

Характеристика субклинического воспаления у больных с неосложненной артериальной гипертонией.

216-221

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, О.А. Доготарь, С.В. Виллевальде, Т.Ш. Мирилашвили.
Российский университет дружбы народов, ГКБ № 64, г. Москва

Резюме

Важная роль в прогрессировании сосудистых и органных нарушений при АГ принадлежит воспалению и оксидативному стрессу. Цель исследования - изучить показатели неспецифического воспаления и оксидативного стресса у больных с неосложненной АГ I-III степени

Материалы и методы. В исследование включено 59 мужчин и 55 женщин в возрасте от 30 до 65 лет с неосложненной первичной АГ I-III степени без предшествующей регулярной антигипертензивной терапии. Определены: показатели оксидативного стресса (малоновый диальдегид (МДА) сульфгидрильные группы (SH)), показатели воспаления (ФНО- α , ИЛ-1В, ИЛ-4, ИЛ-6, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ)). Проанализирована их взаимосвязь с уровнем АД и традиционными факторами риска.

Результаты. У 45% отмечено повышение концентрации хотя бы одного цитокина выше медианы. В 26,3% случаев повышение концентрации провоспалительных цитокинов сочеталось с низкими значениями противовоспалительного коэффициента ИЛ-4/ИЛ-6, у 18,4% - с высокими. У 55% концентрации всех провоспалительных цитокинов были ниже медианы. У трети больных это сочеталось с низкими значениями ИЛ-4/ИЛ-6, у 18,4% - с высокими. При регрессионном анализе установлено, что показатели воспалительного и оксидативного статусов взаимосвязаны между собой, не зависят от пола и возраста больных и определяются уровнем диастолического АД, курением, дислипидемией, активностью РАС.

Выводы. У нелеченных больных с неосложненной АГ повышение уровня провоспалительных цитокинов может сочетаться как с низкими, так и с высокими концентрациями противовоспалительного ИЛ-4. Воспалительный и оксидативный статусы определяются гемодинамической нагрузкой, курением, дислипидемией, активностью РАС.

Ключевые слова: воспаление, артериальная гипертопия, окислительный стресс.

Characteristics of subclinical inflammation in uncomplicated arterial hypertension

Z.D. Kobalava, Y.V. Kotovskaya, O.A. Dogotar, S.V. Villevalde, T.S. Mirilashvili.
Russian Peoples' Friendship University, Hospital N 64, Moscow

Resume

Objective. Inflammation and oxidative stress are important determinants for target organ damage in arterial hypertension. The aim of the study was to evaluate inflammatory and oxidative markers in uncomplicated arterial hypertension.

Methods. Study population included 114 (59 male, age 30-65 years) untreated hypertensive non-diabetic patients without associated clinical conditions. Plasma concentrations of malonic dialdehyde and SH-groups were evaluated as oxidative stress markers. Serum concentrations of ultrasensitive CRP, TNF- α , interleukins (IL) 1B, 4 and 6 were measured. Correlation between oxidative stress, inflammatory markers, blood pressure and traditional risk factors was analyzed.

Results. In 45% patients elevation at least of one pro-inflammatory cytokine was found. In 26,3% this elevation was revealed together with low anti-inflammatory ratio (IL-4/IL-6), in 18,4% - with high IL-4/IL-6. In 55% concentration of all pro-inflammatory cytokines was lower than median. In one third of patients low cytokines levels were observed together with low IL-4/IL-6, in 22% - with high IL-4/IL-6. Regression analysis revealed that inflammatory and oxidative status are unrelated to gender, age and determined by diastolic blood pressure, smoking, dyslipidemia and rennin-angiotensine system activity.

Conclusion. In untreated hypertensive non-diabetic patients High levels of pro-inflammatory cytokines may coexist either with low or high antiinflammatory ratio of IL-4/IL-6. Inflammatory and oxidative status are determined haemodynamic load, smoking, dyslipidemia and rennin-angiotensine system activity.

Key words: arterial hypertension, inflammation, oxidative stress.

