

УДК: 616.12-008.331.1:615.27.6

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЦИТОКИНЕМИЯ И ЖЕСТКОСТЬ
АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПРИ НЕФРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

С.В. СВИДОВСКАЯ*, Н.А. МИХАЛЕВСКАЯ**, О.С. ГАЛЧЕНКОВА***,
Л.А. КНЯЗЕВА****

В статье представлена оценка показателей цитокинового статуса сыворотки крови, жесткости и эластичности сосудистого русла у 96 больных нефрогенной артериальной гипертензией. Установлено повышение содержания интерлейкина (ИЛ)-1 α , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α в сыворотке крови больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита, нарастающее с тяжестью артериальной гипертензии. Выявлены нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся уменьшением времени распространения пульсовой волны, увеличением индексов аугментации и ригидности, скорости нарастания артериального давления, распространения пульсовой волны, систолического индекса площади при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита. Определены достоверные корреляционные связи между показателями цитокинового статуса и параметрами жесткости артериального русла при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Ключевые слова: нефрогенная артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит, артериальная жесткость, провоспалительные цитокины.

На долю нефрогенной артериальной гипертензии приходится около 4-5% от числа всех больных, страдающих гипертонией, при этом надо отметить, что синдром артериальной гипертензии наиболее часто встречается при поражении гломерулярного аппарата почек (до 80% случаев). Артериальная гипертензия является ведущим фактором прогрессирования нефропатий, ремоделирования сердечно-сосудистого русла при данной патологии и определяет прогноз заболевания, являясь причиной развития сердечно-сосудистых осложнений: ишемических атак, инфарктов и инсультов. Риск сердечно-сосудистой смерти в этой популяции больных выше риска прогрессирования хронической почечной недостаточности до терминальной стадии [9].

Связь между состоянием почек и прогрессированием артериальной гипертензии сложна, почки одновременно являются и причиной, и органом-мишенью [10]. С одной стороны, почки регулируют водно-солевой обмен и уровень АД, а с другой стороны, стойкое повышение АД оказывает повреждающее действие на почки и усугубляет течение нефропатий [6,7].

К настоящему времени иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронического гломерулонефрита достаточно полно охарактеризованы, однако существует целый ряд вопросов, касающихся механизмов формирования кардио-ренального континуума и связанных с ним сердечно-сосудистых катастроф у больных с патологией почек. Важным аспектом изучаемой проблемы является рассмотрение взаимосвязи между иммунными и неиммунными процессами патогенеза артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом, включающими показатели цитокинового профиля и жесткости сосудистого русла с оценкой их роли в формировании кардио-ренального континуума, что обуславливает актуальность проведения исследований в этом направлении, поскольку непосредственно направлено на определение дифференцированных подходов к терапии нефрогенной артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 96 больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет (табл. 1) без нарушения функции почек (СКФ>60 мл/мин), средний возраст больных составил 44,3 $\pm$ 5,8 года.

Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) у больных ХГН осуществлялась на основании рекомендаций ВНОК (2010). Критерии включения в исследование: гипертонический вариант ХГН, СКФ>60 мл/мин. У обследованных больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита суточная протеинурия в среднем не превышала 1,04 $\pm$ 0,4 г/сут. Скорость клубочковой фильтрации равнялась 87,5 $\pm$ 2,2 мл/мин.

Распределение больных гипертоническим вариантом ХГН в

зависимости от степени тяжести и длительности артериальной гипертензии представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных гипертоническим вариантом ХГН
в зависимости от степени и длительности артериальной гипертензии

Степень и длительность артериальной гипертензии	Количество больных	
	человек	%
I степень АГ (до 1 года)	35	36,5
II степень АГ (от 2 до 5 лет)	32	33,3
III степень АГ (от 6 до 10 лет)	29	30,2

Критерии исключения пациентов из исследования: все виды артериальных гипертензий, не обусловленные гипертоническим вариантом ХГН (СКФ<60 мл/мин), инфаркт миокарда, стенокардия и наличие указаний на них в анамнезе; хроническая сердечная недостаточность более II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, воспалительные процессы любой локализации, в том числе мочевыводящих путей, сахарный диабет, подагра.

Группу контроля составили 24 здоровых донора: 10 мужчин и 14 женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст составил 40,2 $\pm$ 6,3 лет.

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab.

