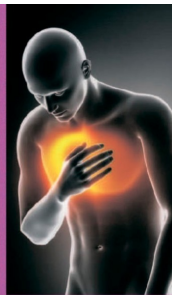
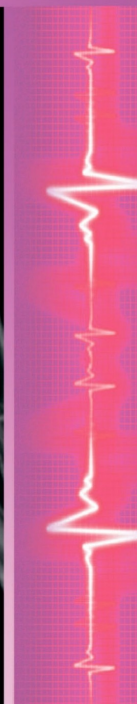


С.Н. Маммаев
Н.Б. Ханмурзаева
С.Б. Ханмурзаева



ВОСПАЛЕНИЕ при артериальной гипертензии (монография)



Сулейман Нураттинович Маммаев
Саида Багавдиновна Ханмурзаева
Наида Багавдиновна Ханмурзаева
Воспаление при артериальной
гипертензии. Монография

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=24860857
SelfPub; 2017

Аннотация

В работе проведено подробное исследование содержания про- и противовоспалительных показателей в крови больных артериальной гипертензией. Изучены закономерности изменения маркеров воспаления при различных степенях артериальной гипертензии и риске поражения органов-мишеней. Оценена динамика маркеров воспаления на фоне антигипертензивной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из основных причин инвалидности и преждевременной смерти жителей экономически развитых стран. В Российской Федерации (РФ) ССЗ являются лидирующей причиной смертности, значительно опережая онкологические и инфекционные заболевания и травмы [14].

Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), или гипертоническая болезнь. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 году, характеризует хроническое заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия (АГ), не связанная с наличием патологических процессов, известных как причина повышения артериального давления (АД). АГ является важнейшим фактором риска таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия напряжения и инфаркт миокарда – ИМ), мозговой инсульт (МИ), атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, а также хронической болезни почек. АГ в сочетании с избыточным весом, нарушением углеводного обмена и инсулинорезистентностью, нарушением обмена пуриновых оснований составляет метаболический синдром (МС).

В 2003 году Международное общество гипертонии в рамках Всемирной организации здравоохранения (the World Health Organization International Society of Hypertension) определило АГ как стабильное повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и выше [236]. Под ЭАГ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными и в современных условиях часто устраняемыми причинами (так называемая симптоматическая АГ). Только в 5-10% случаев удаётся выявить причину повышения АД, в остальных случаях этиология гипертонии остаётся неизвестной и выставляется диагноз ЭАГ.

ЭАГ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (почти половина взрослого населения РФ имеет повышенный уровень АД), так и тем, что ЭАГ является важнейшим фактором риска (ФР) ССЗ – ИМ и МИ, главным образом определяющих высокую смертность населения. По данным Р.К. Whelton [234], в США около 20-30% населения страдают АГ. В России этот показатель ещё выше. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет остаётся стабильной и составляет около 40% [44]. В связи с прогнозируемым увеличени-

ем доли пожилого населения в ближайшие десятилетия, распространённость ССЗ и АГ в последующие годы будет возрастать [38]. Несмотря на стартовавшую Программу и возрастающую осведомлённость населения о проблеме АГ, мерах профилактики и лечения этого заболевания, доля пациентов с неконтролируемыми показателями АД остаётся высокой [41, 43]. Принимают антигипертензивные препараты только 59,4% больных АГ, из них достигают целевых значений только 21,5% пациентов [25].

Несмотря на высокую распространённость ЭАГ, её причина в большинстве случаев остаётся неизвестной. В отношении механизмов развития ЭАГ в настоящее время получено огромное количество фактических данных, которые становится все сложнее увязать в рамках единой патогенетической теории [33].

В основе патофизиологии ЭАГ лежит взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Так, данные исследований, выполненных на животных моделях, а также популяционных исследований показали, что в 30-70% случаев изменение АД обусловлено генетическими факторами [46, 110, 112, 117, 160, 233], в том числе вариантами генов, кодирующих про- и противовоспалительные медиаторы [3, 28]. С другой стороны, факторы образа жизни (употребление алкоголя, погрешности в диете и т.д.) также способствуют развитию АГ [171].

Практически во всех случаях АГ у взрослых имеет ме-

сто повышение системного сосудистого сопротивления, что предполагает наличие сосудистого компонента в патогенезе заболевания. Исходя из этого, оправданным является применение вазодилатирующих антигипертензивных препаратов, таких как блокаторы кальциевых каналов. Почечные механизмы также вовлечены в патогенез АГ, приводя к задержке натрия и воды в организме, что обуславливает применение диуретиков и препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) при АГ. Наконец, нельзя исключить влияние центральной и вегетативной нервной системы на регуляцию АД путём усиления симпатических влияний на сосуды, поэтому оправданным также является применение адреноблокаторов и препаратов центрального действия при АГ [21].

Несмотря на большое количество данных, свидетельствующих о вовлечении в патогенез АГ различных органов и систем, единый механизм, связывающий все звенья, остаётся неясным. В последнее время взгляд исследователей устремлён на роль системного и местного воспаления в патогенезе ЭАГ [34, 36, 70, 137, 230]. Результаты экспериментов с использованием моделей АГ свидетельствуют о накоплении клеток иммунной системы, преимущественно лимфоцитов и макрофагов, в адвентиции и периваскулярной жировой ткани в значительно большей степени по сравнению с остальной висцеральной жировой тканью. Подобные гистологические изменения выявлены также при других ССЗ, включая ожи-

рение и атеросклероз [94]. Также в моделях АГ у животных описаны инфильтраты воспалительных клеток в периваскулярном пространстве нефрона и изменения микроглии (аналога макрофагальных клеток) головного мозга при АГ [111].

Воспалительные процессы могут вызывать изменения функции миокарда, увеличение периферического сопротивления и нарушение почечных механизмов контроля уровней электролитов плазмы и объёма циркулирующей крови. Кроме того, воспалительные факторы могут играть роль в развитии дисфункции эндотелия и атерогенезе. В экспериментах с участием моделей АГ у животных показано, что «выключение» функции макрофагов и Т-лимфоцитов способствовало предотвращению развития АГ и ремоделирования сосудов [111].

Реакция воспаления при различных заболеваниях обусловлена активацией иммунной системы. Первой линией иммунного ответа на различные повреждающие факторы является «включение» нативного неспецифического звена, проявляющееся активацией эндотелиальных клеток, экспрессией молекул клеточной адгезии на их поверхности и миграцией нейтрофилов и моноцитов в очаг повреждения. Нейтрофилы и макрофаги синтезируют хемоаттрактанты (хемокины) – вещества, способствующие миграции в очаг воспаления других иммунных клеток, а также активные формы кислорода, оказывающие прямое повреждающее действие на патоген. В число синтезируемых макрофагами

молекул входят провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) – 1 и ИЛ–6, а также monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1), стимулирующий миграцию моноцитов в сосудистую стенку.

Эффекты нативного иммунного звена неспецифичны. Адаптивная иммунная система, напротив, высокоспецифична. Антиген-презентирующие клетки (дендритные клетки и макрофаги) захватывают патогены и презентуют их фрагменты Т– и В-лимфоцитам. В-лимфоциты участвуют в иммунной реакции посредством синтеза специфических антител, в то время как Т-хелперы способствуют дальнейшей стимуляции и активации макрофагов посредством синтеза разнообразных цитокинов, а цитотоксические лимфоциты секретируют цитотоксические цитокины. Т-хелперы 1 типа характеризуются секрецией таких провоспалительных цитокинов, как интерферон-гамма (ИФН- γ) и фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- α), Т-хелперы 2 типа – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Секретируемые цитокины участвуют в активации воспалительной реакции. Так, ИФН- γ индуцирует синтез клетками различных хемокинов, включая interferon-inducible protein – 10 (IP-10), являющийся хемоаттрактантом для моноцитов, Т– и НК-лимфоцитов. Описана также минорная субпопуляция лимфоцитов – Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, активирующие неспецифический нейтрофильный и макрофагальный воспалительный ответ [53].

В отсутствие чужеродных патогенов иммунная система

может активироваться в ответ на появление модифицированных протеинов организма, включая продукты окисления и гликирования белков, гликопротеидов и др. В норме избыточная воспалительная реакция в ответ на собственные антигены подавляется лимфоцитами с регуляторными свойствами, в первую очередь регуляторными Т-лимфоцитами, которые подавляют функцию антиген-презентирующих клеток и эффекторных Т-лимфоцитов, а также В-клеток. Регуляторные Т-лимфоциты выполняют свою функцию посредством контактных механизмов, синтеза цитотоксических агентов, а также цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- β [123].

Воспалительное повреждение почечной паренхимы представляется важнейшим фактором в патогенезе АГ [119]. Такие факторы, как повышение тонуса симпатoadренальной системы, врождённая недостаточность нефронов и повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови могут вызывать почечную вазоконстрикцию, ишемию паренхимы почек и её повреждение. В ответ на повреждение ткани развивается инфильтрация почечного интерстиция воспалительными клетками [187], главным образом, макрофагами и Т-лимфоцитами [54, 207]. Также может увеличиваться содержание циркулирующих нейтрофилов, выделяющих активные формы кислорода [129]. В ряде исследований показаны изменённая чувствительность к хемоаттрактантам и способность нейтрофилов к адгезии у пациентов с

АГ [68, 69, 174]. Аналогично получены данные о повышенной секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) макрофагами у пациентов с АГ [86]. Исследователи предположили, что именно ангиотензин II является ключевым фактором, активирующим моноциты при ЭАГ. Клетки воспаления выделяют различные хемокины и медиаторы воспаления, протеазы и активные формы кислорода, способствующие дальнейшему повреждению почечной паренхимы [186]. Механизмы повреждения, связанные с оксидативным стрессом, также различны. С одной стороны, гомоцистеин может способствовать увеличению скорости укорочения теломер в эндотелиальных клетках в ответ на оксидативный стресс [239]. С другой стороны, выделяемые окислители локально инактивируют сосудистый релаксирующий фактор – монооксид азота (NO), вызывая почечную вазоконстрикцию и способствуя повышению системного АД [157, 237]. Уменьшение содержания NO может также способствовать накоплению клеток воспаления в ткани почек. Напротив, введение L-аргинина (предшественника NO) в исследовании J.J. Morrissey с соавторами [164] приводило к уменьшению моноцитарной инфильтрации почечной паренхимы и уменьшению выраженности локального фиброза. По данным аутопсии, признаком ЭАГ может служить воспалительная инфильтрация как артерий, так и почечного тубулоинтерстиция [102, 119]. Эндотелиальная дисфункция и пролиферация клеток меди афферентных артериол приводят к

развитию ишемии клубочков.

Склероз внутривисочечных артериол и междольковых артерий является более частой находкой у лиц с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД [163, 220]. Таким образом, помимо повреждения почечного тубулоинтерстиция, склероз прегломерулярных сосудов может являться причиной задержки натрия почками и увеличения объёма циркулирующей крови, что является одним из звеньев патогенеза АГ [120].

Гиперактивация РААС при ЭАГ, помимо увеличения объёма циркулирующей крови и ремоделирования артериальной стенки, ассоциирован с активацией воспалительной реакции. Подавление эффектов РААС фармакологически с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) приводит к значимому уменьшению адгезии моноцитов к эндотелию у пациентов с ЭАГ [216].

Активация тромбоцитарного каскада и каскада коагуляции рассматривается как возможный механизм поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ [67, 78, 224].

Эндотелий является не просто границей между кровью и тканями. Сосудистый эндотелий является важным органом, регулирующим сосудистый тонус, воспалительную реакцию, процессы коагуляции [97, 101]. Эндотелиальная дисфункция является важным компонентом таких состояний, как АГ, атеросклероз и МС, в основе которых лежит систем-

ный воспалительный процесс. Повышенное АД является повреждающим фактором для сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, может запускать системный воспалительный ответ. С другой стороны, иммунокомпетентные клетки обладают прямой и опосредованной способностью активировать и повреждать эндотелиальные клетки. Т-хелперы координируют иммунный ответ путем межклеточных контактных взаимодействий и секреции цитокинов, которым отводится особая роль в развитии сосудистого повреждения [29]. Следует отметить, что до конца не изучена причинно-следственная связь эндотелиальной дисфункции и АГ.

Показано, что различные провоспалительные медиаторы играют роль в патогенезе АГ. Однако на сегодняшний день до конца не ясно, является ли повышение их уровня причиной или следствием повышенного уровня АД. Повышение АД может вызывать провоспалительные и прокоагулянтные изменения. Продемонстрировано, что при ЭАГ имеет место увеличение содержания тканевых и системных провоспалительных медиаторов (компонентов РААС, эндотелиальных молекул адгезии, хемокинов, цитокинов, тканевых факторов) [74, 210, 246].

Изучение роли воспаления в атерогенезе и, в частности, в развитии острого коронарного синдрома, а также исследование роли РААС и процессов ремоделирования сосудистой стенки и миокарда, привело к новому взгляду на механизмы ПОМ при ЭАГ. Фактором, объединяющим, казалось бы, раз-

личные патологические процессы (АГ, атеросклероз и другие), явилось повышение в сыворотке крови пациентов уровней так называемых маркёров системного воспаления (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), различные цитокины, молекулы адгезии). Дальнейшее изучение роли воспаления в патогенезе ССЗ показало, что напряжение сосудистой стенки и дисфункция эндотелия инициируют продукцию широкого спектра цитокинов, миграцию и накопление клеток воспаления, что является одним из звеньев патогенеза АГ и атеросклероза [94, 106].

Воспаление инициирует пролиферацию гладкомышечных клеток меди и является пусковым фактором ремоделирования стенки сосуда, что, в свою очередь, приводит к повышению АД [229]. Таким образом, возникает «замкнутый круг» и процесс прогрессирования ПОМ при ЭАГ ускоряется.

Наиболее изученным маркёром воспаления при различных сердечно-сосудистых патологиях является СРБ. СРБ является неспецифическим острофазным маркёром воспалительного процесса, однако при исключении других причин воспалительных реакций (инфекционные, онкологические и системные заболевания) является важным показателем, определяющим активность системного воспаления при ССЗ, в первую очередь, ИБС и её обострениях (нестабильная стенокардия, ИМ). Динамика уровня СРБ при ЭАГ в настоящее время является предметом активного изучения. Повышение уровня СРБ выявляется у пациентов уже с начальными ста-

диями ЭАГ по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД. Широко известна прогностическая значимость уровня СРБ при различных ССЗ [162].

Хемокины, цитокины и молекулы адгезии, чьи уровни также повышаются при воспалительных процессах, являются менее изученными показателями. Это связано, в первую очередь, с меньшей распространённостью методик определения указанных маркёров в клинической практике, а также с меньшей стабильностью этих соединений в биологических жидкостях. Изучение изменения содержания указанных молекул, более специфичных по отношению к воспалительным процессам в сравнении с СРБ, при различных ССЗ (в частности, при ЭАГ) позволит определить вклад различных компонентов иммунитета в воспалительную реакцию. Предметом изучения в современных работах является роль клеточных компонентов иммунитета (в первую очередь моноцитов и лимфоцитов) в системном воспалении при ССЗ.

Одним из ключевых участников ремоделирования сосудистой стенки при атерогенезе является MCP-1, стимулирующий миграцию моноцитов в сосудистую стенку. В ряде исследований показано также изменение его содержания при ЭАГ [214]. Вклад клеток лимфоцитарного ряда в патогенез системного воспаления можно оценить по содержанию в сыворотке крови других хемокинов и цитокинов, участвующих в реакциях межклеточных взаимодействий [213], например, IP-10 и ИЛ-10.

Основным и наиболее изученным маркёром, характеризующим активность воспалительной реакции в организме, является СРБ – протеин, синтезирующийся в печени под воздействием ИЛ-1. В мировой литературе накоплено достаточное количество исследований, на основании результатов которых признаётся неблагоприятная прогностическая роль СРБ в отношении развития и течения сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ [62, 91].