Артериальная гипертопия (АГ) в отсутствии адекватной терапии рассматривается как саморазвивающееся и самоподдерживающееся состояние. Формирование и прогрессирование АГ отражает развитие измене-

ний на уровне сосудистого русла, пусковым моментом которых является эндотелиальная дисфункция [1-4]. На ранних этапах болезни функциональные изменения проявляются усилением вазоконстрикции и уменьшением

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Все больные (n=114)
Пол (М/Ж), n (%)	59 (51,8%)/55 (48,2%)
Возраст, годы	53,0±1,0
Длительность АГ, годы	4,1±0,1
Курение, n (%)	49 (43%)
ИМТ, кг/м ²	29,4±0,4
Ожирение*, n (%)	38 (33,3%)
САД/ДАД, мм рт.ст.	155,9±1,2/98,8±0,8
ЧСС, уд/мин	73,8±0,9
Дислипидемия*, n (%)	69 (60,5%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±0,1
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,7±0,1
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,4±0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1
Креатинин, мкмоль/л	94,3±1,7
Расчетная СКФ, мл/мин	96,7±2,1
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	23,5±2,1
Микроальбуминурия*, n (%)	28 (24,6%)
ЭКГ-ГЛЖ*, n (%)	27 (23,7%)

Примечание: * - по критериям ВНОК 2004 г.; СКФ - скорость клубочковой фильтрации

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные данные приведены в виде $M \pm m$. Корреляционный анализ проводили по Спирману (r). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проводилось изучение состояния воспаления и оксидативного стресса у больных неосложненной АГ. Оценены средние значения показателей воспаления и ОС в группе наблюдения ($n=114$) (табл. 2). У 10 (8,8%) больных концентрации вЧСРБ составили $\geq 1,0$ мг/дл – уровня, принятого в качестве фактора риска у больных АГ [12]. Средние значения остальных показателей неспецифического воспаления (ИЛ-1В, ИЛ-4, ИЛ-6) и оксидативного стресса (МДА) превысили норму в несколько раз.

В зависимости от концентраций провоспалительных цитокинов и величины противовоспалительного коэффициента было выделено 4 группы пациентов. У 45% отмечено повышение концентрации хотя бы одного цитокина выше медианы. В 26,3% случаев повышение концентрации провоспалительных цитокинов сочеталось с низкими значениями противовоспалительного коэффициента, у 18,4% - с высокими. У 55% концентрации всех провоспалительных цитокинов были ниже медианы. У трети больных это сочеталось с низкими значениями противовоспалительного соотношения, у 22% - с высокими.

Аналогичный подход был предпринят в отношении окислительного статуса. Уровень МДА выше медианы сочетался с низким антиокислительным коэффициентом у 40%, с высоким у 7,9%. Уровень МДА ниже меди-

способности к вазодилатации. Продукция факторов роста, опосредованная повышением активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем (РАС), ускоряет развитие сосудистой гипертрофии за счет прямых гемодинамических эффектов и запуска каскада других нейрогуморальных изменений.

Важная роль в прогрессировании сосудистых и органических нарушений при АГ принадлежит воспалению и оксидативному стрессу (ОС) [5, 6]. Свободнорадикальное окисление приводит к нарастанию концентрации вазоактивных веществ, обладающих вазопрессорными эффектами, способствуя нарушению системы регуляции артериального давления (АД) [7, 8]. Признаки воспаления выявляются уже на ранних стадиях поражения стенки сосуда при АГ [9], но данные о взаимосвязи воспалительных маркеров и АД противоречивы [10, 11].

Индикатором субклинического воспаления является С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ). Признание высокого прогностического значения вЧСРБ нашло выражение в современных рекомендациях по АГ [4, 12], в соответствии с которыми $\text{вЧСРБ} \geq 1,0$ мг/дл относится к основным факторам риска. Возрастающий интерес к показателям цитокинового статуса (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α) связан с участием иммунных механизмов в развитии вазоконстрикции, ремоделировании артерий и ускорении процессов атерогенеза при АГ [11, 13].

