

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Швечикова Владислава Павловна

студент Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина, г. Киев

Джунь Яна Юрьевна

студент Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина, г. Киев

Бычков Олег Анатольевич

научный руководитель, канд. мед. наук, ассистент Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, Украина, г. Киев

Бычкова Нина Григорьевна

В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что при артериальной гипертензии (АГ), отягощенной различными факторами риска, в частности наличием хронических очагов воспаления, наблюдается потенцирование нарушений липидного и углеводного обменов, риска развития атеросклероза, активации провоспалительных цитокинов. В результате сочетания патологических процессов происходит повреждение эндотелия, который теряет противовоспалительные, антиоксидантные, антитромботические свойства, в результате чего нарушается перфузия крови и развивается гипоксия тканей [2; 7; 8].

В экспериментальных исследованиях доказано, что повышение артериального давления (АД) является достаточным стимулом для усиления эндогенной продукции ФНО- α , а кратковременная гемодинамическая перегрузка давлением, а также пассивное растяжение миокарда обуславливают повышение биосинтеза ФНО- α кардиомиоцитами [1; 8].

Сочетание же АГ с другими очагами воспаления, в частности остеоартрозом (ОА), вызывает весьма значительные изменения функционального состояния иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторные расстройства. Данный факт объясняется тем, что при наличии ОА в иммунной системе происходят аналогичные изменения, что доказано в иммунологической концепции развития ОА. Эти изменения проявляются в виде дисбаланса иммунных факторов защиты и агрессии, в том числе дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в суставном хряще и синовиальной оболочке [5; 6; 9].

Цель работы – изучить динамику уровня про- и противовоспалительных цитокинов и определить их роль в течении артериальной гипертензии и при ее сочетании с остеоартрозом.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 73 больных АГ в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст – $57,2 \pm 6,8$ лет). В дизайн исследования были включены пациенты с артериальной гипертензией II стадии, которые имели 2 степень повышения АД (САД – $168,4 \pm 3,7$ мм рт. ст.; ДАД – $102,3 \pm 2,9$ мм рт. ст.). Среди них изолированная АГ наблюдалась у 36 больных, у 37 пациентов было обнаружено сочетание АГ и ОА. Диагноз АГ, её стадию и степень повышения АД устанавливали согласно с Приказом № 436 от 03.07.2006 года и согласно с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины 2008, 2010 [3]. Диагноз ОА устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Ассоциации ревматологов Украины (2000 г.) и в соответствии с Приказом № 676 от 12.10.2006 г. [4]. Рентгенологическую

стадию ОА определяли критериями Kellgren и Lawrence, при этом II стадия ОА встречалась в 64,86 % обследуемых пациентов, III – у 35,14 %. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц, рандомизированных по возрасту и полу.

Иммунологическое обследование больных проводилось на 1-2 день госпитализации и после 6 месяцев комплексного лечения. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов оценивали с помощью сертифицированных в Украине иммуноферментных наборов «Вектор Бест» (Россия) по методике, разработанной фирмой-производителем. Степень повышения АД определяли с помощью измерения офисного артериального давления, а также при помощи суточного мониторинга артериального давления монитором АВМР-04 компании Meditech (Венгрия). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft XP “Excel”, а также с помощью стандартной версии Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализируя данные, полученные при изучении цитокинового статуса, установлено, что у больных АГ II стадии наблюдаются выраженные нарушения в иммунной системе (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели цитокинового статуса у больных артериальной гипертензией и при её сочетании с остеоартрозом (M ± m)

| Иммунологические показатели | Больные АГ (n = 36) | Больные АГ с ОА (n = 37) | Контроль |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------|----------|
| ФНО-α, пг/мл | 82,6±4,9* | 114,6±7,8* ** | 4 |
| ИЛ-1β, пг/мл | 84,7±5,1* | 107,1±8,9 * ** | 39 |
| ИЛ-6, пг/мл | 21,3±2,1* | 65,7±4,8 * ** | 10 |
| ИЛ-8, пг/мл | 14,7±1,65 | 26,6±2,35* ** | 1 |
| ИЛ-4, пг/мл | 26,5±3,1 | 12,9±1,4 * ** | 25 |
| СРП, мг/мл | 7,4±0,48* | 12,2±1,45* ** | 3 |
| sICAM-1, нг/мл | 318,4±11,8* | 397,2±13,1* ** | 27 |