Определялись: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны. Последняя вычислялась по формуле:

$$CPBW = \frac{L_{Ao} + L_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)}{RTT}$$

где L_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерией, измеренное сонографически; $L_{cp}(ASc + AA + 1/3 AB)$ – сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой артерий.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали иммуноферментным методом согласно инструкции к тест-системам («Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Лечение больных включало диету – диетотерапию с ограничением поваренной соли до 5 г/сут. Пациенты с нефрогенной артериальной гипертензией в качестве гипотензивной терапии получали *зофеноприл* в дозе 22,5 $\pm$ 7,5 мг/сут, *телмисартан* (40,0 $\pm$ 20,0 мг/сут) или их комбинацию в зависимости от степени АГ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ целью гипотензивной терапии было достижение целевого уровня артериального давления (САД<140 мм рт.ст., ДАД<90 мм рт.ст.).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона с применением программного комплекса Statistica 6,0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования жесткости артериального русла показали наличие у всех обследованных больных нефрогенной АГ изменений исходных показателей, определяющих эластичность сосудистой стенки, большая степень выраженности которых определена у больных ХГН с III степенью АГ (табл. 2). У больных этой группы определено достоверное снижение в сравнении с контролем и показателями у больных ХГН с I и II степенью АГ величины РТТ, соответственно в 1,4 $\pm$ 0,3 раза (p<0,05), в 1,2 $\pm$ 0,1 раза (p<0,05) и в 1,1 $\pm$ 0,04 раза (p<0,05). Индекс ригидности (ASI) у пациентов с III степенью АГ (длительность ХГН более 5 лет) составил 66,2 $\pm$ 2,4 и 54,8 $\pm$ 2,5 – у больных со II степенью нефрогенной АГ, что превышало контрольные значения в 1,7 $\pm$ 0,3 и 1,4 $\pm$ 0,3 раза (p<0,05), соответственно. У больных с I степенью (длительность ХГН до 1 года) индекс ригидности был выше показателя группы контроля в 1,2 $\pm$ 0,1 раза (p<0,05). Наиболее высокое значение индекса аугментации (AIx) определено у больных с III степенью АГ (длительность ХГН более 5 лет). Минимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt)max, косвенно отражающая нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны, при I степени АГ была меньше контроля в 1,2 $\pm$ 0,3 раза (p<0,05) и в 1,1 $\pm$ 0,3 раза (p<0,05) выше показателей у больных ХГН со II и III степенью АГ.

* БМУ ОКБ г. Белгород, Россия, г. Белгород, ул. Некрасова, д.8/9

** БМУ Курская областная клиническая больница, Курск, Россия, Сумская 45-а

*** ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3, kafedra_n1@bk.ru)

Таблица 2

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных нефрогенной артериальной гипертензией (М±m)

Параметры	Группы обследованных больных			
	Контроль (n=24)	ХГН, I степень АГ (длительностью до 1 года) (n=35)	ХГН, II степень АГ (длительностью от 2 до 5 лет) (n=32)	ХГН, III степень АГ (длительностью более 5 лет) (n=29)
	1	2	3	4
РТТ (мс)	166,2±1,8	146,5±3,2 ^{*1}	131,9±3,2 ^{*1,2}	119,4±2,4 ^{*1-3}
(dP/dt)max	1209,2±9,5	984,3±6,4 ^{*1}	916,2±6,8 ^{*1,2}	892,3±6,8 ^{*1-3}
ASI	38,1±1,2	45,4±4,1 ^{*1}	54,8±2,5 ^{*1,2}	66,2±2,4 ^{*1-3}
AIx (%)	-31,5±1,5	-24,4±1,6 ^{*1}	-16,2±1,2 ^{*1,2}	-12,4±1,1 ^{*1,2}
Ssys (%)	54,2±1,6	63,3±2,1 ^{*1}	74,5±2,1 ^{*1,2}	82,2±1,2 ^{*1-3}

Примечание (здесь и далее): * – отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05), цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны

У больных ХГН с АГ I степени выявлено повышение систолического индекса площади Ssys в 1,2±0,3 раза (p<0,05) по сравнению со средним значением контрольной группы. Максимальная величина данного параметра (82,2±1,2, p<0,05) зарегистрирована у больных с III степенью АГ на фоне ХГН. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся показателем жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска [2], выявило ее повышение у больных с нефрогенной артериальной гипертензией в сравнении с контролем. При этом следует отметить, что у больных I степенью АГ с длительностью ХГН до 1 года СРПВ была выше контроля на 12,2±1,2% (p<0,05), у больных II степенью АГ (длительностью от 2 до 5 лет) на фоне ХГН – на 18,2±1,2% (p<0,05). Наиболее высокое значение СРПВ определено у больных III степенью АГ (длительность ХГН более 5 лет) (192,4±4,5 см/с, p<0,05).

Определение исходного уровня провоспалительных цитокинов показало его увеличение во всех группах обследованных больных. Достоверно более высокое их содержание имело место у больных ХГН с III степенью АГ (табл. 3). У пациентов этой группы содержание ФНО-б – в 10,8±0,3 раза (p<0,01), ИЛ-1в – в 7,7±0,3 раза (p<0,01), ИЛ-6 – в 11,6±0,4 раза (p<0,05) превосходило значения контроля и соответственно в 1,4±0,2 (p<0,05), 1,3±0,3 (p<0,05) и 1,4±0,1 (p<0,05) раза – содержание исследуемых цитокинов у больных ХГН со II степенью АГ. Наименьшая сывороточная концентрация исследуемых цитокинов определена при I степени АГ (длительностью до 1 года).