В ряде исследований показано, что уровень СРБ повышается у пациентов с АГ и его уровень является предиктором исхода заболевания. В исследование Н.В. Востриковой с соавторами (2009) включено 54 больных с ЭАГ и 49 практически здоровых добровольцев. В группах проводили измерение СРБ и ИЛ-6 (провоспалительного цитокина, также стимулирующего синтез в печени белков активной фазы воспаления). При этом у пациентов с ЭАГ выявлено повышение уровня СРБ ($8,66 \pm 0,88$ мг/л) по сравнению с контрольной группой ($1,74 \pm 0,11$ мг/л, $p < 0,001$). Аналогично у пациентов с ЭАГ по сравнению с контрольной группой оказался повышенным уровень ИЛ-6 ($5,8 \pm 0,6$ пг/мл против $1,3 \pm 0,08$ пг/мл, $p < 0,001$) [7].

В работе Л.М. Василец с соавторами (2007) исследована концентрация сывороточных маркёров системного воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17, ФНО- α и СРБ) у пациентов с диагнозом АГ. Обследовано 92 пациента с АГ II стадии, из них 49 мужчин (53,3 %) и 43 женщины (46,7 %), средний

возраст составил $55,6 \pm 11,7$ года. В группу сравнения вошли 33 человека – практически здоровые лица. Выявлено повышение уровня показателей цитокинового спектра – ФНО- α , ИЛ-6, а также СРБ у пациентов с АГ в сравнении с пациентами контрольной группы. В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа предикторную ценность в развитии гипертонии показали СРБ ($Beta = 0,264$, $p = 0,001$) и ФНО- α ($Beta = 0,282$, $p = 0,001$) [6].

В исследовании V. Gupta с соавторами (2011) уровень СРБ оказался повышен у всех пациентов с ЭАГ [105]. Эти данные согласуются с выдвинутым предположением о том, что ЭАГ является одним из проявлений системного воспалительного процесса [68]. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции, по данным теста с реактивной гиперемией, составила $7,5 \pm 1,5\%$ в группе 1 (АД в пределах 140-159/90-99 мм рт. ст.) против $10,2 \pm 2,5\%$ в группе 2 (АД выше 160/100 мм рт. ст.) ($p < 0,001$). Выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции со степенью АГ ($p < 0,001$), уровнем триглицеридов ($p < 0,05$), микроальбуминурии ($p < 0,01$), СРБ ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,01$), возрастом ($p < 0,05$).

По данным множественного регрессионного анализа, предикторами эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ оказались степень повышения АД ($p < 0,001$), уровень СРБ ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,01$), ЛПНП ($p < 0,01$), наличие микроальбуминурии ($p < 0,01$), возраст ($p < 0,01$) [105]. В

исследовании В. Rodríguez-Iturbe с соавторами (2001) также доказана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с повышением уровня среднего АД ($p < 0,0001$) и возрастом ($p < 0,0002$) [187].

В ряде исследований было выявлено повышение уровня СРБ у пациентов с АГ стадии I по сравнению с нормотензивным контролем, что может свидетельствовать о вовлечении воспалительного звена в патогенез АГ. Так, в исследовании С. Chrysohoou с соавторами (2004) отмечено, что уровень СРБ был на 31% выше в группе пациентов с повышенным нормальным АД по сравнению с пациентами с нормальным АД [73]. Позже это наблюдение было подтверждено в работе D.E. King с соавторами (2004) [127]. По данным Фремингемского исследования, у нормотензивных пациентов, чьи родители были гипертониками, уровень СРБ оказался также выше по сравнению с нормотензивными пациентами, чьи родители имели нормальное АД [140]. Наиболее ясно взаимосвязь между уровнем СРБ и наличием АГ подтверждена в исследовании L.E. Bautista с соавторами (2001) [59]. Затем выявлена взаимосвязь уровня СРБ и других параметров: систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового АД, вариабельности АД [51, 125, 193, 198]. В проспективных исследованиях также подтверждена данная зависимость. Так, в исследовании H.D. Sesso с соавторами (2003) проводилось 7-летнее наблюдение за пациентами. При этом выявлено, что риск развития АГ был выше у женщин и воз-

растал при увеличении уровня СРБ. Кроме того, эта зависимость сохранялась также в подгруппах с исходно очень низким уровнем АД и отсутствием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) [205]. У мужчин, включённых в исследование L. Niskanen с соавторами (2004), получены сходные результаты. После 11-летнего периода наблюдения у пациентов, чей уровень СРБ был 3 мг/л и выше, риск развития АГ возрос более чем в 2,8 раза по сравнению с теми, у кого уровень СРБ был менее 1 мг/л, даже при наличии МС и курения в анамнезе [173]. В исследовании V. Dauphinot с соавторами (2009) у пациентов старше 65 лет также подтверждена взаимосвязь между базальным уровнем СРБ и риском развития АГ [81].

Помимо СРБ, в настоящее время активно изучаются и другие маркёры воспаления, такие как про- и противовоспалительные цитокины и молекулы клеточной адгезии как возможные предикторы АГ и эндотелиальной дисфункции [229]. По данным S.U. Chae с соавторами (2001), с уровнем растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 коррелировали уровни САД, пульсового АД и среднего АД, а с уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-6 – все измеренные показатели, включая уровень ДАД [71]. В других работах также подтверждалась взаимосвязь таких молекул клеточной адгезии, как растворимая молекула межклеточной адгезии 1 и Е-селектин, с активацией эндотелия сосудистой стенки [103]. В проспективном исследовании G. Engström с соавторами

(2002) была показана взаимосвязь таких показателей воспаления, как фибриноген, альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, орозомукоид, с риском развития АГ на протяжении 15 лет [92].

Ещё одним провоспалительным хемокином является MCP-1, экспрессирующийся макрофагами и опосредующий миграцию клеток воспаления в субэндокардиальное пространство. С. Stumpf с соавторами (2005) показали, что у молодых пациентов (возраст $31,7 \pm 10,6$ года) с мягкой АГ уровень MCP-1 повышен [214]. Повышение уровня MCP-1 ассоциировано с развитием ССО [27].

С. Stumpf с соавторами (2011) сосредоточили внимание на оценке специфических Т-лимфоцитарных цитокинов в патогенезе АГ. В исследование включено 39 пациентов с ЭАГ (средний возраст $57,7 \pm 6,8$ года, САД $157,5 \pm 11,8$ мм рт. ст., ДАД $92,2 \pm 12,9$ мм рт. ст., среднее АД $113,9 \pm 12,6$ мм рт. ст.) и 30 здоровых добровольцев ($55,2 \pm 4,9$ года). Исследовалось содержание в венозной крови IP-10 и ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-13. Выявлено, что у пациентов с АГ повышены уровни всех упомянутых показателей по сравнению с нормотензивным контролем. Показана взаимосвязь уровня САД и содержания IP-10 ($r = 0,59$, $p < 0,001$): у пациентов с самым высоким содержанием этого показателя ($171,7-443,5$ пг/мл) степень повышения АД оказалась также самой высокой. По данным многофакторного анализа, высокий уровень IP-10 является независимым предиктором повышения САД ($p = 0,01$)

[213].

Изменение уровней таких новых маркёров, как ангиопоэтин-1 и сосудистый эндотелиальный фактор роста, также имеет место при АГ, как показано в ряде исследований [82, 215], однако их роль в реакциях воспаления до сих пор остаётся предметом изучения.

Работа С. [Tsioufis](#) с соавторами (2008) посвящена изучению взаимосвязи суточного ритма АД и маркёров системного воспаления у пациентов с ЭАГ. 269 пациентам с 1-2 степенью АГ выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) и определение уровня СРБ. По результатам СМАД пациенты разделены на 2 группы по характеру суточной кривой: дипперы (снижение АД на 10-20% во время сна) – 174 человека и нон-дипперы (недостаточное снижение АД во время сна) – 95 человек. Во второй группе уровень СРБ оказался значительно выше по сравнению с первой группой [221].

М. [Zimarino](#) с соавторами (2008) исследовали взаимосвязь вариабельности АД по данным СМАД с уровнем провоспалительных маркёров. ПОМ оценивалось по увеличению толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, индекса массы миокарда (ИММ) левого желудочка (ЛЖ), микроальбуминурии. Наличие ПОМ оказалось взаимосвязанным с повышением уровня СРБ и растворимой формы Е-селектина. Выявлена взаимосвязь повышенной вариабельности САД и СРБ ($p = 0,034$). Кроме того, величина утреннего подъёма САД ($p = 0,003$), вариабельность утрен-

него САД ($p = 0,018$) и величина микроальбуминурии ($p = 0,001$) коррелировали с уровнем Е-селектина. У пациентов, разделённых на группы по уровню подъёма САД в утренние часы, уровни Е-селектина ($p = 0,001$) и СРБ ($p = 0,022$) оказались выше в группе высокого утреннего САД. Авторы сделали заключение о том, что высокая вариабельность САД, независимо от абсолютного уровня САД, является фактором системного сосудистого воспаления у пациентов с нелечённой АГ [247].

Основу работы А.В. Сафроненко с соавторами (2012) составили результаты комплексного обследования 120 больных АГ, среди которых резистентная к терапии АГ (РАГ) встречалась у 22 (18,3%) пациентов (группа 1), остальные пациенты составили группу 2 (пациенты с контролируемой АГ). Ещё 30 практически здоровых лиц были включены в исследование в качестве контрольной группы. САД и ДАД у пациентов с РАГ были выше, чем у пациентов контрольной группы, и сопоставимы с таковыми у пациентов группы 2. При этом группу РАГ отличало адекватное снижение САД и ДАД в ночные часы, а также повышение показателей нагрузки САД и ДАД за все периоды мониторинга по сравнению с аналогичными показателями у пациентов группы 2. Всем пациентам проводился анализ СРБ в сыворотке крови, содержания циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ). У пациентов с АГ, особенно в группе РАГ, отмечена значительная ги-

перпродукция провоспалительных цитокинов и взаимосвязь между средним АД и содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИФН- γ) и СРБ в крови [35].

Провоспалительные факторы, включая клеточную составляющую (макрофаги, лимфоциты) и растворимые факторы воспаления, оказываются задействованными и в развитии ПОМ при АГ, что подтверждается результатами ряда исследований.

Атерогенез в настоящее время рассматривается как воспалительное состояние с активацией специфических молекул и сигнальных путей [109], поэтому представляется закономерным факт выявления повышения содержания ряда провоспалительных маркёров [57, 58] при II и III стадиях АГ. В исследовании, проведённом М.А. Sardo с соавторами (2008), было показано, что у пациентов с АГ и увеличением ТИМ сонных артерий более 1 мм в моноцитах повышена экспрессия мРНК MCP-1, в сочетании с высоким уровнем СРБ по сравнению с пациентами с АГ без поражения сонных артерий (ТИМ менее 1 мм) [195].

Уровень СРБ ассоциирован со структурными изменениями сосудистой стенки, в частности, с её жёсткостью [87,147,167,199,240]. Оба параметра являются предикторами исхода ССЗ [132,159]. Кроме того, жёсткость сосудистой стенки является независимым предиктором развития АГ у нормотензивных пациентов [84]. Также была выявлена корреляция между уровнем СРБ и такими количественными по-

казателями, отражающими ПОМ, как микроальбуминурия [178], ТИМ сонных артерий [194]. В недавней работе показана взаимосвязь повышения уровня СРБ и ранних маркёров повреждения миокарда (корнельское произведение при ЭКГ) и почек (микроальбуминурия) [169].

Помимо того, что СРБ является важным провоспалительным маркёром атеросклероза, он может оказывать непосредственное модулирующее воздействие на атерогенез, что было подтверждено обнаружением пентамеров СРБ в атеросклеротических бляшках [196].

М. Litwin с соавторами (2010) исследовали взаимосвязь различных медиаторов воспаления (СРБ, МСР-1, ИЛ-6, ангиогенин, адипонектин и другие) у 30 здоровых детей ($12,7 \pm 3,3$ года) и 44 детей с нелеченной АГ ($13,7 \pm 2,7$ года). У детей с АГ уровни СРБ оказались выше по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$). У детей с МС уровень СРБ оказался выше, чем у детей без МС ($p = 0,007$). При этом показана взаимосвязь между уровнем СРБ и такими составляющими МС, как ИМТ, содержание висцерального жира и глубокого подкожного жира (по данным магниторезонансной томографии), ТИМ и ИММ ЛЖ [141].

В работе Е. Roselló-Lletí с соавторами (2009) показана взаимосвязь уровня таких показателей, как растворимый рецептор ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1, а также ИММ ЛЖ, отражающего степень поражения сердца как органа-мишени при АГ [189].

В работе Л.М. Василец с соавторами (2007) также описана взаимосвязь между показателями воспаления и структурно-функциональным ремоделированием миокарда. Выявлена обратная зависимость ударного объёма ЛЖ от уровней ИЛ-1 ($R = 0,40$, $p = 0,007$), ИЛ-6 и СРБ, которые влияли на размеры левого желудочка ($R = 0,34$, $p = 0,02$ и $R = 0,43$, $p = 0,002$ соответственно) [6].

По данным исследования С. [Stumpf](#) с соавторами (2011), у пациентов с ЭАГ и микроальбуминурией уровни IP-10 оказались наиболее высокими [213].

Целью исследования D. [Torun](#) с соавторами (2012) послужило изучение взаимосвязи уровней провоспалительных маркёров и ПОМ или ожирения у пациентов с АГ. У 70 пациентов с АГ и 25 здоровых добровольцев проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ) и уровня фибриногена, СРБ и гомоцистеина. У пациентов с ЭАГ ИМТ и содержание маркёров воспаления оказалось значимо выше по сравнению с контрольной группой. Выявлена взаимосвязь между содержанием СРБ и ИМТ ($p < 0,05$), ДАД ($p < 0,05$), уровнем фибриногена ($p < 0,01$), микроальбуминурией ($p < 0,01$), ИММ ЛЖ ($p < 0,05$). ИМТ и уровень фибриногена оказались независимыми факторами, коррелирующими с уровнем СРБ [218].

Целью исследования J.F. [Navarro](#) с соавторами (2008) послужило изучение взаимосвязи между уровнями СРБ, сывороточным ФНО- α , ФНО- α в моче и маркёрами ПОМ при

ЭАГ. У 40 пациентов с ЭАГ были выявлены признаки субклинического ПОМ (гипертрофия миокарда ЛЖ и микроальбуминурия). Контрольную группу составил 21 здоровый доброволец. Уровни СРБ и ФНО- α в моче оказались выше у пациентов с микроальбуминурией, в то время как у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ был значимо повышен только уровень ФНО- α в моче. По данным корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между микроальбуминурией и САД ($r = 0,62$, $p < 0,0001$), СРБ ($r = 0,64$, $p < 0,001$), уровнем ФНО- α в моче ($r = 0,55$, $p = 0,001$), корнельским индексом как показателем гипертрофии миокарда ЛЖ ($r = 0,33$, $p < 0,05$). В то же время корнельское произведение было ассоциировано с микроальбуминурией ($r = 0,34$, $p < 0,05$), уровнем ФНО- α в моче ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и уровнем СРБ ($r = 0,32$, $p < 0,05$). По данным множественного логистического регрессионного анализа, факторами, ассоциированными с ПОМ, явились содержание СРБ [2,24 (1,17-4,28), $p < 0,05$] и уровень ФНО- α в моче [1,21 (1,02-1,44), $p < 0,05$] [169].

Широкое развитие экспериментальных методик позволяет исследовать вклад различных клеточных популяций и цитокинов в течение ЭАГ. Однако клинических исследований, позволяющих экстраполировать имеющиеся знания в условия реальной кардиологической практики, в настоящее время недостаточно. Активно ведутся исследования, посвящённые роли иммунных компонентов в реакции воспаления при различных ССЗ, в том числе ЭАГ. Полученные знания по-

могут разработать дополнительные критерии оценки степени повреждения органов-мишеней при АГ и прогноза заболевания, а также служить критерием эффективности лечения.

ГЛАВА 1. ХЕМОКИНЫ, ЦИТОКИНЫ И МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В настоящее время применяется классификация ЭАГ, которая приведена в методических рекомендациях 2007 года ESH/ESC и основывается на степени повышения САД или ДАД. Если САД и ДАД пациента попадают в различные категории, для количественного определения общего сердечно-сосудистого риска, принятия решения о медикаментозном лечении и оценки эффективности лечения используют более высокую категорию. Изолированная систолическая АГ должна рассматриваться (степень I, II и III) согласно тем же значениям САД, которые указаны для систолодиастолической АГ. Однако сочетание изолированной систолической АГ с низким ДАД (например, 60–70 мм рт. ст.) расценивается как дополнительный ФР вследствие высоких значений пульсового АД [148].