Целью исследования было изучение показателей неспецифического воспаления и оксидативного стресса у больных с неосложненной АГ I-III степени.

Материалы и методы

В исследование включено 59 мужчин и 55 женщин в возрасте от 30 до 65 лет с неосложненной первичной АГ I-III степени без предшествующей регулярной антигипертензивной терапии (табл. 1). Неосложненной АГ считали отсутствие ассоциированных клинических состояний по классификации ВНОК 2004 г.

Не включали больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом, нарушениями ритма, заболеваниями, требующими лекарственной терапии, тяжелыми заболеваниями, аллергическими заболеваниями.

Были определены: показатели оксидативного стресса (ОС); (концентрации малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой на спектрофлуориметре Hitachi 650-60 (Hitachi Corp., Япония); концентрации белковых сульфгидрильных групп (SH) по реакции с дитиотриснитробензойной кислотой на спектрофотометре Gilford Modd 250 (Gilford Instrument Laboratories inc., США); цитокинового статуса (уровни фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов 1В (ИЛ-1В), 4 (ИЛ-4), 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ProCon («Протеиновый контур», Россия)); концентрация вЧСРБ с помощью иммунометрического теста с использованием набора IMMULITE CRP; активность РАС (активность ренина плазмы (АРП), ангиотензин I, альдостерон). Для оценки баланса про-/противовоспалительной и про-/антиокислительной систем использовали расчетные коэффициенты ИЛ-4/ИЛ-6 и SH/МДА соответственно.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, ВЫДЕЛЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА

Показатель	Провоспалительные цитокины > медианы		Провоспалительные цитокины < медианы	
	ИЛ-4/ИЛ-6 < медианы (n=30)	ИЛ-4/ИЛ-6 > медианы (n=21)	ИЛ-4/ИЛ-6 < медианы (n=25)	ИЛ-4/ИЛ-6 > медианы (n=38)
Возраст, годы	55,1±2,7	62,0±3,7	49,8±4,1	53,9±4,6
Пол (М), n (%)	17 (56,7)	9 (42,9)	15 (60)	18 (47,40)
Курение, n (%)	4 (13,3)	5 (23,8)	4 (16)	8 (21,1)
ДЛП, n (%)	17 (56,7)	15 (71,4)	12 (48)	21 (55,3)
ИМТ (кг/м²)	33,7±1,6	28,5±2,1	28,5±2,2	31,4±1,7
САД, мм рт.ст.	157,2±4,3	161,7±1,9	150,9±1,9^	156,1±3,7
ДАД, мм рт.ст.	99,5±2,0	98,5±1,6	101,2±1,0	97,2±0,6*
ПД, мм рт.ст.	58,2±5,4	63,0±1,7	49,1±0,9^	59,0±4,8
ОХС, ммоль/л	5,7±0,4	6,4±0,7	5,7±0,3	5,8±0,2
Тг, ммоль/л	1,5±0,2	2,1±0,8	1,2±0,3	2,1±0,8
ЛНП, ммоль/л	3,7±0,4	3,6±0,4	3,5±0,3	3,5±0,3
ЛВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,4	1,5±0,1	1,4±0,2
вчСРБ, мг/дл	0,3±0,1	0,2±0,1	0,6±0,3	0,2±0,1
Лейкоциты, ГИ/л	7,3±1,6	6,7±1,9	7,1±2,2	6,1±1,1
МДА, мкмоль/л	45,6±3,7	49,1±5,2	41,9±2,2	45,2±1,7
SH, мкмоль/л	319,5±19,6	321,9±22,9	297,3±21,7	354,0±17,9
SH/МДА	7,3±0,7	6,5±0,5	7,1±0,8	7,7±0,4
СКФ, мл/мин	96,2±8,5	84,7±9,3	98,1±7,0	91,2±5,6

Примечание: ^ - p<0,05 - достоверность различий по сравнению со 2-й группой,
* - p<0,05 - достоверность различий по сравнению с 3-й группой

аны сочетался с антиокислительным коэффициентом ниже медианы у 40%, выше – у 11,4%.