*Примечания: * – достоверность различий показателей с контрольной группой (p < 0,05); ** – достоверность различий показателей между группами больных, n – количество больных*

Анализ сывороточных маркеров воспаления показал, что у больных АГ II стадии без сопутствующего ОА наблюдается умеренная выраженность процессов системного иммунного воспаления, при котором установлено достоверное по сравнению с показателями здоровых лиц увеличение содержания ФНО-α в 1,96 раза (p < 0,05), ИЛ-1β – в 2,13 раза (p < 0,05), ИЛ-6 – в 2,12 раза (p < 0,05), СРП – в 2,14 раза (p < 0,05), sICAM-1 – на 18,46 % (p < 0,05).

У пациентов с АГ II стадии и сопутствующим ОА был выявлен выраженный дисбаланс цитокинового статуса за счет преобладания провоспалительных интерлейкинов, СРП и растворимой молекулы адгезии sICAM-1, при этом все показатели имели статистически достоверную разницу показателей у больных АГ II стадии без ОА.

Полученные результаты показывают, что поражение эндотелиальных клеток повышенным АД при артериальной гипертензии приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и повышенной экспрессии CD54 антигена на лейкоцитах, мембранах эндотелиальных клеток, лимфоцитов, что приводит к повышению количества sICAM-1 и СРП, а также дальнейшему повреждению сосудов и развитию эндотелиальной дисфункции. Сочетание АГ с ОА, как вторым очагом воспалительного процесса в организме углубляет имеющиеся изменения в иммунной системе за счет усиления иммуновоспалительных и аутоиммунных реакций.

Повторный анализ показателей цитокинового статуса у больных АГ II стадии с сопутствующим ОА показал (табл. 2), что в результате проведенного лечения было установлено уменьшение сывороточного содержания провоспалительных цитокинов: ФНО-α

на 32,8 % ($p < 0,05$), однако он сохранялся выше показателей контрольной группы на 79,43 % ($p < 0,05$); уровень ИЛ-1 β снизился на 33,78 % ($p < 0,05$), однако он превышал данные у здоровых лиц на 74,02 % ($p < 0,05$). Содержание ИЛ-6 после проведенного лечения уменьшилось на 59,21 % ($p < 0,05$), однако оставалось выше показателя контрольной группы на 157,28 % ($p < 0,05$).

Уровень ИЛ-8 снизился на 47,63 % до значений, которые достоверно не отличались от данных у здоровых лиц. Содержание противовоспалительного ИЛ-4, наоборот, в процессе лечения повысилось на 72,18 % до значений, которые достоверно не отличались от нормы.

Уровень СРП в динамике лечения достоверно уменьшился на 61,18 % ($p < 0,05$), хотя и не достиг уровня здоровых лиц, превысив его на 44,57 %. Аналогичную тенденцию имел и уровень циркулирующей молекулы адгезии sICAM-1, который в процессе лечения снизился на 25,48 % до значения, превышающего норму на 7,5 % ($p > 0,1$).

Таблица 2.