Рекомендации Объединенного национального комитета США (JNC-VII) относительно АГ, опубликованные в 2003 году [72], объединили категории нормального и высокого

нормального АД в отдельный пункт, который назван «предгипертензией». Такое деление было основано на данных, полученных во Фремингемском исследовании [225]. Было показано, что у пациентов всех возрастов с нормальным и высоким нормальным АД риск развития АГ выше, чем у пациентов с оптимальным давлением (<120/80 мм рт. ст.).

Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит не только от величины АД, но также от наличия или отсутствия сопутствующих ФР, ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС). Лишь малая часть пациентов имеет изолированное повышение АД, у большинства больных выявляются дополнительные ФР развития ССЗ. С этой точки зрения, необходимым является комплексное обследование и оценка суммарного риска ЭАГ [24, 25]. К ПОМ принято относить: гипертрофию миокарда ЛЖ; протеинурию и/или креатининемию; признаки атеросклероза артерий, а также генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки. К АКС относят сосудистые заболевания мозга (ишемический и геморрагический МИ и транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца (ИМ, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, а также состояние после операции коронарной реваскуляризации); заболевания почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность с креати-

нинемией более 176 мкмоль/л); заболевания сосудов (расслаивающая аневризма аорты, клинически выраженное поражение периферических артерий); гипертоническая ретинопатия (геморрагии или экссудаты, отек соска зрительного нерва).

Субклиническое ПОМ определяет стадию развития сосудистых заболеваний в контексте сердечно-сосудистого континуума, а также является определяющим фактором для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска. Поэтому при клиническом обследовании пациентов особое внимание следует уделять определению ПОМ, так как связанные с АГ субклинические изменения в органах-мишенях АГ указывают на прогрессирование заболевания [50, 73, 89, 176], что значительно повышает риск по сравнению с просто наличием ФР без ПОМ [2]. Так, диагноз АГ, вызванной повреждением почек, должен основываться на выявлении снижения фильтрационной (по выявлению повышения уровня креатинина крови и снижению скорости клубочковой фильтрации) и/или барьерной (повышения выделения альбумина с мочой) функции почек [211]. Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с АГ и являются негативным прогностическим фактором в плане развития ССО и смерти, в том числе у пациентов, получающих антигипертензивную терапию [75, 80, 83, 172, 182, 191, 202].

Имеются убедительные доказательства неблагоприятной прогностической значимости выявления гипертрофии ЛЖ

[63, 113, 128, 135, 136, 139, 202, 241]. Для определения наличия гипертрофии ЛЖ применяются электрокардиографические (ЭКГ) критерии, а также расчёт ИММ ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Выявление при ультразвуковом исследовании сонных артерий увеличения ТИМ или атеросклеротических бляшек (АСБ) связано с риском развития как МИ, так и ИМ [65, 116]. Ещё одним параметром, позволяющим оценить состояние артериальных сосудов при АГ, является оценка жёсткости крупных сосудов – измерение скорости распространения пульсовой волны бедренной артерии [66, 132, 133].

В исследование V. Gupta с соавторами (2011) были включены 60 пациентов с ЭАГ (36 мужчин и 24 женщины), разделённых на две группы, соответствующих степени повышения АД согласно критериям JNC-VII. Из исследования исключались пациенты с вторичной АГ любого генеза. Группу 1 (24 человека) составили пациенты с первой степенью повышения АД (в пределах 140-159/90-99 мм рт. ст.), группу 2 (36 человек) – пациенты со второй степенью повышения АД (выше 160/100 мм рт. ст.). Всем проводились исследования лабораторных показателей (мочевина, креатинин, глюкоза, липидный спектр, наличие в моче белка, глюкозы и солей), рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, осмотр глазного дна. В качестве маркёров эндотелиальной дисфункции и воспаления были приняты vСРБ, микроальбуминурия и реакция плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией.

Головные боли как симптом АГ встречались у 46% пациентов группы 1 и 59% группы 2. Другими клиническими проявлениями АГ в группах 1 и 2, соответственно, были: одышка при физической нагрузке (30% и 35%), нечёткость зрения (33% и 50%), головокружение (23% и 29%), учащённое сердцебиение (19% и 29%).

У 14 пациентов выявлен избыточный вес, у 8 – ожирение [105]. В данном исследовании подтверждена взаимосвязь дислипидемии и ПОМ с повышенным ИМТ, на что имелись указания в более ранних работах [121, 122]. Также у пациентов с нормальным и избыточным весом значительно различались показатели САД, ДАД и среднего АД ($p < 0,05$). Дислипидемия встречалась у 79,6% пациентов группы 1 и 83,3% пациентов группы 2.

По данным ЭКГ, наиболее частыми изменениями у пациентов с АГ оказались признаки увеличения левого предсердия (17%), гипертрофии ЛЖ (10%), нарушения реполяризации миокарда ЛЖ (8%). Исследование глазного дна выявило признаки гипертонической ретинопатии у 18 пациентов (у 6 пациентов группы 1 и у 12 больных группы 2). В указанном исследовании соотношение уровней альбумина и креатинина различалось в группах, однако эти различия не были статистически значимыми ($17,2 \pm 21,6$ мг/г в группе 1 против $20,8 \pm 28,8$ мг/г, $p > 0,05$) [105]. В более ранних работах было показано, что появление микроальбуминурии (экскреции альбумина с мочой) у нормотензивных пациентов связа-

но с повышенным риском развития и прогрессирования АГ [179].

Материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой проспективный анализ.

С 2009 по 2012 год из больных АГ, находящихся на лечении в отделении кардиологии №3 Республиканской клинической больницы (г. Махачкала), в соответствии с нижеизложенными критериями включения и исключения из исследования были отобраны 158 больных ЭАГ различных возрастных групп (от 20 до 80 лет).

Критерии включения больных в исследование :

- наличие достоверного диагноза ЭАГ;
- добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования и высокая готовность следовать предписаниям врача.

Критериями исключения больных из исследования служили:

- крупноочаговый ИМ, операция аорто-коронарного шунтирования (или чрескожное коронарное вмешательство) менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
- развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, острых воспалительных или инфекционных заболеваний в течение последних 3 месяцев;
- наличие пороков сердца, жизнеугрожающих нарушений

ритма сердца, хронической почечной или печеночной недостаточности, злокачественных новообразований, системных заболеваний и других тяжелых сопутствующих заболеваний, самостоятельно влияющих на прогноз;

- сахарный диабет (СД) в фазе декомпенсации или требующий терапии инсулином;
- анемия (гемоглобин <100 г/л);
- острое нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма в предшествующие 12 месяцев;
- острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 2 месяца.

Критерием выхода больных из исследования служил:

- отказ от сотрудничества – решение пациента прекратить своё участие в исследовании.

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. На каждого больного оформлялась подготовленная нами карта **добровольного информированного согласия**.

КАРТА

добровольного информированного согласия участника исследования на проведение научного медицинского исследования содержания маркеров воспаления у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от тяжести

течения заболевания и эффективности лечения

(Один экземпляр будет вклеен в историю болезни №)

Глубокоуважаемый(ая)_____!

В результате комплексного обследования у Вас выявлена эссенциальная артериальная гипертензия. В связи с этим Вам будет проведено комплексное лечение в соответствии с существующими стандартами, включая исследование содержания растворимых маркеров воспаления. Несмотря на высокую распространённость ЭАГ, её причина в большинстве случаев остаётся неизвестной. В настоящее время активно изучается роль системного и локального воспаления, что способствует более глубокому пониманию особенностей патогенеза ЭАГ и роли воспалительной реакции в поражении органов-мишеней при ЭАГ. Маркеры воспаления (хемокины, цитокины и молекулы адгезии), чьи уровни также повышаются при воспалительных процессах, являются менее изученными показателями. В связи с этим и проводится настоящее исследование. Изучение изменения содержания указанных молекул при АГ позволит определить вклад различных компонентов иммунитета в воспалительную реакцию.

Мы просим Вас принять участие в данном научном исследовании. Суть Вашего участия в исследовании заключается в том, что помимо стандартного обследования Вам предстоит ЭхоКГ с определением ИММ ЛЖ; СМАД до начала те-

рапии, при наличии показаний – суточное мониторирование ЭКГ; проба с дозированной физической нагрузкой, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (определение ТИМ, наличие атеросклеротических бляшек); взятие крови для исследования МСР-1, ИЛ-10, IP-10, вчСРБ при включении Вас в исследование и через 3 месяца от начала лечения.

Подписывая эту карту, Вы также соглашаетесь с тем, что в научном исследовании будут использованы (соблюдая конфиденциальность) общие сведения о Вас (возраст, масса тела, возможные наследственные дефекты и заболевания, сведения о вредных привычках, ряде моментов жизни и труда и т. п.) и о Вашем заболевании.

Вы понимаете, что Ваше несогласие на участие в настоящем научном исследовании не повлияет на Ваше лечение. Сообщаем Вам, что данная карта была положительно оценена в этическом комитете Даггосмедуниверситета, который призван защищать права пациентов.

Один экземпляр подписанной Вами карты будет храниться в Вашей истории болезни и может быть востребован в любое время. Подписывая эту форму, Вы не отказываетесь ни от каких своих юридических прав.

Я, участник исследования _____ прочитал(а) все вышеизложенное, понял(а) содержание. Кроме того, мне лично врачом были разъяснены цель, характер, ход и объём планируемого научного исследования.

Я также ознакомлен(а) с возможным изменением лечения в случае непереносимости мною тех или иных лекарственных препаратов, изменением состояния моего здоровья, требующего изменения тактики лечения, а также применением лекарственных препаратов и других методов лечения, которые могут быть назначены врачами-консультантами. Я получил(а) исчерпывающие и понятные мне ответы на вопросы и имел(а) достаточно времени на обдумывание решения о согласии на участие в научном исследовании. Я знаю, что по закону имею право на любом этапе отказаться от участия в научном исследовании. В связи с этим со мной были обсуждены последствия моего отказа.

Подпись участника исследования _____ да-
та _____

Подпись исследователя _____ ФИО

Пациенты, ставшие участниками исследования, прошли полное стационарное клиническое обследование, включающее:

- 1) общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальный осмотр, аускультация, измерение АД);
- 2) ЭКГ в 12 стандартных отведениях; ЭхоКГ с ИММ ЛЖ; СМАД до начала терапии (см. далее), при наличии показаний – суточное мониторирование ЭКГ; проба с дозированной физической нагрузкой, ультразвуковое дуплексное

сканирование (УЗДС) экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (определение ТИМ, наличие АСБ);

3) общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов, биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, билирубин, общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, печёночные трансаминазы, креатинфосфокиназа, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий.

После проведённого клинко-инструментального и лабораторного обследования пациенты были разделены на группы согласно стадии заболевания. Критерии стадирования ЭАГ подробно описаны в Российских рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (четвёртый пересмотр, 2010 года) [25].

Кратко, ЭАГ I стадии предполагает отсутствие ПОМ; ЭАГ II стадии – присутствие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней; диагноз ЭАГ III стадии устанавливается при наличии АКС.

К ПОМ относят гипертрофию миокарда ЛЖ, изменение артериальной стенки, нарушение почечной функции. В настоящем исследовании наличие гипертрофии миокарда ЛЖ оценивалось по толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также ИММ ЛЖ при проведении Эхо-КГ специалистами по функциональной или ультразвуковой диагностике. Критерием наличия гипертрофии миокарда яв-

лялся ИММ ЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин. Наличие изменения артериальной стенки оценивалось при УЗДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий и определении ТИМ сонных артерий по функциональной или ультразвуковой диагностике. Критерием наличия изменений сонных артерий служили ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (ТИМ 0,9 мм) или наличие АСБ. Нарушение почечной функции оценивалось по уровню креатинина крови, критерием являлось повышение уровня сывороточного креатинина 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин или 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин.

К АКС относят цереброваскулярную болезнь (наличие МИ, транзиторных ишемических атак в анамнезе), заболевания сердца (ИМ или коронарная реваскуляризация в анамнезе, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность), заболевания почек (диабетическая нефропатия, почечная недостаточность, оцениваемая по уровню сывороточного креатинина >133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин), заболевания периферических артерий (расслаивающаяся аневризма аорты, симптомное поражение периферических артерий), гипертоническая ретинопатия.

Согласно данной классификации, в группу 1 вошли пациенты с ЭАГ I стадии (n = 54, из них 35 мужчин, 19 женщин), в группу 2 – пациенты с ЭАГ II стадии (n = 44, из них 28 мужчин, 16 женщин), в группу 3 – пациенты с ЭАГ III стадии

($n = 60$, из них 33 мужчины, 27 женщин). Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составил: в группе 1 – $36,3 \pm 8,7$ года, в группе 2 – $58 \pm 7,4$ года, в группе 3 – $62 \pm 7,3$ года.

В группу 2 включены пациенты без указанных выше АКС, у которых выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ – 10 (22,7%), увеличение ТИМ или атеросклероз сонных артерий – 42 (95,4%), умеренное повышение уровня креатинина крови – 3 (6,8%).

У больных в группе 3 были выявлены следующие АКС (анамнестически не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование): транзиторные ишемические атаки – 2 (3,3%); нетрансмуральный ИМ – 25 (41,6%), стенокардия напряжения I-III функционального класса – 38 (68,9%); стентирование коронарных артерий в анамнезе – 11 (18,3%); сердечная недостаточность со сниженной систолической функцией сердца – 6 (10%); симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей – 1 (1,7%).

Анализ сопоставимости групп больных по основным клинико-лабораторным и инструментальным характеристикам, частоте выявления ПОМ и АКС представлен в таблицах 1-3.

Для сравнения групп по возрасту, принимая во внимание нормальный характер распределения признака (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для всех групп $p > 0,05$), межгрупповое сравнение в трех

независимых группах производилось с использованием метода ANOVA, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Выявлено, что пациенты групп 1 и 2 были статистически значимо моложе пациентов, составивших группу 3 ($36,3 \pm 8,7$ года и $58 \pm 7,4$ года против $62 \pm 7,3$ года, $p_{1/2} = 0,034$, $p_{1/3} = 0,028$ соответственно). Для межгруппового сравнения номинальных признаков (количество в группах мужчин, курящих, пациентов с МС и абдоминальным ожирением, дислипидемией, глюкозой крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, семейным анамнезом ССЗ) использовался критерий χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$) (табл. 1).

Соответствие распределения признаков (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза крови натощак) нормальному закону проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка. Учитывая отличный от нормального характер распределения признаков в 3 группе ($p < 0,05$), межгрупповое сравнение содержания исследуемых показателей в трех независимых группах производилось с использованием непараметрических критериев, данные в таблице представлены как медиана (25-й – 75-й процентиль). Учитывая наличие различий в содержании ЛПНП в группах (критерий ANOVA по Краскалу-Уоллису $p < 0,05$), дополнительно производилось попарное межгрупповое сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Выявлено, что

у пациентов 3 группы содержание ЛПНП было значимо выше, по сравнению с пациентами 2 группы (3,5 ммоль/л (3,1 – 3,8) против 3,0 ммоль/л (2,9 – 3,2), $p < 0,05$).