Таким образом, больные с неосложненной АГ характеризуются различным соотношением провоспалительных и противовоспалительных маркеров. Повышение уровня провоспалительных цитокинов может сочетаться как с низкими, так и с высокими концентрациями противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4). Высокие показатели окислительного стресса в большинстве случаев сочетаются с низким антиокислительным соотношением. И напротив низкие показатели – с высоким.

Анализ основных клинико-демографических характеристик, вчСРБ и окислительного представлен в табл. 5. Наиболее старшей была подгруппа с высокими кон-

центрациями цитокинов и высоким противовоспалительным коэффициентом, она же характеризовалась наибольшим уровнем САД. Наименьшие значения САД отмечены у пациентов с относительно низкими концентрациями цитокинов и низким противовоспалительным коэффициентом. Эта подгруппа была в свою очередь наиболее молодой.

Обнаружены различия показателей воспаления и ОС в зависимости от степени АГ: наиболее высокие концентрации провоспалительных цитокинов и вчСРБ, а также наименьшие значения противовоспалительного (ИЛ-4/ИЛ-6) и антиокислительного (SH/МДА) коэффициентов выявлены у больных с АГ III степени (рис. 1).

Рисунок 1. Показатели воспаления и оксидативного стресса в зависимости от степени АГ

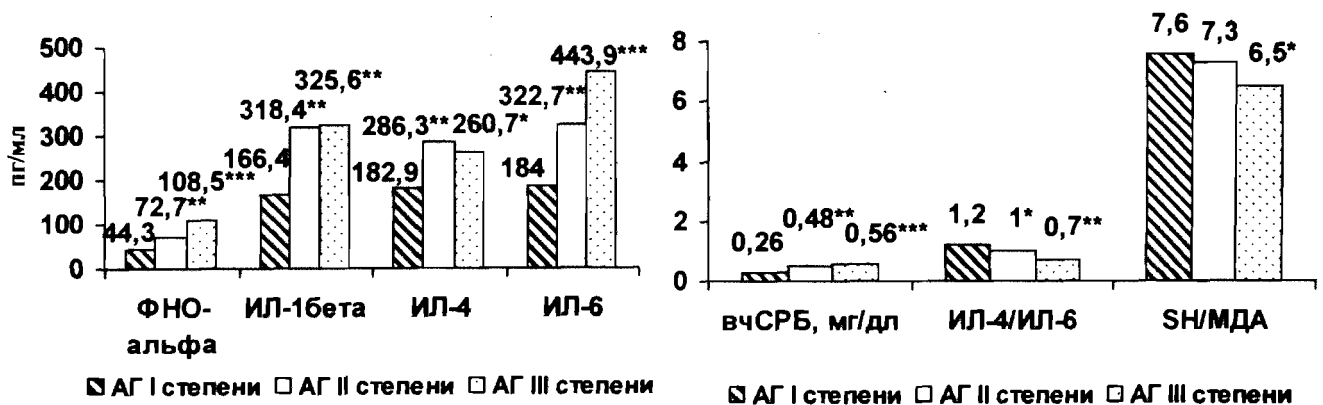


Таблица 2
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
У БОЛЬНЫХ НЕОСЛОЖНЕННОЙ АГ I-III СТЕПЕНИ

Показатель	M±m	Медиана (минимум; максимум)
вчСРБ, мг/дл	0,38±0,04	0,3 (0,03; 1,9)
ФНО-α, пг/мл	62,7±5,3	43,5 (8,41; 174,5)
ИЛ-1β, пг/мл	226,3±12,3	176,0 (14,2; 754,2)
ИЛ-4, пг/мл	234,1±11,1	186,4 (10,2; 734,0)
ИЛ-6, пг/мл	273,4±12,2	217,5 (12,0; 780,2)
ИЛ-4/ИЛ-6	1,0±0,1	0,9 (0,7; 1,6)
МДА, мкмоль/л	45,5±1,3	43,6 (30,6; 66,3)
SH, мкмоль/л	320,3±11,7	327 (81; 429)
SH/МДА	7,3±0,3	7,1 (4,8; 11,1)

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ –
достоверность различий между группами.