Динамика содержания цитокинов у больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом ($M \pm m$)

| Показатель | Больные АГ II стадии с ОА (n = 37) | | Контроль |
|-----------------------|------------------------------------|----------------------|----------|
| | До лечения | Через 6 месяцев | |
| ФНП- α , пг/мл | 114,6 \pm 7,8* | 75,9 \pm 3,12 * ** | |
| ИЛ-1 β , пг/мл | 107,1 \pm 8,9 * | 68,6 \pm 2,41 * ** | |
| ИЛ-6, пг/мл | 65,7 \pm 4,8 * | 26,5 \pm 1,31 * ** | |
| ИЛ-4, пг/мл | 12,9 \pm 1,4 * | 22,7 \pm 1,17 ** | |
| ИЛ-8, пг/мл | 26,6 \pm 2,35* | 14,5 \pm 0,69 ** | |
| СРП, мг/мл | 12,2 \pm 1,45* | 5,06 \pm 0,21 * ** | |
| sICAM-1, нг/мл | 397,2 \pm 13,1* | 296,3 \pm 12,5 ** | |

Примечания * - достоверность различий показателей с контрольной группой ($p < 0,05$); ** - достоверность различий показателей в динамике лечения ($p < 0,05$); n - количество больных

Следует отметить, что положительная динамика показателей цитокинового статуса сопровождалась улучшением клинического состояния больных и достижением целевых уровней АД у пациентов (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика показателей САД та ДАД у больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом ($M \pm m$)

| Показатель | Больные АГ (n = 36) | | Больные АГ с ОА (n = 37) | | Контроль |
|------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|------------------|----------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | |
| Офисное САД, мм рт.ст | 165,4 \pm 2,8 | 129,4 \pm 2,4* | 169,6 \pm 4,1 | 134,2 \pm 2,5* | |
| Офисное ДАД, мм рт.ст. | 101,6 \pm 2,1 | 80,4 \pm 1,2* | 103,6 \pm 3,2 | 82,1 \pm 1,4* | |

Примечания: * - достоверность различий показателей в динамике лечения ($p < 0,05$)

При первичном обследовании, проведенном при госпитализации больных в стационар, отмечалось повышение САД у больных с АГ до $165,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. и ДАД до $101,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. У больных АГ с ОА наблюдалось повышение САД и ДАД до $169,6 \pm 4,1$ мм рт. ст. и $103,6 \pm 3,2$ мм рт. ст. соответственно. Кроме того, у больных были жалобы на головную боль в височных и теменных областях, периодические боли в области сердца, головокружение.

После проведенного лечения у пациентов обеих групп удалось достичь целевых уровней офисного АД. Так, у больных с изолированной АГ уровень САД составлял $129,4 \pm 2,4$ мм рт. ст., у больных АГ с ОА – $134,2 \pm 2,5$ мм рт. ст. Уровень ДАД составлял $80,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. и $82,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. соответственно. При проведении лечения больные не отмечали негативных побочных реакций или случаев индивидуальной непереносимости препаратов.

Выводы. Для больных АГ характерно повышение сывороточного содержания провоспалительных цитокинов, количества sICAM-1 и CRP, которое прямопропорционально связано со стадией заболевания. Сочетание АГ с ОА как вторым очагом воспалительного процесса в организме углубляет имеющиеся изменения в иммунной системе за счет усиления иммуновоспалительных и аутоиммунных реакций. Применение комбинированного лечения позволяет достичь положительного, хотя и не полного, восстановления измененных показателей иммунной системы, в частности главного из них – уровня провоспалительных цитокинов, что совпадает с улучшением клинического состояния больных и достижением целевых уровней АД у пациентов.

Список литературы:

1. Ковалева О.Н. Фактор некроза опухолей – α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Імунологія та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 64–66.
2. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.В. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис. – 2007. – № 4(60) – С. 53–55.
3. Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим.
4. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10. 2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».
5. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] //Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 3 (41). – С. 68–73.
6. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова. – К.: Книга плюс, 2006. – 680 с.
7. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2008. – 1404 с.
8. Соломатіна Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – № 4. – С. 98–104.
9. Bonnet C.S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C.S. Bonnet, D.A. Walsh // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44, № 1. – P. 7–16.