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных

Пациенты (n – 158)

p

группа 1 (n = 54)

группа 2 (n = 44)

группа 3 (n = 60)

Пол, мужчины

35 (64,8%)

28 (65,1%)

33 (55%)

ns

Возраст, лет

36,3±8,7

58±7,4

62±7,3

$p_{1/2} < 0,05$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} = ns$

МС

16 (35,1%)

14 (31,8%)

16 (26,7%)

ns

Курение

13 (24,07%)

13 (27,2%)

11 (18,3%)

ns

Дислипидемия (ОХС > 5 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л)

24 (44,4%)

20 (45,5%)

21 (35%)

ns

Глюкоза крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л

9 (16,7%)

8 (18,2%)

7 (11,2%)

ns

Семейный анамнез ранних ССЗ

14 (25,9%)

10 (22,7%)

11 (18,3%)

ns

Абдоминальное ожирение (у больных без МС)

5 (9,2%)

4 (9,0%)

5 (8,3%)

ns

У пациентов группы 3 уровни ОХС, триглицеридов, глюкозы также были несколько выше по сравнению с пациентами групп 1 и 2, однако различия не достигли статистической значимости. Значимых различий в содержании ЛПВП выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Основные лабораторные характеристики групп больных

Группа 1

(n = 54)

Группа 2

(n = 44)

Группа 3

(n = 60)

p

ОХС, ммоль/л

5,5

(5,3 – 5,6)

5,5

(5,3 – 6,1)

5,9

(5,7 – 6,4)

ns

ЛПНП, ммоль/л

3,4

(3,0 – 3,5)

3,0

(2,9 – 3,2)

3,5

(3,1 – 3,8)

$p_{12} = ns$

$p_{13} = ns$

$p_{23} < 0,05$

ЛПВП, ммоль/л

1,0

(0,8 – 1,3)

0,9

(0,8 – 1,2)

0,9

(0,8 – 1,1)

ns

ТГ, ммоль/л

1,6

(1,3 – 1,9)

1,8

(1,6 – 2,2)

1,9

(1,3 – 2,0)

ns

Глюкоза, ммоль/л

5,5

(5,4 – 5,8)

5,6

(5,4 – 5,7)

5,9

(5,5 – 6,4)

ns

Среди пациентов группы 1 у 15 (28%) зарегистрирована 1 степень повышения АД, у 33 пациентов (61%) – 2 степень, у 6 пациентов (11%) – 3 степень. Среди пациентов 2 группы

у 5 (11%) зарегистрирована 1 степень повышения АД, у 5 пациентов (11%) – 2 степень, у 24 пациентов (78%) – 3 степень. Среди пациентов 3 группы у 10 (17%) зарегистрирована 2 степень повышения АД, у 50 пациентов (83%) – 3 степень. Группы 2 и 3 статистически значимо не отличались по частоте различных степеней повышения АД, отличия между группой 1 и группами 2-3 были статистически значимы, что было подтверждено с использованием критерия χ^2 .

Группы 2 и 3 статистически значимо не отличались по частоте ПОМ (гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена в 22,7% случаев в группе 2 и 25% – в группе 3, различия статистически незначимы; атеросклероз сонных артерий выявлен у 95,4% пациентов группы 2 по сравнению с 100% в группе 3, различия статистически незначимы; повышение креатинина крови – в 6,8% случаев в группе 2 и 5% – в группе 3, различия статистически незначимы), что было показано с использованием критерия χ^2 (все $p > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления ПОМ АГ в группах больных

Группа 1

Группа 2

Группа 3

p

Количество пациентов (n)

54

44

60

Гипертрофия миокарда ЛЖ

0

10 (22,7%)

15 (25%)

$p_{2/3} = ns$

Атеросклероз сонных артерий

0

42 (95,4%)

60 (100%)

$p_{2/3} = ns$

Повышение креатинина крови

0

3 (6,8%)

3 (5,0%)

$p_{2/3} = ns$

Взятие крови осуществлялось из кубитальной вены само-теком через 12 часов после приема пищи между 8-ю и 10-ю часами утра. Образцы периферической крови забирались

в сывороточные пробирки без антикоагулянта. Сыворотку крови получали после центрифугирования при 1500 об./мин в течение 15 минут. Хранение сыворотки производили при температуре -20°C .

Концентрацию МСР-1, ИЛ-10, IP-10, вчСРБ в плазме крови измеряли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ELISA kit согласно протоколу производителя (BenderMedSystems, Австрия).

Статистический анализ данных

Нормальный характер распределения содержания маркеров подтверждался критерием Шапиро-Уилка (в этом случае данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение). При несоответствии нормальному закону использованы медиана и квартили (25-й – 75-й перцентиль). Для статистического анализа данных при исследовании динамики показателей относительно исходных уровней в случае нормальных распределений использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, при межгрупповых сравнениях – t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При использовании параметрических критериев для подтверждения однородности дисперсий распределений признаков использовался критерий Левена. Для статистического анализа данных, распределение которых не соответствовало нормальному закону, при исследовании динамики показателей относительно исходных уровней использовался W-критерий

Уилкоксона, для межгрупповых сравнений – U-критерий Манна-Уитни. При исследовании динамики качественных признаков использовался критерий Мак-Немара. Для анализа данных в трех независимых группах использовался метод ANOVA, в случае несоответствия распределений признаков нормальному закону – метод ANOVA по Краскалу-Уоллису. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона при исследовании взаимосвязи двух распределений признаков, соответствующих нормальному закону, при несоответствии – метод Спирмена. Для сравнения распределений порядковых и номинальных признаков использовался тест χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В работе использован пакет статистических программ Statistica 6 [8, 31].

В рамках исследования всем пациентам проводился анализ содержания вчСРБ, МСР-1, IP-10 и ИЛ-10 в сыворотке крови, данные о содержании вышеуказанных показателей представлены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание вчСРБ, МСР-1, IP-10 и ИЛ-10 у обследованных больных

Группа 1

Группа 2

Группа 3

p

вЧСРБ, пг/мл

0,72

(0,53-0,95)

1,48

(0,83-1,85)

1,32

(0,9-2,2)

$p_{1/2} < 0,05$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} = ns$

МСР-1, пг/мл

58,6±8,2

70,5±11,5

92,3±7,8

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} = ns$

IP-10, пг/мл

180,3±16,2

240,2±15,7

310,2±16,4

$p_{1/2} < 0,05$

$$p_{1/3} < 0,05$$

$$p_{2/3} < 0,05$$

ИЛ-10, частота детекции, %

9 (16,7%)

8 (15,9%)

10 (16,7%)

ns

На рисунке 1 и в таблице 4 представлено сравнение содержания вчСРБ в трех обследованных группах больных. Распределение значений показателя в группах не соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для 1-3 групп $p_1 = 0,05$, $p_2 = 0,001$, $p_3 = 0,01$), данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й перцентиль), и дальнейший анализ производился с помощью непараметрических критериев.

Рис. 1. Содержание вчСРБ в крови больных, * $p < 0,05$.

Межгрупповое сравнение содержания вчСРБ в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA по Краскалу-Уоллису, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное межгруп-

повое сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группах 2 и 3 по отношению к данным в группе 1 (1,48 пг/мл (0,83-1,85) и 1,32 пг/мл (0,9-2,2) против 0,72 пг/мл (0,53-0,95) соответственно, $p_{1/2} = 0,035$, $p_{1/3} = 0,022$); различий в содержании вчСРБ между группами 2 и 3 отмечено не было.

На рисунке 2 и в таблице 4 представлено сравнение содержания МСР-1 в трех обследованных группах больных.

Рис. 2. Содержание МСР-1 в крови больных, * $p < 0,05$, ns – отсутствие статистически значимых различий между группами.

Значения показателя в группах были распределены нормально (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для 1-3 групп $p_1 = 0,47$, $p_2 = 0,49$, $p_3 = 0,95$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев.

Межгрупповое сравнение содержания МСР-1 в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Уро-

вень МСР-1 был значимо выше в группе 3 по сравнению с данными в группе 1 ($92,3 \pm 7,8$ пг/мл против $58,6 \pm 8,2$ пг/мл, соответственно, $p_{1/3} = 0,021$), имеющиеся различия между группами 3 и 2 не достигли статистической значимости ($92,3 \pm 7,8$ пг/мл против $70,5 \pm 11,5$ пг/мл соответственно, $p_{2/3} = 0,08$). Различий в содержании МСР-1 между группами 1 и 2 отмечено не было.

На рисунке 3 и в таблице 4 представлено сравнение содержания IP-10 в трех обследованных группах больных. Значения показателя в группах были распределены нормально (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для 1-3 групп $p_1 = 0,68$, $p_2 = 0,10$, $p_3 = 0,24$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Межгрупповое сравнение содержания IP-10 в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Рис. 3. Содержание IP-10 в крови больных, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Концентрация IP-10 была значимо выше в группе 2 по

сравнению с группой 1 ($240,2 \pm 15,7$ пг/мл против $180,3 \pm 16,2$ пг/мл соответственно, $p_{1/2} = 0,022$), а в группе 3 значимо выше в сравнении с группой 2 ($310,2 \pm 16,4$ пг/мл против $240,2 \pm 15,7$ пг/мл соответственно, $p_{2/3} = 0,041$). Различия в содержании IP-10 между группами 3 и 1 имели высокую статистическую значимость ($p_{1/3} = 0,012$).

Наши результаты демонстрируют умеренную прямую корреляцию содержания IP-10 со стадией ЭАГ (коэффициент корреляции Пирсона = 0,56, $p = 0,002$).

Сравнение частоты детекции ИЛ-10 в группах производилось с использованием критерия χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$) (табл. 3).

Клинический пример 1.

Пациенту Р. на основании данных обследования (АД 160/100 мм рт. ст., ЭхоКГ: ИММ ЛЖ в пределах нормы (102 г/м^2), УЗДС сонных артерий: ТИМ сонных артерий 0,8 мм, креатинин крови 91 мкмоль/л) выставлен диагноз «АГ I стадии, 2 степени, риск ССО 3», на основании которого пациент был отнесён в 1 группу (ЭАГ без ПОМ). Концентрации изучаемых маркёров воспаления составили: вЧСРБ – 0,44 пг/мл, МСР-1 – 48,7 пг/мл, IP-10 – 175,6 пг/мл, ИЛ-10 – 6,3 пг/мл.

У пациента М. с диагнозом «АГ II стадии, 3 степень, риск ССО 3. Абдоминальное ожирение III ст. МС», на основании данных обследования отнесённого ко 2 группе – ЭАГ с ПОМ (ИММ ЛЖ в пределах нормы (123 г/м^2), увеличение ТИМ

сонных артерий – до 1,2-1,5 мм, креатинин – 98 мкмоль/л), концентрации маркёров воспаления составили вчСРБ – 1,71 пг/мл, МСР-1 – 74,6 пг/мл, IP-10 – 229,5 пг/мл, ИЛ-10 – 5,2 пг/мл.

У пациента Г. с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Хроническая сердечная недостаточность II ФК. Недостаточность кровообращения 2а. АГ III стадии, 3 степени, риск ССО 4, с поражением сердца, ангиопатией сетчатки. Ожирение I степени», отнесённого к 3 группе – ЭАГ с АКС (по данным ЭхоКГ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ 132 г/м²), дилатация полостей, снижение глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка, при УЗДС сонных артерий выявлено увеличение ТИМ сонных артерий до 1,7 мм, креатинин крови 99 мкмоль/л), концентрации маркёров воспаления составили вчСРБ – 1,25 пг/мл, МСР-1 – 89,7 пг/мл, IP-10 – 296,7 пг/мл, ИЛ-10 – ниже уровня детекции.

Данные примеры наглядно иллюстрируют различия в содержании вчСРБ у пациентов группы 1 (без ПОМ) и пациентов групп 2-3. Уровни МСР-1 и IP-10 также оказались выше у пациентов группы 3 по сравнению с остальными и у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1. Указанные различия действительно оказались значимыми после проведения статистического анализа данных пациентов в выборке. В данном случае у пациента, отнесённого к группе 3, концентрация ИЛ-10 в крови оказалась весьма низкой

(ниже уровня детекции), однако данные различия не нашли статистического подкрепления.

Таким образом, содержание провоспалительных маркеров вЧСРБ, МСР-1 и IP-10 прогрессивно возрастает с утяжелением стадии ЭАГ, имеет место прямая корреляция между концентрацией IP-10 и стадией течения ЭАГ.

При выявлении повышенных уровней показателей (вЧСРБ, МСР-1 и IP-10) рекомендовано углублённое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для уточнения наличия ПОМ и АКС.

ГЛАВА 2. ХЕМОКИНЫ, ЦИТОКИНЫ И МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

ЭАГ является важным звеном патогенеза комплекса гормональных и метаболических нарушений, объединённых понятием «метаболический синдром». МС принято понимать как увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, ассоциированные с нарушением углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [26].

Распространённость МС в европейской популяции составляет 20-40% (в зависимости от используемых критериев). При оценке прогностической значимости было показано, что наличие МС связано с увеличением риска сердеч-

но-сосудистой смертности в 1,5 раза [49].

Ещё в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на взаимосвязь АГ с нарушением обмена веществ (ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой). Согласно современным представлениям, в основе всех проявлений МС лежит первичная инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия. Ожирение является независимым фактором риска ССЗ и сердечно-сосудистой смерти. Абдоминальный тип ожирения (ожирение «по мужскому типу» с преимущественным отложением жировой клетчатки на уровне талии) принято считать главным ФР развития АГ, атеросклероза и СД второго типа. Даже в отсутствие АГ ожирение и связанные с ним нарушения обмена веществ приводят к ПОМ. Так, субклиническое поражение сосудов в виде увеличения жёсткости артериальной стенки выявлено почти у 40% пациентов с абдоминальным ожирением без АГ [11].

Наличие МС способствует более раннему и выраженному ПОМ у больных АГ. Исследователями было показано, что с увеличением числа компонентов МС (дислипидемия, гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, гиперурикемия) происходит рост частоты и выраженности поражения сердца, почек и сосудов, что сопровождается повышенным риском развития ССО у больных с максимальным числом компонентов МС [13]. При этом наибольший вклад, по данным авторов, вносило наличие нарушения толерантности к глюкозе [12].

В нашем исследовании МС диагностировался у больных на основании критериев, представленных в «Рекомендациях экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр, 2009 г.) [26]. Для диагностики МС принималось достаточным сочетание абдоминального ожирения (объем талии у мужчин более 94 см и более 84 см у женщин) и 2-х дополнительных критериев (повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л; снижение уровня ЛПВП менее 1 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин; повышение уровня ЛПНП более 3 ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 – 11,1 ммоль/л).

Учитывая описанные в литературе данные о взаимосвязи повышения уровня маркёров воспаления у пациентов с ожирением и МС, в настоящем исследовании мы проанализировали данные пациентов ЭАГ в зависимости от наличия или отсутствия МС. Сравнение частоты встречаемости МС в группах производилось с использованием критерия χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (группа 1 – 16 (35,1%), группа 2 – 14 (31,8%), группа 3 – 16 пациентов (26,7%), $p > 0,05$). Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по частоте встречаемости МС (табл. 1).

Сравнение всех измеряемых параметров проводилось у

пациентов без МС и с МС как внутри указанных групп, так и независимо от принадлежности к группе. Данные о содержании исследуемых показателей вынесены в таблицу 5.

Распределение значений вчСРБ внутри подгрупп пациентов с МС и без МС не соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для подгруппы с МС в группах 1-3 $p_1 = 0,04$, $p_2 = 0,00$, $p_3 = 0,00$, для подгруппы без МС в группах 1-3 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,00$, $p_3 = 0,01$), данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й процентиль), и дальнейший анализ производился с помощью непараметрических критериев. Сравнение содержания вчСРБ у пациентов с МС и без МС как внутри групп, так и в общей выборке больных вне зависимости от группы производилось с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Выявлено, что содержание вчСРБ было выше у пациентов с МС по сравнению с пациентами без МС во всей выборке (1,32 (0,82 – 1,73) пг/мл против 0,82 (0,41 – 0,87) пг/мл, $p = 0,023$). Статистически значимые различия получены также для пациентов с МС и без МС внутри групп 2 и 3 (1,87(1,32-2,32) пг/мл против 1,25 (0,83-1,42) пг/мл в группе 2, $p = 0,026$, и 1,62 (1,23-2,24) пг/мл против 1,32 (0,78-1,52) пг/мл в группе 3, $p = 0,039$).

Распределение значений МСР-1 внутри подгрупп пациентов с МС и без МС соответствовало нормальному харак-

теру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для подгруппы с МС в группах 1-3 $p_1 = 0,56$, $p_2 = 0,23$, $p_3 = 0,41$, для подгруппы с МС в группах 1-3 $p_1 = 0,22$, $p_2 = 0,20$, $p_3 = 0,64$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев (табл. 5).