Были изучены показатели воспаления и ОС в зависимости от традиционных факторов риска. У курящих по сравнению с некурящими уровень вчСРБ достоверно не различался, но выявлены более высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α $80,9\pm10,5$ vs $59,1\pm8,7$ пг/мл, $p<0,05$; ИЛ-1β $349,0\pm49,1$ vs $162,7\pm21,7$ пг/мл, $p<0,001$; ИЛ-6 $371,9\pm31,0$ vs $236,1\pm33,8$ пг/мл, $p<0,001$). Различия по ИЛ-4/ИЛ-6 ($1,0\pm0,1$ vs $1,1\pm0,1$) и SH/МДА ($7,1\pm0,6$ vs $7,3\pm0,4$) были недостоверны. У больных с дислипидемией по сравнению с пациентами без дислипидемии отмечены меньшие значения противовоспалительного ($0,97\pm0,08$ vs $1,22\pm0,10$,

$p<0,05$) и антиокислительного ($6,8\pm0,5$ vs $7,4\pm0,5$) коэффициентов, большие концентрации вчСРБ ($0,47\pm0,05$ vs $0,31\pm0,06$ мг/дл, $p<0,05$) и ФНО-α ($82,8\pm8,6$ vs $34,4\pm4,8$ пг/мл, $p<0,001$). У больных с ожирением выявлены более высокие концентрации ФНО-α ($79,8\pm11,7$ vs $51,0\pm8,2$ пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-1β ($303,9\pm52,2$ vs $163,3\pm30,1$ пг/мл, $p<0,05$), ИЛ-4 ($301,1\pm36,5$ vs $156,4\pm23,8$ пг/мл, $p<0,01$) и ИЛ-6 ($398,3\pm48,2$ vs $205,4\pm31,4$ пг/мл, $p<0,05$).

Анализ показателей воспалительного и оксидативного статусов в зависимости от категории риска показал, что максимальная выраженность воспаления и ОС характерна для больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (табл. 3).

Показатели воспаления и оксидативного стресса коррелировали между собой и с показателями липидного профиля, суточной экскрецией альбумина с мочой (СЭАМ), АРП, концентрацией ангиотензина I (табл. 4). При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между систолическим АД и показателями неспецифического воспаления и отсутствие достоверной связи с маркерами ОС. При введении в статистическую модель пола, возраста, курения, ожирения обнаружены независимые взаимосвязи между вчСРБ и SH/МДА ($\beta=-0,611$, $p=0,003$); ФНО-α и ОХС ($\beta=0,607$, $p<0,001$), ДАД ($\beta=0,350$, $p=0,001$); ИЛ-1β и АРП ($\beta=0,503$, $p<0,001$); ИЛ-6 и курением ($\beta=0,646$, $p=0,002$); ИЛ-4/

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ АГ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИЙ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Показатель	Категории риска (ВНОК 2004 г.)			
	Низкий n=10	Средний n=41	Высокий n=51	Очень высокий n=12
вчСРБ, мг/дл	0,38±0,08	0,26±0,03	0,42±0,07^	0,62±0,08^^
ФНО-α, пг/мл	37,7±2,9	42,4±5,7	69,2±12,2^*	120,2±12,7***^^^
ИЛ-1β, пг/мл	168,5±51,73	163,9±21,9	300,3±55,4^	365,2±61,1^^
ИЛ-4, пг/мл	141,0±24,5	192,9±25,2	328,9±44,4^^	228,3±31,2
ИЛ-6, пг/мл	151,0±44,6	195,1±28,5	379,6±56,0*^	397,1±50,6*^
ИЛ-4/ИЛ-6	1,2±0,5	1,2±0,1	1,0±0,1	0,7±0,1*^
МДА, мкмоль/л	39,9±1,5	45,0±1,7	46,6±1,7	49,4±2,4*
SH, мкмоль/л	345,4±13,7	324,4±11,4	316,8±16,8	270,8±15,8*
SH/МДА	8,7±0,5	7,2±0,4*	6,8±0,6*	5,5±0,7*

