,89 \pm 0,22^*$	$4,93 \pm 0,31^*$	$1,66 \pm 0,05$
ФНО-α, пг/мл	$7,28 \pm 0,38^{**}$	$5,16 \pm 0,26^*$	$0,57 \pm 0,02$
ИФ-γ, пг/мл	$34,78 \pm 3,21^{**}$	$54,12 \pm 3,15^*$	$2,11 \pm 0,08$
С-РБ, мг/л	$9,35 \pm 0,83^{**}$	$7,65 \pm 0,64^*$	$1,73 \pm 0,06$
ЦИК, ед. опт.пл.	$134,85 \pm 3,72^{**}$	$121,34 \pm 3,17^*$	$47,62 \pm 2,45$

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

У больных АГ наблюдалось многократное возрастание концентрации ИФ-γ в крови относительно нормальных значений: в 1-й группе – в 16,5 раз ($p < 0,001$), во 2-й группе – в 25,6 раза ($p < 0,001$). Из исследуемых противовоспалительных цитокинов у больных 1-й группы достоверно ниже ($p < 0,001$) был уровень только ИФ-γ (на 35,7%). При понижении уровня синтеза противовоспалительных цитокинов содержание провоспалительных увеличивается, что приводит к нарастанию активности патологического процесса и быстрому его прогрессированию в виде поражения органов-мишеней [5]. Межгрупповых различий концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у пациентов с АГ не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, у больных АГ в крови было повышено содержание общих маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов. При неконтролируемом течении АГ содержание провоспалительных цитокинов повышалось.

Проведение корреляционно-регрессионного анализа выявило наличие тесной прямой достоверной взаимосвязи между

средним артериальным давлением и содержанием в крови ФНО-α ($r = 0,73$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($r = 0,68$, $p < 0,001$), ИФ-γ ($r = 0,65$, $p < 0,001$), С-РБ ($r = 0,54$, $p < 0,001$). Обнаруженные ассоциативные связи у больных АГ между содержанием в крови цитокинов и АД позволяют дать обоснованное заключение о влиянии иммунологических регуляторных систем на течение АГ.

Выводы

1. Активация системы цитокинов у больных АГ сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов.
2. Содержание провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления в сыворотке крови у больных АГ имеет достоверную связь с основными клиническими проявлениями заболевания и свидетельствует об участии иммунологических механизмов в формировании резистентности к антигипертензивной терапии.

Список литературы

1. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6, №2. – С. 206–211.

2. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов, А.Н. Рогоза и др. // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. 2, №2. – С. 45–49.

3. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью // Тер. арх. – 2007. – №12. – С. 62–67.

4. Радаева О.А., Новикова Л.В., Аношкина Г.Б. Цитокиновый профиль у больных с артериальной гипертензией // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 86.

5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16–23.

6. Суточная динамика спектра цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками интактных мышей / В.А. Труфакин, С.В. Сенников, А.В. Шурлыгина, И.Г. Ковшик и др. // Бюлл. экп. биол. и мед. – 2007. – №10. – С. 448–451.

7. Koffler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, №3. – P. 205–213.

8. Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A.L. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology // Molecular systems biology. – 2007. – №3. – P. 124.

9. Makita S., Nakamura M., Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid Intima-media complex thickness and plaque formation in the general population // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2138–2142.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики Федерального ГОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

Шлык С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4 ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 19.12.2011.