Таблица 5

Уровни вчСРБ, МСР-1 и IP-10 у больных в зависимости от наличия или отсутствия МС

Группа 1

Группа 2

Группа 3

вчСРБ, пг/мл

МС

0,81

(0,57-0,97)

1,87

(1,32-2,32)

1,62

(1,23-2,24)

без МС

0,67

(0,34– 0,83)

1,25

(0,83-1,42)

1,32

(0,78-1,52)

p

ns

***p* < 0,05**

***p* < 0,05**

МСР-1, ПГ/МЛ

МС

58,6±8,3

82,4±13,7

88±18,2

без МС

47,4±7,5

65,3±9,2

93,3±17,6

p

***p* < 0,05**

***p* < 0,05**

ns

IP-10, пг/мл

МС

168,5±19,2

251,4±16,9

333,7±22,4

без МС

176,6±17,8

236,8±14,4

303,6±15,9

p

ns

ns

ns

Сравнение содержания МСР-1 у пациентов с МС и без МС как внутри групп, так и в общей выборке больных вне зависимости от группы производилось с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Содержание МСР-1 было статистически значимо выше у пациентов с МС по сравнению с пациентами без МС (86±11,3 пг/мл против 57,7±8 пг/мл, $p = 0,015$). Статистически значимые различия получены также для пациентов с МС и без МС внутри групп

1 и 2 ($58,6 \pm 8,3$ пг/мл против $47,4 \pm 7,5$ пг/мл в группе 1, $p = 0,046$, $82,4 \pm 13,7$ пг/мл против $65,3 \pm 9,2$ пг/мл в группе 2, $p = 0,031$).

Распределение значений IP-10 внутри подгрупп пациентов с МС и без МС соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для подгруппы с МС в группах 1-3 $p_1 = 0,38$, $p_2 = 0,20$, $p_3 = 0,32$, для подгруппы с МС в группах 1-3 $p_1 = 0,56$, $p_2 = 0,18$, $p_3 = 0,47$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Сравнение содержания IP-10 у пациентов с МС и без МС как внутри групп, так и в общей выборке больных вне зависимости от группы производилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, значимых различий получено не было (табл. 5).

На рисунках 4 и 5 представлено сравнение содержания вЧСРБ и МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия МС у всех обследованных больных ЭАГ. Как видно из рисунков, уровень как вЧСРБ, так и МСР-1 был статистически значимо выше у больных МС.

Рис. 4. Содержание вЧСРБ в крови больных в зависимости от наличия или отсутствия МС, * $p < 0,05$.

Рис. 5. Содержание МСР-1 в крови больных в зависимости от наличия или отсутствия МС, * $p < 0,05$.

На рисунках 6 и 7 представлены внутригрупповые различия содержания вЧСРБ и МСР-1 соответственно в зависимости от наличия или отсутствия МС.

Рис. 6. Содержание вЧСРБ в крови больных в зависимости от наличия или отсутствия МС в исследуемых группах, * $p < 0,05$.

При этом, как наглядно показано на рисунках 6, 7 и в таблице 4, данные изменения в случае вЧСРБ достигались за счет различий в группах 2 и 3, а в случае МСР-1 – в группах 1 и 2.

Рис. 7. Содержание МСР-1 в крови больных с наличием и отсутствием МС в исследуемых группах, * $p < 0,05$, ns – отсутствие статистически значимых изменений.

Концентрация вЧСРБ повышена у больных МС в группах 2 и 3. По нашим данным, уровень МСР-1 повышается уже у больных в группе 1, а его уровень у больных МС во группе 2 не отличается от значений в группе 3. Сравнение частоты детекции ИЛ-10 в группах производилось с использованием критерия χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$).

Клинический пример 2.

У пациентки Ю. с диагнозом «АГ II стадии, 2 степени,

риск ССО 3. МС (ожирение 2 ст., гиперхолестеринемия, гипергликемия натошак)», отнесённой на основании данных обследования к группе 2 с МС, содержание изучаемых маркёров системного воспаления составило: вЧСРБ – 1,39 пг/мл, МСР-1 – 74,0 пг/мл, IP-10 – 233,5 пг/мл, ИЛ-10 – 5,1 пг/мл.

У пациентки М. с диагнозом «АГ II стадии, 2 степени, риск ССО 3», отнесённой на основании данных обследования к группе 2 без МС, содержание изучаемых маркёров системного воспаления составило: вЧСРБ 0,88 пг/мл, МСР-1 53,6 пг/мл, IP-10 220,6 пг/мл, ИЛ-10 5,9 пг/мл.

Данные примеры иллюстрируют различия в содержании вЧСРБ и МСР-1 у пациентов группы 2 (ЭАГ 2 стадии с ПОМ) в зависимости от наличия или отсутствия МС (различия, подтверждённые статистически в указанных выборках). Остальные показатели (IP-10, ИЛ-10) в обозначенных подгруппах, по данным статистического анализа, значимо не различались.

Итак, наличие МС оказывает влияние на содержание маркёров системного воспаления (вЧСРБ и МСР-1) у пациентов с ЭАГ, особенно без ПОМ.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ХЕМОКИНОВ, ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АД характеризуется значительными спонтанными колебаниями как в течение дня, так и в различные дни, месяцы и сезоны. Поэтому диагноз АГ должен быть основан на множественных измерениях АД, которые периодически проводятся за определенный период времени. Методом, позволяющим проводить измерение АД в течение суток в привычной для пациента обстановке и во сне, является СМАД. В ряде исследований показано, что «офисное» АД (при измерении в медицинском учреждении) имеет только ограниченную связь с его уровнем на протяжении 24 часов, а значит, в полной мере не отражает тяжесть заболевания [149, 151].

Исследования также показали, что АД, измеряемое в амбулаторных условиях, коррелирует с наличием ПОМ, вызванным АГ, и подбор эффективной терапии на основании данных СМАД можно осуществить более точно, чем исходя из данных «офисного» измерения давления [152, 154, 183, 227]. Ряд показателей СМАД отражают риск развития ССО намного точнее, чем данные «офисного» измерения АД. В связи с этим показатели СМАД могут более точно предсказать риск ССО и дополнить прогноз, данный на основании значений «офисного» АД как в случае впервые выявленной АГ, так и у пациентов, получающих антигипертензивную терапию [77, 85, 95, 107, 124, 181].

Показатели СМАД, по сравнению с «офисным» измерением, более точно отражают степень снижения АД на фоне

лечения, так как имеют более высокую воспроизводимость результатов [153], при этом отсутствует или имеется незначительный эффект «белого халата» [177] и эффект плацебо [150].

В нашем исследовании СМАД с помощью носимого прибора SpaceLabs 90207 проводилось всем включённым в исследование пациентам до подбора терапии при первичном обследовании.

Нами проводился анализ показателей индекса времени (ИВ) АД и суточного индекса (СИ). По данным литературы, указанные параметры СМАД ассоциированы с развитием ПОМ [55, 165, 228, 232, 235, 243].

Одним из показателей, отражающих "нагрузку давлением", является ИВ – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период [17, 32].

Суточный индекс рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{СИ} = 100\% \times (\text{АДд} - \text{АДн}) / \text{АДд},$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования,

АДн – среднее АД в период сна.

В зависимости от величины СИ выделяют 4 типа суточных кривых АД: нормальная степень ночного снижения (СНС) АД (диппер) (СИ 10-20%), недостаточная СНС (нон-диппер) (СИ 0-10%), ночная гипертензия (найт-пикер) (СИ

менее 0%), чрезмерная СНС АД ночью (овер-пикер) (СИ более 20%) [17, 32].

В рамках запланированного исследования всем пациентам проводилось СМАД с анализом стандартных показателей, включая средние значения систолического, диастолического, среднего и пульсового АД, средняя ЧСС за сутки, день и ночь; почасовые средние значения АД и ЧСС; максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток; СИ, показатели «нагрузки давлением»: ИВ АГ, индекс измерений, индекс площади гипертензии; вариабельность систолического, диастолического, среднего и пульсового АД и ЧСС.

Среди показателей СМАД для оценки взаимосвязей с исследуемыми маркерами воспаления (вчСРБ, МСР-1, IP-10) были ИВ АГ за сутки, как наиболее достоверный показатель нагрузки давлением, и показатели суточного ритма АД, в связи с их доказанной высокой прогностической значимостью у больных ЭАГ.

В таблице 6 представлены показатели нагрузки давлением и суточного ритма АД у обследованных больных.

Таблица 6

Показатели СМАД, зафиксированные у обследованных больных

Группа 1

Группа 2

Группа 3

p

Показатели нагрузки давлением

Количество пациентов с индексом времени АД более 50%

за сутки (n)

16 (29,6%)

14 (31,8%)

19 (31,7%)

ns

Показатели суточного ритма АД (степень ночного снижения АД)

Количество пациентов с нормальной СНС (n)

23 (42,3%)

14 (31,8%)

14 (23,3%)

ns

Количество пациентов с недостаточной СНС (n)

25 (46,3%)

22 (50,0%)

36 (60%)

ns

Количество пациентов со стойким повышением АД ночью

(n)

6 (11,1%)

8 (18,2%)

10 (16,7%)

ns

Для сравнения групп по распространённости высокого ИВ АГ (более 50%), а также различных типов суточной кривой АД (дипперы, нон-дипперы, найт-пикеры) использовался критерий χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$).

В таблице 7 представлены данные о содержании вЧСРБ, МСР-1 и IP-10 у больных с индексом времени более 50% и менее 50% за сутки.

Распределение значений вЧСРБ внутри подгрупп пациентов с различной нагрузкой давлением (ИВ > 50% и ИВ < 50%) не соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для подгруппы с ИВ > 50% в группах 1-3 $p_1 = 0,08$, $p_2 = 0,02$, $p_3 = 0,00$, для подгруппы с ИВ < 50% в группах 1-3 $p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,12$, $p_3 = 0,10$), данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й процентиль), и дальнейший анализ производился с

помощью непараметрических критериев. Сравнение содержания вчСРБ у пациентов с ИВ >50% и ИВ <50% за сутки производилось с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Данные суммированы в таблице 6. Видно, что у пациентов с ИВ >50% уровень вчСРБ был несколько выше такового у пациентов с ИВ <50%, однако различия не достигли статистической значимости (все $p > 0,05$).

Распределение значений МСР-1 внутри подгрупп пациентов с различной нагрузкой давлением (ИВ > 50% и ИВ < 50%) соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для подгрупп с ИВ > 50% и ИВ < 50% во всех группах $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев (табл. 7).

Таблица 7

Уровни вчСРБ, МСР-1 и IP-10 у больных с индексом времени более 50% и менее 50% за сутки

Группа 1

Группа 2

Группа 3

вчСРБ, пг/мл

ИВ > 50%

0,74

(0,55-0,86)

1,42

(1,12-1,92)

1,38

(1,13-1,84)

ИВ < 50%

0,66

(0,44-0,79)

1,28

(1,06-1,72)

1,33

(1,18-1,52)

p

ns

ns

ns

МСР-1, пг/мл

ИВ > 50%

60,5±7,8

84,7±12,7

91,0±17,7

ИВ < 50%

39,6±8,5

58,5±8,2

95,3± 4,6

p

***p* < 0,05**

***p* < 0,05**

ns

IP-10, пг/мл

ИВ > 50%

169,4±18,3

249,4±15,2

329,5±19,9

ИВ < 50%

175,9±16,7

239,9±14,4

305,7±16,3

p

ns

ns

ns

Сравнение содержания МСР-1 у пациентов с ИВ > 50% и ИВ < 50% за сутки производилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Содержание МСР-1 было статистически значимо выше у пациентов с ИВ > 50% по сравнению с пациентами ИВ < 50% в группах 1 и 2 (60,5±7,8 пг/мл против 39,6±8,5 пг/мл, $p = 0,039$ и 84,7±12,7 пг/мл против 58,5±8,2 пг/мл, $p = 0,022$), в группе 3 различия были статистически незначимыми (табл. 7, рис. 8).

Рис. 8. Содержание МСР-1 у больных с индексом времени более 50% и менее 50% за сутки в исследуемых группах, * – $p < 0,05$.

Распределение значений IP-10 внутри подгрупп пациентов с различной нагрузкой давлением (ИВ > 50% и ИВ < 50%) соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для подгрупп с ИВ > 50% и ИВ < 50% во всех группах $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее ± стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Сравнение содержания IP-10 у пациентов с ИВ > 50% и

ИВ < 50% за сутки производилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок, значимых различий получено не было.

Сравнение частоты детекции ИЛ-10 в группах производилось с использованием критерия χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$).

Клинический пример 3.

У пациентки М. с диагнозом «АГ I стадии, 1 степени, риск ССО 2. Ожирение 1 степени» по данным СМАД ИВ АГ составил менее 50%. Концентрации изучаемых маркёров воспаления составили: вЧСРБ – 0,76 пг/мл, МСР-1 – 54,3 пг/мл, IP-10 – 175,4 пг/мл, ИЛ-10 – 5,3 пг/мл.

У другой пациентки с диагнозом «АГ I стадии, 1 степени, риск ССО 2. Ожирение 1 степени» и ИВ > 50% содержание изучаемых маркёров системного воспаления составило: вЧСРБ – 0,63 пг/мл, МСР-1 – 76,3 пг/мл, IP-10 – 255,1 пг/мл, ИЛ-10 – 7,2 пг/мл.

Данные примеры иллюстрируют различия в содержании МСР-1 у пациентов группы 1 (ЭАГ I стадии без ПОМ) в зависимости от ИВ АГ: у пациентки с ИВ > 50% уровень МСР-1 оказался выше. Статистический анализ подтвердил описанную закономерность.

Оценка суточного ритма АД производилась на основании расчёта СИ – СНС АД.

В таблице 8 представлены данные о содержании маркёров воспаления у пациентов в зависимости от суточного рит-

ма АД. Среди всех пациентов нормальная степень снижения АД ночью имела место в 53 случаях, недостаточная СНС – в 75 случаях, стойкое повышение АД ночью зарегистрировано у 24 человек. Распределение значений вчСРБ в выделенных группах не соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для групп с нормальной СНС, недостаточной СНС, стойким повышением АД ночью составил $p < 0,001$, $p = 0,20$, $p = 0,02$), данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й перцентиль), и дальнейший анализ производился с помощью непараметрических критериев.

Таблица 8

Концентрация вчСРБ, МСР-1 и IP-10 у больных с различной степенью нарушения суточного ритма АД

Показатель

Нормальная СНС

(n = 53)

Недостаточная СНС

(n = 75)

Стойкое повышение АД ночью

(n = 24)

P

вчСРБ, пг/мл

0,89

(0,53-1,21)

1,01

(0,67-1,92)

1,86

(1,13-2,42)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} < 0,05$

МСР-1, пг/мл

80,8±15,2

84,6±16,8

89,5±14,4

ns

IP-10, пг/мл

240,4±20,6

220,9± 8,9

293,7±22,5

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} < 0,01$

Межгрупповое сравнение содержания вчСРБ в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA по Краскалу-Уоллису, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное межгрупповое сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Уровень вчСРБ был статистически значимо ниже в группах 1 и 2 по отношению к данным в группе 3 (0,89 пг/мл (0,53-1,21) и 1,01 пг/мл (0,67-1,92) против 1,86 пг/мл (1,13-2,42) соответственно, $p_{1/3} = 0,012$, $p_{2/3} = 0,032$); статистически значимых различий в содержании вчСРБ между группами 1 и 2 отмечено не было.

Значения МСР-1 в указанных группах были распределены нормально (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для групп $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Межгрупповое сравнение содержания МСР-1 в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA, статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Значения IP-10 в группах были распределены нормально (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для групп $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и

дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Межгрупповое сравнение содержания IP-10 в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA, учитывая наличие различий ($p < 0,05$), дополнительно производилось попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Концентрация IP-10 была значимо ниже в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 ($240,4 \pm 20,6$ пг/мл и $220,9 \pm 8,9$ пг/мл против $293,7 \pm 22,5$ пг/мл соответственно, $p_{1/3} = 0,022$, $p_{2/3} = 0,009$). Статистически значимых различий в содержании IP-10 между группами 1 и 2 получено не было.

Сравнение частоты детекции ИЛ-10 в группах производилось с использованием критерия χ^2 , значимых межгрупповых различий получено не было (все $p > 0,05$).