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$ – достоверность различий по сравнению с группой низкого риска. ^ - $p<0,05$, ^^ - $p<0,01$, ^^ - $p<0,001$ – достоверность различий по сравнению с группой среднего риска.
° - $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой высокого риска.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПО СПИРМЕНУ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОСПАЛЕНИЯ,
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

Показатель	вчСРБ	ФНО-α	ИЛ-1?	ИЛ-4	ИЛ-6	МДА	SH/ МДА
вчСРБ		0,62***	0,41***			0,37*	-0,55*
САД		0,38***	0,40***		0,36**		
ОХС		0,38***		0,43***	0,50***		
ЛПНП		0,51***					
АРП	0,55***	0,61***	0,66***	0,40**	0,54***	0,49*	-0,44*
Ангио-тензин1		0,46**	0,55***	0,42**	0,47**	0,43*	-0,38*
СЭАМ		0,45***	0,56***		0,38***		
SH/ МДА	-0,55*		-0,39*	-0,40*	-0,42*		

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ - достоверность корреляционной связи.

ИЛ-6 и ХС-ЛНП ($\beta = -0,548$, $p < 0,001$); МДА и ХС-ЛВП ($\beta = -0,873$, $p < 0,001$), ИЛ-4/ИЛ-6 ($\beta = -0,413$, $p = 0,01$); СЭАМ и ИЛ-1 β ($\beta = 0,720$, $p < 0,001$), ИЛ-6 ($\beta = 0,377$, $p = 0,002$).

Таким образом, у больных с несложненной АГ показатели воспалительного и оксидативного статусов взаимосвязаны между собой, не зависят от пола и возраста больных и определяются уровнем диастолического АД, курением, дислипидемией, активностью РАС. Наибольшая выраженность воспаления и ОС характерна для больных с высоким и очень высоким риском ССО.

Обсуждение

Обследованная группа пациентов имела ряд особенностей. Это нелеченные, стабильные больные АГ I–III степени, без ассоциированных клинических состояний, среднего возраста (от 30 до 65 лет, средний возраст – $53,0 \pm 1,0$ года), 44,7% из которых относились к группам низкого и среднего риска сердечно-сосудистых осложнений. Именно у таких пациентов важно решать вопрос о расширении обследования для выявления дополнительных факторов риска.

Несмотря на то, что вЧСРБ является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, анализ большого количества данных проспективных клинических исследований показал, что имеется положительная корреляция между уровнем вЧСРБ и рядом классических факторов риска, такими как курение, дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и др. [14, 15, 16]. Полученные нами данные подтверждают наличие корреляции некоторых факторов риска с вЧСРБ, а также свидетельствуют о существовании их связи с рядом провоспалительных маркеров. Выявлено, что воспалительный статус у больных с несложненной АГ не зависит от пола и возраста и ассоциирован с наличием курения, дислипидемии, ожирением (показатели окислительного статуса достоверно не различались ни по одной из этих характеристик). Не было обнаружено независимой взаимосвязи между возрастом и концентрациями маркеров воспаления. Однако анализ с учетом не только концентраций провоспалительных (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО- α), но и противовоспалительных (ИЛ4) цитокинов (табл. 5) позволяет обсуждать значение возраста для состояния их баланса.

У курящих по сравнению с некурящими уровень вЧСРБ достоверно не различался, но выявлены более высокие концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6. Отмечено смещение баланса цитокинов в сторону более высоких концентраций провоспалительных маркеров, а также достоверно большие значения вЧСРБ и ФНО- α у больных с дислипидемией по сравнению с пациентами без дислипидемии. У больных с ожирением выявлены более высокие концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6. При проведении множественного регрессионного анализа установлено, что воспалительный и окислительный статусы преимущественно определялись состоянием липидного обмена, статусом курения, активностью ренина плазмы и гемодинамической нагрузкой (ДАД).