Таблица 3

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита (М±m)

	Группы Обследованных больных	N	ФНО-б, пг/мл	ИЛ-1в, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1	Контроль	24	32,4±3,6	35,4±4,1	15,8±3,9
2	I степень АГ на фоне ХГН	35	184,6±7,4 ^{*1}	142,4±7,8 ^{*1}	72,2±7,4 ^{*1}
3	II степень АГ на фоне ХГН	32	254,4±28,2 ^{*1,2}	214,4±15,7 ^{*1,2}	254,4±28,2 ^{*1,2}
4	III степень АГ на фоне ХГН	29	352,4±29,4 ^{*1-3}	272,4±16,4 ^{*1-3}	184,4±12,6 ^{*1-3}

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями цитокинового профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1β и величиной СРПВ (r=0,47, p<0,05); ИЛ-6 и СРПВ (r=0,49, p<0,05); ФНО-α и СРПВ (r=0,51, p<0,05); между ИЛ-1β и AIx (r=0,42, p<0,05); ИЛ-6 и AIx (r=0,44, p<0,05); ФНО-α и AIx (r=0,62, p<0,05); между ИЛ-1β и ASI (r=0,37, p<0,05); ИЛ-6 и ASI (r=0,41, p<0,05); ФНО-α и ASI (r=0,45, p<0,05); обратная связь установлена между ИЛ-1β и РТТ (r=0,39, p<0,05); ИЛ-6 и РТТ (r=0,43, p<0,05); ФНО-α и РТТ (r=0,45, p<0,05). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительной цитокинемии в повышении жесткости и снижении эластичности сосудистого русла у больных нефрогенной артериальной гипертензией. Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) обладают свойствами индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, так ФНО-α активирует лейкоциты, участвующие в воспалительных реакциях, вызывает

экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки. Данный цитокин является мощным фактором активации перекисного окисления липидов, активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстриктивную активность эндотелия, снижает синтез NO, что потенцирует повышение жесткости артериального русла. ИЛ-1β оказывает провоспалительное действие на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, усиливает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, атерогенез. При хронических заболеваниях ФНО-б также способен индуцировать инсулинорезистентность и дислипидемию. ИЛ-6 действует через ФНО-α и ИЛ-1β, вызывает дисфункцию эндотелия, потенциально являясь триггером острых коронарных событий. По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно [1,4,8]. Повышение жесткости артериального русла приводит к нарушению демпфирующей функции артерий, негативно влияет на гемодинамику и вносит свой вклад в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции [3,5,8], прогрессирования почечной недостаточности.

Выводы:

1. У больных гипертоническим вариантом хронического гломерулонефрита имеют место нарушения упруго-эластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся повышением жесткости (увеличение СРПВ), снижением эластичности (увеличение AIx, ASI), более выраженные при наличии III степени АГ.
2. При гипертоническом варианте ХГН повышено содержание в сыворотке крови цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1в, ИЛ-6, ФНО-б), в большей степени при III степени АГ.
3. Достоверные корреляционные взаимосвязи между провоспалительными цитокинами и показателями жесткости артериального русла имеют место при гипертоническом варианте хронического гломерулонефрита.

Литература

1. Ващурина, Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Ващурина, Т.В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т.4. – №3. – С. 171–181.
2. Иваненко, В.В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска / В.В. Иваненко, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т.15. – №3. – С. 15–18.
3. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. / С.В. Недогода [и др.] // Журнал «Сердечная недостаточность». – т. 4. – №2. – 2009. – С.95–98.
4. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб, 2008. – 552 с.
5. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. №5. – С.10–16.
6. Мартынов, С.А. Синдром артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом: дис. канд. мед. наук. / Мартынов С.А. 14.00.48. – М., 2004. – 172 с.
7. Механизмы развития артериальной гипертензии при гипертоническом нефрите / В.А. Рогов [и др.] // Терапевт. арх. – 2005. – №6. – С. 31–35.
8. Прасолов, А.В. Влияние биспролола на иммунные маркеры кардиоваскулярного риска, эластические свойства сосудистой стенки и вариабельности ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения / А.В. Прасолов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №1. – С. 53–59.
9. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности / И.М. Кутырина [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – №5. – С. 45–50.
10. Cheung, C.M. Epidemiology of renal dysfunction and patients' outcome in atherosclerotic renal occlusion / C.M. Cheung, J.R. Wright, A.D. Shurab // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – P. 140–157.