Клинический пример 4.

У пациента А. суточный индекс, по данным СМАД, составил 13%, на основании чего пациент был определён в группу с нормальной СНС АД. Концентрации изучаемых маркёров воспаления составили: вчСРБ – 0,95 пг/мл, МСР-1 – 64,1 пг/мл, IP-10 – 191 пг/мл, ИЛ-10 – 6,3 пг/мл.

У пациента И. с СИ 7% (группа недостаточного СНС) содержание изучаемых маркёров системного воспаления составило: вчСРБ – 1,21 пг/мл, МСР-1 – 83,6 пг/мл, IP-10 – 204 пг/мл, ИЛ-10 ниже уровня детекции.

У пациента С. с СИ 5% (группа стойкого повышения АД ночью) содержание изучаемых маркёров системного воспа-

ления составило: вчСРБ – 1,71 пг/мл, МСР-1 – 81,3 пг/мл, IP-10 – 308,5 пг/мл, ИЛ-10 ниже уровня детекции.

Данные примеры иллюстрируют различия в содержании вчСРБ и IP-10 у пациентов с различным суточным ритмом АД: у пациента со стойким повышением АД ночью отмечены самые высокие уровни указанных показателей, что нашло подтверждение в результатах статистической обработки данных всей выборки.

Таким образом, среди анализируемых маркеров только содержание МСР-1 отражает нагрузку давлением у больных ЭАГ – концентрация МСР-1 выше у больных ЭАГ с зарегистрированным при СМАД ИВ АГ за сутки более 50%. Повышенная концентрация вчСРБ и IP-10 ассоциирована с нарушением суточного ритма АД (стойко повышенным АД ночью).

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ХЕМОКИНОВ, ЦИТОКИНОВ И МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожире-

ние), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение ПОМ, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, СД и т. д. При лечении больных ЭАГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является ее целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в т.ч. получающим медикаментозную терапию, особенно при наличии ФР.

Неоднократно предпринимались попытки изучения влияния немедикаментозной терапии АГ на уровни маркёров воспаления. В частности, доказана роль физической нагрузки при АГ в активации различных нейроэндокринных путей [90]. Физические упражнения являются достаточно эффективным методом лечения АГ [151]. Также показано влияние диеты на АД и уровни провоспалительных маркёров. Так, в исследовании King с соавторами (2007) у пациентов, соблюдавших диету, богатую клетчаткой, выявлено снижение уровня СРБ по сравнению с исходным уровнем [126]. Замена животных белков в рационе на соевый протеин способствовала снижению уровня АД с параллельным уменьшением содержания в крови растворимой формы сосудистой молекулы клеточной адгезии у женщин в постменопаузе, страдающих АГ [168].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы различные классы антигипертензивных препаратов (ИАПФ,

БРА, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, диуретики, α -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов), эффективность которых в снижении АД сравнима. Однако в связи с дополнительными благоприятными эффектами в отношении органов-мишеней ряд препаратов выходит на передний план [39]. Предметом современных исследований стали так называемые плейотропные эффекты различных классов антигипертензивных препаратов, т.е. эффекты, которые помимо снижения АД, также могут влиять на клинические исходы заболевания [206].

Ряд препаратов для лечения АГ, в первую очередь ИАПФ и БРА, обладают также плейотропными эффектами, проявляющимися, в частности, в коррекции сердечно-сосудистого ремоделирования независимо от степени снижения АД [5, 19]. В связи с тем, что ангиотензин-превращающий фермент является модулятором сосудистого воспаления, не вызывает сомнения, что препараты, влияющие на РААС (такие как ИАПФ и БРА), могут оказывать противовоспалительные эффекты и улучшать эндотелиальную функцию [10, 64, 156]. Так, у пациентов с ЭАГ терапия телмисартаном в течение 6 недель способствовала улучшению эндотелиальной функции, что было подтверждено при проведении пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии [61]. Другой БРА, олмесартан, также способствовал улучшению эндотелиальной функции, что было подтверждено пробой с вазодилатацией коронарных артерий [170].

Благоприятные эффекты на органы-мишени АГ оказывают и другие препараты, применяемые в комплексном лечении АГ. Так, комбинированная терапия амлодипином и статинами показала эффективность в улучшении диастолической функции миокарда ЛЖ [4].

Комплексная многокомпонентная терапия АГ и МС (олмесартан, индапамид, амлодипин, аторвастатин) способствовала не только стабилизации АД и улучшению показателей обмена веществ (липидного спектра и глюкозы), но и регрессу изменений со стороны органов-мишеней (уменьшению ИММ ЛЖ, ТИМ) [48].

Однако исследования влияния большинства вышеуказанных препаратов на выраженность воспалительной реакции в сосудистой стенке не проводились. Среди всех препаратов наиболее изученными в этом отношении являются статины, назначаемые для снижения уровня общего холестерина (ОХС) и ЛПНП. Роль статинов как противовоспалительных агентов при ИБС подтверждена в некоторых работах [131]. В ряде работ выявлено статистически значимое снижение АД на фоне приёма статинов по сравнению с плацебо [104, 212].

Нами в стационаре проводился **подбор антигипертензивной терапии** (ИАПФ/БРА, диуретики, антагонисты кальция, β -блокаторы). Выбор моно– или многокомпонентной тактики лечения, доз препаратов решался при рассмотрении выявленных ПОМ, АКС и сопутствующих заболеваний и основывался на Национальных рекомендациях («Ди-

агностика и лечение артериальной гипертензии», четвертый пересмотр, 2010 г.) [25]. При недостаточном антигипертензивном эффекте, выявляемом при самоконтроле АД и объективных осмотрах, схема терапия модернизировалась.

Больные находились под амбулаторным наблюдением врача-кардиолога, имели возможность обращения за консультацией по необходимости.

В начале исследования и по завершении 3 месяцев наблюдения и лечения проводился анализ МСР-1, ИЛ-10, вчСРБ, IP-10.

В течение 3 месяцев больные находились под амбулаторным наблюдением врача-кардиолога, имели возможность обращения за консультацией.

В таблице 9 представлены данные о частоте назначения различных групп лекарственных препаратов в группах пациентов, сравнение частоты назначения групп препаратов производилось с использованием критерия χ^2 .

Как видно из представленной таблицы, по частоте приема ИАПФ/БРА, диуретиков, антагонистов кальция группы больных значимо не различались. Частота назначений β -блокаторов, нитратов пролонгированного действия была значимо выше в группе 3, что было продиктовано наличием ассоциированных клинических состояний, связанных с ИБС или сердечной недостаточностью. Назначение антагонистов альдостерона и антикоагулянтов 2 пациентам из группы 3 было продиктовано клиническими показаниями (наличием за-

стойной сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса менее 25%).

В группе 1 больным не назначались статины, частота их назначения в группах 2 и 3 была сопоставима (81,8% больным в группе 2 и 96,7% в группе 3, различия незначимы) (табл. 9).

Согласно Национальным рекомендациям «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2010) [25], назначение монотерапии рекомендовано пациентам с АГ 1 степени (до 160/100 мм рт. ст.) с низким или средним риском ССО (без ПОМ), т.е. лишь части пациентов 1 группы. В то же время выявление у пациента атеросклеротических изменений артериальной стенки (АСБ периферических артерий) или высокий риск ССО, определяемый данными анамнеза (курение, уровень ХС, глюкозы, отягощённый семейный анамнез), требовали присоединения антиагрегантной и гиполипидемической терапии. В нашем исследовании монотерапию получало 27 пациентов из группы 1 (50%), из них ИАПФ/БРА получали 13 пациентов, антагонисты кальция – 4 пациента, диуретики – 4 пациента, β -адреноблокаторы – 6 пациентов.

Таблица 9

Медикаментозная терапия больных

Пациенты (n = 158)

p

группа 1

(n = 54)

группа 2

(n = 44)

группа 3

(n = 60)

Число пациентов (n), получавших терапию:

β -блокаторами

15 (27,8%)

16 (36,4%)

48 (88,3)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} < 0,01$

Ингибиторами АПФ или БРА

35 (64,8%)

34 (77,2%)

50 (83,3%)

ns

Тиазидными диуретиками

20 (37%)

19 (43,2%)

21 (35%)

ns

Антагонистами кальция дигидроперидинового ряда

22 (40,7%)

25 (56,8%)

27 (45%)

ns

Количество пациентов (n), получавших иную терапию в связи с сопутствующими заболеваниями/состояниями:

Антагонистами альдостерона

0 (0%)

0 (0%)

2 (3,3%)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} < 0,05$

Нитратами пролонгированного действия

0 (0%)

0 (0%)

5 (8,3%)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} < 0,01$

Количество пациентов (n), получавших иную терапию в связи с сопутствующими заболеваниями/состояниями:

Антикоагулянтами

0 (0%)

0 (0%)

2 (3,3%)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,05$

$p_{2/3} < 0,05$

Антиагрегантами

0 (0%)

15 (34,1%)

58 (96,7%)

$p_{1/2} < 0,01$

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} < 0,01$

Статинами

0 (0%)

36 (81,8%)

58 (96,7%)

$$p_{1/2} < 0,05$$

$$p_{1/3} < 0,05$$

$$p_{2/3} = ns$$

Остальные пациенты группы 1 получали комбинированную (2– или 3-компонентную) терапию, все пациенты группы 2 и 3 получали многокомпонентную терапию.

За период наблюдения случаев ССО у пациентов зарегистрировано не было. На фоне проводимого лечения целевые уровни АД через 3 месяца терапии были достигнуты у 149 (94,3%) пациентов: 52 больных группы 1 (96,3%), 41 больной группы 2 (93,2%), 56 больных группы 3 (93,3%).

В таблицах 10-13 представлены значения исследуемых показателей у пациентов с достигнутыми целевыми уровнями АД и схематически отображена динамика их изменений через 3 месяца терапии.

Динамика значений вЧСРБ в группах на фоне проводимой терапии представлена в таблице 10.

Распределение значений вЧСРБ внутри групп пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии не соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для всех групп $p < 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й процентиль), и дальнейший анализ производился с помощью непараметрических крите-

риев.

Таблица 10

Уровень вчСРБ (пг/мл) в крови больных с достигнутыми целевыми уровнями АД исходно и на фоне проводимой терапии

Исходно

Через 3 мес.

Динамика

p

Группа 1

(n = 52)

0,71

(0,52-0,93)

0,63

(0,45-1,03)

—

ns

Группа 2

(n = 41)

1,42

(0,75-1,78)

1,24

(0,58-1,72)

—
ns

Группа 3
(n = 56)
1,37
(0,91-2,21)
1,22
(0,65-1,54)
↓
< 0,05

Примечание: статистически значимые изменения уровней исследуемых маркеров на фоне терапии относительно исходных значений выделены жирным шрифтом и отмечены стрелками.

Сравнение содержания вчСРБ у пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии производилось с использованием W-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Снижение уровней показателя наблюдалось во всех группах, статистической значимости достигли различия исходно и на фоне терапии в группе 3 (1,37 пг/мл (0,91-2,21) против 1,22 пг/мл (0,65-1,54), $p = 0,032$).

Динамика значений МСР-1 в группах на фоне проводимой терапии представлена в таблице 11.

Таблица 11

Уровень МСР-1 (пг/мл) в крови больных с достигнутыми целевыми уровнями АД исходно и на фоне проводимой терапии

Исходно

Через 3 мес

Динамика

p

Группа 1

(n = 52)

55,7±8,6

45,2±7,4

↓

***p* < 0,05**

Группа 2

(n = 41)

74,4±12,7

61,5±12,4

↓

***p*₂ < 0,05**

Группа 3

(n = 56)

90,2±7,8

88,4±8,9

—

ns

Примечание: статистически значимые изменения уровней исследуемых маркеров на фоне терапии относительно исходных значений выделены жирным шрифтом и отмечены стрелками.

Распределение значений МСР-1 внутри групп пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для всех групп $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Сравнение содержания МСР-1 у пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии производилось с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Снижение уровней показателя наблюдалось во всех группах, статистической значимости достигли различия значений исходно и на фоне терапии в группе 1 и 2 (55,7±8,6 пг/мл против 45,2±7,4 пг/мл, $p = 0,041$ и 74,4±12,7 пг/мл против 61,5±12,4

пг/мл, $p = 0,022$ соответственно) (табл. 11).

Динамика значений IP-10 в группах на фоне проводимой терапии представлена в таблице 12.

Распределение значений IP-10 внутри групп пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии соответствовало нормальному характеру распределения (соответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости для всех групп $p > 0,05$), данные в тексте и таблицах представлены как среднее \pm стандартное отклонение, и дальнейший анализ производился с помощью параметрических критериев. Сравнение содержания IP-10 у пациентов исходно и через 3 месяца от начала терапии производилось с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, статистически значимых различий получено не было (табл. 12).

Таблица 12

Уровень IP-10 (пг/мл) в крови больных с достигнутыми целевыми уровнями АД на фоне проводимой терапии

Исходно

Через 3 мес.

Динамика

p

Группа 1

(n = 52)

188,4±17,2

185,3±19,4

—

ns

Группа 2

(n = 41)

233,6±16,6

228,6±18,4

—

ns

Группа 3

(n = 56)

309,2±15,4

321,6±19,1

—

ns

Примечание: статистически значимые изменения уровней исследуемых маркеров на фоне терапии относительно исходных значений.

Динамика содержания ИЛ-10 в группах на фоне проводимой терапии представлена в таблице 13.

Для исследования динамики ИЛ-10 использовался критерий Мак-Немара. У больных с достигнутыми на фоне лечения целевыми уровнями АД отмечено повышение уровня ИЛ-10, зарегистрированное как увеличение частоты детекции этого показателя у пациентов 2 и 3 групп по сравнению с исходными значениями (15 (30,7%) против 8 (15,9%), $p = 0,066$ и 18 (32,1%) против 10 (16,7%), $p = 0,026$ соответственно) (табл. 13).

Таблица 13

Частота детекции ИЛ-10 (%) в крови больных с достигнутыми целевыми уровнями АД исходно и на фоне проводимой терапии

Исходно

Через 3 мес.

Динамика

p

Группа 1

($n = 52$)

9 (16,7%)

10 (21,5%)

—

Группа 2
(n = 41)
8 (15,9%)
15 (30,7%)
↑
 $p = 0,066$

Группа 3
(n = 56)
10 (16,7%)
18 (32,1%)
↑
 $p < 0,05$

Примечание: статистически значимые изменения уровней исследуемых маркеров на фоне терапии относительно исходных значений выделены жирным шрифтом, и отмечены стрелками.

Для оценки выраженности изменений показателей на фоне проводимой терапии использовалась характеристика дельта (Δ) – разница между исходным и конечным значениями показателя у каждого пациента. Распределение значений некоторых показателей (в частности, Δ САД и Δ ДАД) не соответствовало нормальному характеру распределения (со-

ответствие нормальному закону распределения проверялось с использованием критерия Шапиро-Уилка, уровень значимости составил для обозначенных показателей $p < 0,05$), поэтому данные в тексте и таблицах представлены как медиана (25-й – 75-й перцентиль), и дальнейший анализ производился с помощью непараметрических критериев. Корреляции оценивались при помощи критерия Спирмена, жирным шрифтом отмечены статистически значимые связи параметров.

Закономерна выявленная прямая корреляция степени изменения САД (Δ САД) и ДАД (Δ ДАД) (r Спирмена = 0,39, $p < 0,05$) у пациентов на фоне приёма антигипертензивной терапии. Прямая корреляция между содержанием показателей липидного спектра и глюкозы также может быть объяснена проведением лечебных мероприятий. Отмечена прямая корреляция средней силы между изменениями содержания вчСРБ (Δ СРБ) и МСР-1 (Δ МСР-1) (r Спирмена = 0,34, $p < 0,05$). То есть, чем более значимы изменения одного маркера воспаления, тем более значимы изменения другого маркера воспаления.

Обращает на себя внимание обратная корреляция средней силы между выраженностью снижения САД (Δ САД) и МСР-1 (Δ МСР-1) (r Спирмена = -0,49, $p < 0,05$). Другими словами, чем более было выражено уменьшение АД на фоне терапии, тем менее значимы изменения содержания указанных маркеров воспаления имели место.