Согласно литературным данным, признаки неспецифического воспалительного процесса прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки со-

суда. Так, была установлена связь СРБ с будущим развитием АГ (на группе здоровых женщин, у которых изучался уровень СРБ и отслеживалось отдаленное развитие АГ) [17]. В других исследованиях у здоровых людей выявлена ассоциация увеличения систолического, диастолического и пульсового АД с уровнем ИЛ-6 [14], а также систолического и пульсового АД с уровнем вЧСРБ [18, 19]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о больших концентрациях вЧСРБ, ИЛ-6 и ФНО- α у гипертоников по сравнению с нормотониками [20–22]. С другой стороны, ряд исследований, подтвердивших, что уровни СРБ и других маркеров воспаления взаимосвязаны с уровнем АД, были ограничены малым числом или отсутствием определения высокочувствительного СРБ [23–30]. В нашей группе наблюдения установлена ассоциация более высоких показателей воспалительного и окислительного статусов с длительностью АГ (вЧСРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, МДА, SH/МДА). Кроме того, уже при сравнении пациентов I и II степени АГ обнаруживались достоверные различия по концентрации всех изучаемых маркеров воспаления. Наиболее высокие концентрации цитокинов и вЧСРБ, а также наименьшие значения противовоспалительного и антиокислительного соотношений обнаружены у больных с АГ III степени. В подтверждение вышеизложенным фактам, отмечалось увеличение уровней большинства показателей неспецифического воспаления и оксидативного стресса соответственно увеличению риска ССО, что следует рассматривать как следствие потенцирующего взаимодействия факторов риска и уровня АД.

В зависимости от концентраций провоспалительных маркеров и величины противовоспалительного коэффициента пациенты распределились на 4 группы, что позволило выявить повышение уровня провоспалительных цитокинов в 26,3% случаев на фоне низких значений противовоспалительного коэффициента и в 18,4% - на фоне высоких его значений.

Встречаются данные, свидетельствующие о корреляции оксидативного стресса с воспалительными маркерами, в частности с СРБ [6]. При изучении взаимосвязи показателей воспаления и ОС, обнаружена обратная корреляция воспалительных маркеров (вЧСРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4) с антиокислительным показателем (SH/МДА) и прямая - с МДА (для вЧСРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6). Проведение множественного регрессионного анализа позволило выявить независимое значение SH/МДА для уровня вЧСРБ. Кроме того, вЧСРБ и цитокины коррелировали между собой, что совпадает с литературными данными [11, 31].

Известно, что гормональные стимулы тоже могут способствовать сосудистому воспалению через негемодинамические механизмы. В этой связи, РАС заслуживает особое внимание. Например, ангиотензин II вызывает прямой воспалительный ответ в ГМК, стимулируя высвобождение ИЛ-6 (который в свою очередь, является главным стимулом для синтеза СРБ в печени) [17]. При исследовании взаимосвязи показателей активности РАС с маркерами оксидативного и воспалительного статусов были выявлены ассоциации последних с активностью ренина плазмы и концентрацией ангиотензина. Кроме того, выявлено, что независимое значение для ИЛ-1 β имела активность ренина плазмы ($\beta = 0,503$, $p < 0,001$).

Выводы

1. У больных с неосложненной нелеченной АГ повышение уровня провоспалительных цитокинов в 26,3% случаев отмечается на фоне низких значений противовоспалительного коэффициента, в 18,4% - на фоне высоких его значений.

2. Независимыми детерминантами воспалительно-го и оксидативного статусов являются ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, активность ренина плазмы и уровень диастолического АД. Имеется независимая взаимосвязь между суточной экскрецией альбумина с мочой и концентрацией провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1В и ИЛ-6).

Литература

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2003. – V.21. – 1011–1053
- Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis // *Hypertension*. – 2001. – V.38. – P.581–587.
- Li J.J., Chen J.L. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis // *Med Hypotheses*. – 2005. – V.64(5). – 925–929.
- Wilcox C.S. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2005. – V.289 (4). – R913–35.
- Yasunari K., Maeda K., Nakamura M. et al. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. // *Hypertension*. – 2002. – V.39. – P.777–780.
- Higashi Y., Chayama K., Yoshizumi M. Angiotensin II type I receptor blocker and endothelial function in humans: role of nitric oxide and oxidative stress // *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. – 2005. – V.3 (2). – 133–48.
- Puntmann V.O., Hussain M.B., Mayr M., Xu Q., Singer D.R. Role of oxidative stress in angiotensin-II mediated contraction of human conduit arteries in patients with cardiovascular disease // *Vascul Pharmacol*. – 2005. – V.43 (4). – P.277–282.
- Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Gaziano J.M., Ridker P.M. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. // *JAMA*. – 2003. – V.10 (22). – P.2945–51.
- Marques-Vidal P., Cambou J.P., Bongard V., Ruidavets J.B., Ferrieres J. Systolic and diastolic hypertension: no relationship with lipid and inflammatory markers in Haute-Garonne, France // *Am J Hypertens*. – 2003. – V.16(8). – P.681–684.
- Stumpf C.A., John S.B., Jukic J.A., Yilmaz A.A., Raaz D.A., Schmieder R.E., Daniel W.G., Garlisch C.D. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2005. – V.23 (5). – P.995–1000.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр, 2004 г.).
- Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // *Circulation*. – 2002. – V.105. – P.1890–1896.
- Cheung M.C., Brown B.G., Marino Larsen E.K., Frutkin A.D., O'Brien K.D., Albers J.J. Phospholipid transfer protein activity is associated with inflammatory markers in patients with cardiovascular disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2005. – V.9. – P.21.
- Hillaert S., Van den Bossche W. Simultaneous determination of hydrochlorothiazide and several angiotensin-II-receptor antagonists by capillary electrophoresis // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – V. 31. – P. 329–339.
- Singh R.K., McMahon A.D., Patel H., Packard C.J., Rathbone B.J. Prospective analysis of the with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease // *Heart*. – 2002. – V.88 (1). – P.43–6.
- Kranzhof R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1999. – V.19. – 1623–1629.
- Bautista L.E., Atwood J.E., O'Malley P.G., Taylor A.J. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women // *Coron Atery Dis*. – 2004. – №15. – P. 331–6.
- Schilliaci G., Pirro M., Gemelli F., Pasqualini L. et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures // *J Hypertens*. – 2003. – V.21. – P.1841–6.
- Bogdanski P., Kujawska-Luczak M., Lacki J., Pupek-Musialik D. Evaluation of selected interleukins, tumor necrosis factor, insulin and leptin in obese patients with hypertension // *Pol Merkuriusz Lek*. – 2003. – №15 (88). – P. 347–9.
- Cymerys M., Chyrek R., Bogdanski P., Lacki J., Pupek-Musialik D. Evaluation of acute phase proteins in hypertensive and obese patients // *Pol Merkuriusz Lek*. – 2003. – V.15 (88). – P. 352–354–5.
- Parissis J.T., Korovesis S., Giazitzoglou E., Kalivas P., Katritsis D. Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. // *Int J Cardiol*. – 2002. – V.83(1). – P.13–21.
- Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults // *Hypertension*. – 2002. – №39. – P.197–202.
- Bautista L.E., Lopez-Jaramillo P., Vera L.M., et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? // *J Hypertens*. – 2001. – №19. – p. 857–861
- Bermudez E.A., Rifai N., Buring J., et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2002. – №22. – P.1668–1673.
- Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // *Hypertension*. – 2001. – V.38. – P.399–403.
- Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – V.86. – P.1154–1159.
- Gavin J.B., Maxwell L., Edgar S.G. Microvascular involvement in cardiac pathology // *J. Molec. Cell. Cardiol*. – 1998. – V.30 (12). – P.2531–2537.
- Mendall M.A., Patel P., Ballam L. et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. // *BMJ*. – 1996. – V.312. – P.1061–1065.
- Rohde L.E., Hennekens C.H., Ridker P.M. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men // *Am J Cardiol*. – 1999. – V.84. – P.1018–1022.
- Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes // *FEBS Lett*. – 1989. – Vol. 24. – P. 237–239.