Межгрупповое сравнение выраженности изменения упомянутых характеристик в трех независимых группах производилось с использованием метода ANOVA по Краскалу-Уоллису, при наличии различий ($p < 0,05$) дополнительно производилось попарное межгрупповое сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Данные представлены в таблице 14.

Выявлено, что Δ САД и Δ ДАД были значимо выше у пациентов группы 3 (что объясняется большей исходной степенью повышения давления) по сравнению с группами 1 и 2, а Δ САД была значимо больше также у пациентов группы 3 по сравнению с группой 1.

В то же время Δ МСР-1 у пациентов группы 3 на фоне терапии оказалась меньше, чем у пациентов групп 1 и 2 (4,6 пг/мл (4,3–5,2) против 116, пг/мл (9,5 – 23,7) и 12,7 пг/мл (9,6 – 12,9), соответственно, $p_{1/3} < 0,01$, $p_{2/3} < 0,01$).

Таблица 14. Корреляционные зависимости между параметрами, характеризующими динамику показателей на фоне терапии

Δ САД

Δ ДАД

Δ ХС

Δ ЛПНП

Δ ТГ

Δ ГЛ

Δ СРБ

Δ МСР-1

Δ IP-10

Примечание: в таблице представлены значения коэффициента корреляции r Спирмена между параметрами, статистически значимые связи выделены жирным шрифтом.

ГЛ – глюкоза.

Δ САД

1,00

0,39

0,11

0,13

0,19

-0,10

-0,19

-0,49

-0,14

Δ ДАД

0,39

1,00

0,10

0,15

0,05

-0,04
-0,07
-0,25
-0,12

ΔX_C

0,11
0,10
1,00
0,22
0,16
-0,17
0,15
0,18
0,07

$\Delta ЛПНП$

0,13
0,15
0,22
1,00
0,44
0,01
-0,20
0,09
0,08

$\Delta TГ$

0,19

0,05

0,16

0,44

1,00

-0,25

0,13

0,17

0,15

$\Delta ГЛ$

-0,10

-0,04

-0,17

0,01

-0,25

1,00

-0,04

-0,07

0,13

$\Delta СРБ$

-0,19

-0,07

0,15
-0,20
0,13
-0,04
1,00
0,34
0,17

Δ MCP-1

-0,49
-0,25
0,18
0,09
0,17
-0,07
0,34
1,00
0,24

Δ IP-10

-0,14
-0,12
0,07
0,08
0,15
0,13

0,17

0,24

1,00

Значимых различий в степени снижения вЧСРБ и IP-10 в группах получено не было (табл. 15).

Таблица 15

Динамика показателей в группах на фоне проводимой терапии

Группа 1

Группа 2

Группа 3

p

n

52

41

56

ΔСАД, мм рт. ст.

40 (35-40)

50 (40-50)

70 (60-80)

***p*_{1/2} < 0,01**

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} < 0,05$

Δ ДАД, мм рт. ст.

20 (20-25)

30 (25-30)

30 (25-30)

$p_{1/2} < 0,05$

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} = ns$

Δ ХС, ммоль/л

0,4 (0,4–0,5)

0,4 (0,2–0,7)

0,6 (0,4–1,0)

ns

Δ ЛПНП, ммоль/л

0,5 (0,3–0,5)

0,6 (0,3–0,7)

0,6 (0,3–0,7)

ns

Δ ТГ, ммоль/л

0,3 (0,2–0,4)

0,2 (-0,1–0,4)

0,1 (0,0–0,3)

ns

ΔГЛ, ммоль/л

0,4 (0,3–0,4)

0,3 (0,3–0,4)

0,5 (0,2–0,6)

ns

ΔСРБ, пг/мл

0,13

(0,11–0,24)

0,19

(0,12–0,25)

0,15

(0,10–0,17)

ns

ΔМСР-1, пг/мл

11,6

(9,5–23,7)

12,7

(9,6–12,9)

4,6

(4,3–5,2)

$p_{1/2} = ns$

$p_{1/3} < 0,01$

$p_{2/3} < 0,01$

ΔIP-10, пг/мл

4,6

(1,8–7,9)

5,4

(2,7–7,6)

3,2

(0,7–8,2)

ns

Примечание: ГЛ – глюкоза.

Клинический пример 5.

У пациента Р. с диагнозом «АГ I стадии, 2 степени, риск ССО 3. Избыточный вес» (группа 1) на фоне терапии (диротон 5 мг/сут., метопролол 25 мг/сут., арифон 1,5 мг/сут.) и нормализации АД отмечено снижение уровней вчСРБ с 0,44 пг/мл до 0,35 пг/мл, МСР-1 – с 48,7 пг/мл до 38,5 пг/мл, IP-10 – с 175,6 пг/мл до 166,8 пг/мл.

У пациента М. с диагнозом «АГ II стадии, 3 степень, риск ССО 3. Абдоминальное ожирение III степени. МС» (группа 2) на фоне терапии (конкор 5 мг/сут., арифон 1,5 мг/сут., микардис 40 мг/сут., тромбоАСС 50 мг/сут.) и нормализации АД отмечено снижение уровней вчСРБ с 1,71 пг/мл до 1,62 пг/мл, МСР-1 – с 74,6 пг/мл до 66,5 пг/мл, IP-10 – с 229,5

пг/мл до 226,5 пг/мл.

У пациента Г. с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Хроническая сердечная недостаточность II ФК. Недостаточность кровообращения 2а. АГ III стадии, 3 степени, риск ССО 4, с поражением сердца, ангиопатией сетчатки. Ожирение I степени» (группа 3) на фоне терапии (конкор 5 мг/сут., фуросемид 20-40 мг/сут., верошпирон 50 мг/сут., микардис 40 мг/сут., кардикет по 40 мг 2 раза в сут., тромбo-АСС 100 мг/сут., аторвастатин 10 мг/сут.) и нормализации АД отмечено снижение уровней вчСРБ с 1,25 пг/мл до 1,11 пг/мл, МСР-1 – с 89,7 пг/мл до 85,1 пг/мл, IP-10 – с 296,7 пг/мл до 293,5 пг/мл, ИЛ-10 оставался ниже уровня детекции.

Данные примеры иллюстрируют динамику уровней вчСРБ и МСР-1 на фоне проводимой терапии, в то время как содержание IP-10 оставалось практически без изменений. Указанные закономерности подтвердились при статистической обработке данных всех пациентов выборки.

Таким образом, достижение целевых уровней АД на фоне антигипертензивной терапии сопровождается снижением концентрации провоспалительных маркеров вчСРБ и МСР-1 и повышением уровня противовоспалительного маркера ИЛ-10, существенной динамики уровня IP-10 не выявлено. Степень снижения МСР-1 на фоне проводимой терапии и достижения целевых значений АД была наименьшей у пациентов с ЭАГ 3 стадии.

Пациентам с ЭАГ независимо от стадии заболевания ре-

комендовано исследование вЧСРБ, МСР-1 и IP-10 и ИЛ-10 и контроль указанных показателей в динамике на фоне проводимой терапии для стратификации риска ССО. При оценке полученных результатов необходимо принимать во внимание влияние наличия МС на уровни МСР-1 у пациентов с ЭАГ 1 и 2 стадии и вЧСРБ у пациентов с ЭАГ 2 и 3 стадии.

Отсутствие значимой положительной динамики маркёров воспаления (особенно МСР-1) на фоне проводимой терапии с достигнутыми целевыми значениями АД может служить признаком наличия клинически значимого ПОМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГ является чрезвычайно важной проблемой ввиду высокой распространённости (по различным данным, около 30-40% населения развитых стран страдают ЭАГ) и отсутствия эффективного контроля АД (как вследствие подбора неоптимальных схем терапии, так и плохой приверженности пациентов к длительному лечению). АГ является причиной нарушения функции жизненно важных органов (сердце, почки, головной мозг) и фактором риска развития других ССЗ (в первую очередь, ИБС). Несмотря на большое количество данных, свидетельствующих о вовлечении в патогенез АГ различных органов и систем (повышение сосудистого сопротивления, увеличение объёма циркулирующей крови, нарушение почечной функции), единый механизм, свя-

зывающий все звенья, остаётся неясным. В настоящее время пристальное внимание уделяется роли системной воспалительной реакции в патогенезе ЭАГ и развитии ПОМ. Проявлениями системной воспалительной реакции могут служить накопление клеток иммунной системы в стенке артерий, подвергающихся ремоделированию, а также повышение уровней провоспалительных молекул (СРБ как острофазного маркёра воспаления, цитокинов и хемокинов), растущих с увеличением степени повышения АД и при вовлечении в патологический процесс органов-мишеней. В настоящее время предметом изучения исследователей стали так называемые плейотропные эффекты различных классов антигипертензивных препаратов, которые, помимо основного гипотензивного эффекта, обладают противовоспалительными эффектами и подавляют хроническое вялотекущее воспаление и ремоделирование сосудистой стенки. Маркёры воспаления могут служить незаменимым подспорьем в диагностике ЭАГ, определении стадии заболевания и эффективности проводимой терапии.

В последнее время взгляд исследователей устремлён на роль системного и местного воспаления в патогенезе АГ. Воспалительные процессы могут вызывать изменения в функции миокарда, периферическом сопротивлении и почечных механизмах контроля уровней электролитов плазмы и объёма циркулирующей крови. Кроме того, воспалительные факторы могут играть роль в развитии дисфункции эн-

дотелия и атерогенезе. В ряде работ подчёркивалась взаимосвязь уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, МСР-1), молекул клеточной адгезии и других маркёров воспаления (СРБ, фибриноген) со степенью АГ и ПОМ ЭАГ (сосудистой стенки, миокарда, почек) [161].

СРБ является наиболее изученным провоспалительным маркером, неспецифически отражающим общий воспалительный фон в организме, связанный с ПОМ ЭАГ и АКС [15, 23, 37, 47]. В большом количестве исследований показана неблагоприятная прогностическая значимость СРБ в определении исхода ССЗ. В исследованиях TNHANES [51] и WHS [204], включивших 9867 и 15215 больных соответственно, была выявлена тесная взаимосвязь между содержанием СРБ в крови и развитием ЭАГ и ее осложнений. В российской популяции продемонстрированы подобные взаимосвязи [42].

Выявленные нами более высокие значения вчСРБ у пациентов с ПОМ и наличием АКС (группы 2 и 3) по сравнению с группой 1 согласуются с данными литературы и могут свидетельствовать о репрезентативности обследованной выборки больных ЭАГ при исследовании взаимосвязей между воспалительными процессами и тяжестью течения ЭАГ.

МСР-1 является основным хемотаксическим цитокином, обеспечивающим привлечение клеток иммунной системы, в первую очередь моноцитов и гранулоцитов, в очаг воспа-

ления. В литературе широко освещена роль МСР-1 в прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса. В клинических исследованиях продемонстрировано, что экспрессия МСР-1 увеличена у больных с повышенным АД, атеросклерозом [195]. Повышение его уровня также связано с увеличением риска неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС [134]. В нашем исследовании также показано увеличение уровня МСР-1 в сыворотке крови у пациентов с ЭАГ и АКС по сравнению с пациентами без ПОМ. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о преимущественном участии МСР-1 в развитии АКС атеросклеротического генеза у обследованных больных.

Участие Т-клеточного звена в патогенезе ЭАГ в настоящее время широко исследуется и обсуждается в мировой литературе [106]. IP-10 является мощным хемоаттрактантом для активированных лимфоцитов, которые преимущественно локализуются в растущих и нестабильных атеросклеротических бляшках [108]. По данным ряда работ, повышение его уровня, в том числе в сочетании с повышением уровня МСР-1, свидетельствует о наличии коронарного атеросклероза и связано с риском развития ИБС [56, 190]. Полученные в настоящем исследовании результаты – прогрессивное увеличение содержания IP-10 при развитии ПОМ и АКС АГ – подтверждают данный факт.

В то же время отсутствие значимых различий в частоте детекции ИЛ-10, являющегося основным цитокином, по-

средством которого регуляторные лимфоциты осуществляют противовоспалительное действие, может быть обусловлено недостаточной чувствительностью метода определения ИЛ-10 в сыворотке крови.

Изменения сосудистой стенки и миокарда (ремоделирование, гипертрофия) при АГ являются следствием длительной активации РААС. В то же время повреждение эндотелиальных клеток и эндотелиальная дисфункция в результате действия повышенного АД также приводят к усилению миграции провоспалительных клеточных элементов в сосудистую стенку и синтеза провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге является одним из провоцирующих факторов развития атеросклероза. Если определение ИММ ЛЖ может являться чётким критерием наличия или отсутствия гипертрофии миокарда ЛЖ, то выявление и разграничение ремоделирования сосудистой стенки и субклинического атеросклеротического поражения артерий представляет более сложную задачу. В настоящее время стандартом диагностики и одним из критериев выделения пациентов с I и II стадиями АГ считается проведение УЗДС брахиоцефальных (и в частности, сонных) артерий и выявление утолщения комплекса интима-медиа или атеросклероза. В то же время выделение пациентов с III стадией ЭАГ проводится преимущественно на основании клинических данных (наличия симптомов стенокардии или перемежающейся хромоты, клиники транзиторных ишемических атак). Указанные различия

критериев разделения пациентов на группы и техническая невозможность проведения полного комплекса исследований сердечно-сосудистой системы могут оказывать влияние на полученные в настоящей работе результаты.

Логичной представляется взаимосвязь между количеством поражённых атеросклерозом сосудов и уровнем маркёров воспаления в плазме крови, подтвержденная в ряде исследований [114, 142]. Исследователи обращают внимание на маркёры воспаления и дисфункции эндотелия как на ранние проявления, предшествующие развитию атеросклероза сосудов [16, 18]. Дальнейшее изучение указанных маркёров воспаления при АГ позволит разработать критерии выделения пациентов с наиболее высоким риском развития ПОМ или АКС, которым необходимо провести углублённое исследование сердечно-сосудистой системы и начать лечение на ранних этапах.

Проблема раннего выделения пациентов группы риска является ключевой в современной кардиологии [52, 203, 231]. Связанные с АГ субклинические изменения в различных органах-мишенях указывают на прогрессирование развития ССЗ, что заметно увеличивает риск по сравнению с просто наличием факторов риска. Из инструментальных методов диагностики, позволяющих выявить ранние изменения артериальной стенки, связанные с эндотелиальной дисфункцией, следует отметить определение жёсткости артериальной стенки по скорости пульсовой волны и тест с реактивной ги-

перемией. В то же время данные о прогностической значимости данных методик противоречивы [118, 166, 175, 185, 208, 242]. УЗДС брахиоцефальных артерий с определением ТИМ также активно используется в клинической практике, хотя его прогностическая значимость до конца не определена [244]. Ведущими лабораториями мира ведутся поиски новых маркёров, рано реагирующих на начавшиеся субклинические изменения в организме. Настоящее исследование дополняет представления, сложившиеся о маркёрах воспаления как показателях, отражающих ранние изменения сосудистой стенки [9].

МС является одним из важнейших факторов риска и неблагоприятного прогноза ЭАГ [245]. АГ является наиболее распространённым заболеванием в развитых странах, в развивающихся странах мира заболеваемость ею также стремительно возрастает, особенно у городских жителей. Исследователи предполагают, что распространение западного образа жизни приводит к увеличению количества лиц с абдоминальным типом ожирения [146]. У пациентов с избыточным количеством висцерального жира выявлено повышение содержания провоспалительных цитокинов [1, 20, 40, 98, 100]. Взаимосвязь ИМТ и повышенного уровня СРБ была неоднократно подтверждена в исследованиях, посвящённых АГ и МС у детей и взрослых [79, 99, 144, 145]. Исследователи С.К. Wu с соавторами (2012) показали взаимосвязь между центральным ожирением, маркёрами воспаления (в

частности, СРБ) и диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ у пациентов старше 30 лет. Авторы пришли к выводу, что большое количество жировой ткани приводит к развитию системного вялотекущего воспаления, что влечёт за собой ремоделирование ЛЖ [238].

В литературе описано влияние наличия МС на содержание циркулирующих маркёров воспаления. В настоящем исследовании был проведён анализ содержания СРБ, МСР-1, IP-10 и ИЛ-10, в зависимости от наличия или отсутствия МС, для определения влияния МС на указанные показатели у пациентов с АГ. Согласно результатам нашего исследования, СРБ также оказался повышенным у пациентов с МС по сравнению с теми, у кого МС не был диагностирован, особенно у пациентов групп 2 и 3, что ещё раз подтверждает вышеописанные находки. В то же время в работе получены интересные данные насчёт раннего повышения такого провоспалительного показателя, как МСР-1, у пациентов с начальными стадиями АГ и МС. Так, МСР-1 является чувствительным маркером МС уже у больных в группе 1, а его уровень у больных МС в группе 2 не отличается от значений в группе 3.

Из литературы также известно, что экспрессия МСР-1 повышена в адипоцитах [143]. Таким образом, уровень МСР-1 может представлять собой дополнительный фактор риска развития ИБС и ее осложнений, а также служить маркёром, позволяющим выделить пациентов с более высоким риском осложнений уже на ранних стадиях АГ.

Хорошо известна тесная взаимосвязь между высокими значениями АД и риском развития ПОМ и АКС, из которых наиболее значимыми являются ИМ и МИ. Хотя измерение АД в медицинских учреждениях до сих пор остаётся основным способом контроля АГ, этот метод является недостаточно эффективным. Амбулаторный контроль АД, осуществляемый при помощи СМАД, обеспечивает более точную оценку АД и его суточного ритма. Кроме того, показатели СМАД коррелируют с наличием ПОМ, вызванным АГ, а также имеют большую прогностическую значимость в отношении риска ССЗ по сравнению с показателями "офисного" АД, как было указано выше. Это позволяет более корректно назначать антигипертензивную терапию и совершенствовать прогнозирование развития ССО.

В ряде исследований показана взаимосвязь СМАД и некоторых маркёров воспаления (СРБ, молекулы адгезии). Среди показателей СМАД для оценки взаимосвязей с исследуемыми маркерами воспаления (вчСРБ, МСР-1, IP-10) в настоящем исследовании были выбраны ИВ АГ за сутки как наиболее достоверный показатель нагрузки давлением и показатели суточного ритма АД, в связи с их доказанной высокой прогностической значимостью у больных ЭАГ. Известно, что высокий ИВ АГ (более 50%), свидетельствующий о наличии стабильной АГ в течение суток, и нарушение суточного ритма АД ассоциированы с развитием ПОМ, в первую очередь, с прогрессированием гипертрофии миокарда ЛЖ

[30, 45, 235]. В настоящей работе представлены новые данные о взаимосвязи провоспалительных показателей с указанным параметром СМАД у пациентов 1 и 2 групп. Так, содержание в крови МСР-1 в крови больных с индексом времени АГ более 50% выше по сравнению с больными с более низкими (менее 50%) значениями ИВ, особенно у пациентов на ранних стадиях АГ (без АКС). Данный факт может свидетельствовать об участии МСР-1 в процессах ремоделирования сосудистой стенки, возникающих вследствие перегрузки давлением.

При анализе содержания маркёров воспаления во взаимосвязи с суточным ритмом АД выявлено, что у пациентов с стойким повышением АД ночью (найт-пикеры) содержание СРБ и IP-10 существенно превышало аналогичные данные у больных с нормальной и недостаточной СНС. Известно, что недостаточное снижение и повышение АД в ночное время (типы суточной кривой СМАД – нон-дипперы и найт-пикеры) при АГ является предиктором развития ПОМ АГ, в первую очередь, ремоделирования (гипертрофии и фиброза) миокарда ЛЖ, а также поражения почек [55, 165, 232, 243]. Активно изучаются показатели системного воспаления у пациентов в зависимости от суточного ритма АД. В исследовании O. Turak с соавторами (2013) указывают на взаимосвязь отсутствия ночного снижения АД (тип суточной кривой АД нон-диппер) по данным СМАД, содержания мочевой кислоты (одного из компонентов МС) и содержания СРБ у паци-

ентов с ЭАГ [223]. Кроме того, данный тип суточной кривой, согласно литературным данным, ассоциирован с повышением тромбоцитарной активности и активацией воспалительного ответа.

В исследовании D. Erdogan с соавторами (2013) проводился анализ содержания различных маркёров воспаления и коагуляции (средний объём тромбоцита, мочевая кислота, СРБ) у пациентов с неконтролируемой АГ. Группа пациентов с неконтролируемым АД при измерении в медицинском учреждении была разделена на пациентов с гипертонией "белого халата" и пациентов с истинной неконтролируемой АГ, среди которых выделены подгруппы дипперов и нон-дипперов по данным СМАД. Уровень СРБ оказался значительно выше у пациентов группы нон-дипперов по сравнению с дипперами и АГ "белого халата". На основании полученных свидетельств того, что маркёры воспаления и гиперкоагуляции, рассмотренные в работе, по данным многофакторного анализа являются независимыми предикторами типа суточной кривой АД без ночного снижения, авторы предполагают, что активация коагуляции и воспаления является причиной трансформации суточного ритма АД в тип без ночного снижения [93]. Данная гипотеза указывает на ещё один возможный механизм неблагоприятного воздействия системного воспаления на формирование неблагоприятных условий гемодинамики для развития ПОМ, однако эта теория требует подтверждения.

Таким образом, зарегистрированное в настоящем исследовании повышение уровня СРБ у найт-пикеров согласуется с данными литературы, в то время как высокие значения IP-10, свидетельствующие об активации клеточного звена воспалительной реакции, могут стать поводом к дальнейшим исследованиям о новом возможном ФР неблагоприятного течения ЭАГ.

Сопоставление результатов различных исследований (методов инструментальной диагностики, лабораторных показателей) с результатами анализа содержания маркёров воспаления у пациентов ПОМ, в зависимости от наличия или отсутствия МС, показывает, что повышение уровней провоспалительных маркёров коррелирует с тяжестью органного поражения при ЭАГ. Можно провести аналогию с определением уровня провоспалительных показателей при остром коронарном синдроме. Уровень СРБ, вырабатываемогося в печени при воздействии таких медиаторов воспаления, как ФНО- α и ИЛ-6, значительно повышен у пациентов с острым коронарным синдромом и является независимым предиктором новых острых коронарных событий [57]. При этом при стабильных проявлениях коронарного атеросклероза повышение провоспалительных показателей также имеет место, но выражено в меньшей степени. Аналогично, при значительном повышении провоспалительных показателей при ЭАГ следует думать о более выраженной системной воспалительной реакции и большему вовлечению ПОМ, о более

высоком риске. Дальнейшие работы в данной области позволят разработать дополнительные критерии диагностики при ЭАГ, учитывающие уровни провоспалительных молекул.

Весьма важным представляется факт уменьшения выраженности системной воспалительной реакции на фоне проведения адекватной антигипертензивной терапии (с достижением целевых значений АД) независимо от выбранного препарата. Так, у больных с достигнутыми на фоне лечения целевыми уровнями АД в группе 1 было отмечено снижение содержания МСР-1, в группе 2 – снижение МСР-1 и тенденция к повышению ИЛ-10, определяемая как увеличение частоты детекции уровней ИЛ-10 более 5 пг/мл, в группе 3 – снижение вЧСРБ и увеличение частоты детекции ИЛ-10. Полученные в настоящей работе новые данные о динамике ИЛ-10 на фоне терапии свидетельствуют об активации противовоспалительного клеточного компонента и нормализации соотношения про– и противовоспалительных факторов. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, вырабатываемым клетками как врождённого, так и адаптивного иммунитета. ИЛ-10 регулирует клеточную активность провоспалительных клеток, тем самым подавляя воспалительные реакции. Например, воздействие ИЛ-10 может снижать экспрессию МСР-1 провоспалительными клетками [188].

В экспериментальных моделях показано противоатерогенное действие ИЛ-10 [158]. В результатах работ, посвящённых другим ССЗ, в первую очередь коронарному атеро-

склерозу, обращает на себя внимание значительное нарушение баланса про- и противовоспалительных компонентов в пользу первых при ИБС. Так, в работе Q. Li с соавторами (2010) отмечено уменьшение содержания ИЛ-10 и увеличение содержания провоспалительных показателей (в частности, ИЛ-17) у пациентов с ИБС по мере увеличения тяжести атеросклеротического поражения (контрольная группа – стабильная стенокардия – нестабильная стенокардия – острый ИМ) [138].

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, назначение антигипертензивной терапии, позволяющей достичь целевых уровней АД, положительно влияет на содержание маркеров воспаления в системном кровотоке. Можно предположить, что восстановление баланса про- и противовоспалительных факторов на фоне адекватной антигипертензивной терапии способствует снижению риска ССО при АГ.

В то время как противовоспалительные эффекты ИАПФ и БРА за счёт блокирования компонентов РААС [64, 156, 217], а также плейотропные эффекты статинов [104, 131, 212] были достаточно подробно изучены в предыдущих работах, влияние антигипертензивных препаратов остальных групп остаётся предметом обсуждения. В научной литературе имеются указания на благоприятные эффекты препаратов ряда блокаторов кальциевых каналов (в частности, леркадипина) на уменьшение маркёров воспаления (СРБ) и ок-

сидативного стресса у пациентов с ЭАГ [96, 209]. В рамках настоящей работы не проводилась сравнительная оценка противовоспалительных эффектов отдельных групп препаратов, эта область требует дополнительных исследований.

Выявленный факт менее значимых изменений уровня МСР-1 у пациентов с более выраженным снижением АД на фоне терапии, вероятно, объясняется тем, что большая часть пациентов с 3 степенью АГ, у которых амплитуда снижения АД до целевых значений на фоне терапии в итоге была наибольшей, принадлежала к группе 3 (ЭАГ с АКС), у которых степень снижения уровня МСР-1 была наименьшей. Это может быть объяснено именно наличием АКС (особенно клинически значимого атеросклероза артерий) у пациентов с 3 стадией АГ, обуславливающим персистирующие высокие уровни маркёров воспаления. Значимых различий в степени снижения вЧСРБ и IP-10 в группах получено не было. Следует отметить, что пациенты группы 3 получали более агрессивную антигипертензивную терапию, а также гиполипидемическую и антиагрегантную терапию по сравнению с пациентами других групп, и тем не менее именно у пациентов группы 3 снижение уровня МСР-1 оказалось наименьшим.

Статистический анализ различий в эффектах различных классов антигипертензивных препаратов не проводился в связи с малочисленностью выборок. Значение данной части работы определяется выявленным фактом снижения содержания маркёров воспаления на фоне достижения целевых

значений АД. Следует подчеркнуть, что сравнение эффектов различных групп антигипертензивных препаратов в отношении маркёров воспаления не входило в задачи настоящего исследования. Для оценки эффектов каждого класса препаратов необходимо проведение дополнительных исследований с другими критериями отбора пациентов (пациенты с мягкой АГ I стадии без ПОМ, не получающие терапию другими препаратами, включая препараты ацетилсалициловой кислоты и статины, потенциально обладающие противовоспалительной активностью).

Учитывая множество данных о неблагоприятной прогностической роли повышения уровней маркёров системного воспаления при различных ССЗ, интересной темой является изучение прогностической роли динамики их уровня на фоне лечения у больных ЭАГ. Изменения органов-мишеней, регистрируемые стандартными инструментальными методиками (ЭКГ, ультразвуковая диагностика), являются слабо обратимыми на фоне проведения адекватной антигипертензивной терапии. Так, имеются лишь отдельные свидетельства регрессии толщины стенки ЛЖ, ИММ ЛЖ на фоне терапии препаратами БРА при длительном лечении. Так, на фоне 6-месячной терапии валсартаном отмечено значимое уменьшение ИММ ЛЖ и нормализация диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с АГ [130]. В работе М.М. Ciulla с соавторами (2009) проводилась оценка динамики степени фиброза миокарда у пациентов с АГ на фо-

не длительной терапии препаратами, влияющими на активность РААС (ИАПФ и БРА). Выявлен благоприятный эффект указанных групп препаратов спустя 48 недель от начала терапии [76].

В то же время уровни маркёров воспаления являются более динамичными показателями, что было продемонстрировано в настоящем исследовании на примере выявления значимых изменений про- и противовоспалительных маркёров уже к концу третьего месяца терапии. Эти данные позволяют разработать новые методы оценки эффективности лечения ЭАГ не только с позиций нормализации цифр АД, но и с точки зрения подавления системного воспаления и предотвращения прогрессирования ПОМ.

Результаты нашего исследования в целом подтверждают и позволяют обобщить полученные ранее данные. В рамках настоящей работы проведено исследование содержания маркёров системного воспаления у пациентов с ЭАГ. Подробно оценена динамика содержания различных маркёров воспаления (СРБ, МСР-1, IP-10), а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови больных ЭАГ на различных стадиях заболевания (без ПОМ, с ПОМ и развитием АКС) в зависимости от наличия или отсутствия МС. У пациентов с МС была показана активация воспалительной реакции уже на начальной стадии ЭАГ. В работе проанализирована взаимосвязь показателей СМАД (в первую очередь отсутствия ночного снижения АД и ИВ) как предикторов ПОМ

и неблагоприятного исхода при ЭАГ с уровнем провоспалительных маркёров. В настоящем исследовании подтверждено повышение рассматриваемых маркёров воспаления при наличии ПОМ. Мы показали, что у пациентов с АГ наличие МС влияет на содержание указанных маркёров системного воспаления, особенно у пациентов без ПОМ, что необходимо принимать во внимание при разработке диагностических тестов. Нами также проводилось исследование динамики указанных показателей на фоне адекватно подобранной терапии ЭАГ. Показано снижение уровней провоспалительных маркёров и повышение уровня противовоспалительного показателя ИЛ-10 у пациентов с достигнутыми целевыми значениями АД.

Проблема, затронутая в настоящей работе, была описана в литературе и ранее. В многочисленных экспериментальных работах [111] проводились попытки изучения роли иммунной системы в течении АГ. В ряде клинических работ для изучения эндотелиальной дисфункции и свойств артериальной стенки применялись методы функциональной диагностики, таких как проба с реактивной гиперемией [185], которые, однако, не позволяют идентифицировать механизмы, лежащие в основе нарушений функции артерий при АГ. Изучение маркёров системного воспаления, специфичных для различных компонентов иммунной системы, позволит детализировать патогенез АГ. Клинических исследований, посвящённых изучению маркёров системного воспаления при

различных стадиях АГ, достаточно мало [105]. В вышеперечисленных клинических исследованиях авторы проводили оценку эндотелиальной дисфункции и реакции системного воспаления при АГ на основании изменения содержания СРБ, который является неспецифическим маркёром воспаления, синтезирующимся в печени в ответ на воздействие других медиаторов воспаления. Лишь в малом количестве исследований выполнены попытки оценить другие маркёры воспаления, специфичные для определённых элементов иммунной системы (например, МСР-1, продуцируемый макрофагами [195], эндотелиальные молекулы адгезии [210]). При этом из всех маркёров воспаления только для СРБ разработаны рекомендации по применению в клинической практике.

В отличие от вышеперечисленных работ в нашем исследовании предпринята попытка определения маркёров системного воспаления, специфичных для различных компонентов иммунной системы (МСР-1 для макрофагов, IP-10 для эффекторных Т-лимфоцитов, ИЛ-10 – для лимфоцитов с противовоспалительными свойствами) у пациентов с различными стадиями АГ, параллельно с определением у них «традиционного» маркёра воспаления СРБ. Показано, что в ряде клинических ситуаций содержание СРБ не различалось в группах (например, с наличием или отсутствием МС), в то время как содержание других маркёров воспаления было различным.

Значимость данного исследования для фундаментальной науки определяется выявленными различиями содержания специфичных для разных компонентов иммунной системы маркёров воспаления при различных стадиях АГ, что может свидетельствовать о различном вкладе процессов, составляющих реакцию системного воспаления, в патогенез изменений сосудистой стенки и ПОМ при АГ. Практическая значимость обусловлена выявлением маркёров, уровень которых изменён у пациентов с различными клиническими состояниями (ПОМ). Полученные в настоящем исследовании результаты способствуют уточнению вклада воспаления в патогенез ЭАГ и ПОМ, что позволит разработать критерии диагностики, оценки степени риска и эффективности терапии ЭАГ на основании анализа провоспалительных маркёров.