

УДК 616.12 – 008. 331. 1

АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© 2011 Е.В. Киселёва, Н.Н. Крюков

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 03.10.2011

Целью исследования явилось выявить изменение уровня антагониста рецептора интерлейкин-1 (ИЛ-1(га)) при традиционных факторах риска и поражении органов мишеней при артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом. Было обследовано 48 пациентов мужского пола, в возрасте от 35 до 56 лет. Высокие уровни цитокина ИЛ-1(га), характеризующего воспалительный процесс, имеют место у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом, объяснительными проявлениями которых были абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия. У больных с АГ активация воспалительного процесса, вероятно, является маркером процессов сосудистого ремоделирования и способствует формированию атеросклеротических поражений сосудов брахиоцефального ствола.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, метаболический синдром, цитокины*

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, оказывающих существенное влияние на индивидуальный прогноз. В последние годы хроническое воспаление считается важным звеном в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Существует доказательная база роли воспаления в развитии АГ [1]. Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) является ключевым медиатором воспалительного ответа. Исследования на животных, оценивающие состояние эндотелия сосудистой стенки у гипертензивных крыс, показали повышение в микроРНК экспрессии уровней ИЛ-1 β , Интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [2]. Клинические исследования выявили повышение уровня ИЛ-1 β в крови у пациентов с АГ [3]. ИЛ-1 β стимулирует синтез высоко-чувствительного С-реактивного белка (СРБ) и других медиаторов воспаления [4]. Выработка и эффекты ИЛ-1 β контролируются на многих уровнях, решающим из них является ингибирование его активности антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1(га)) [5]. ИЛ-1(га) продуцируется моноцитами, макрофагами и его концентрация в крови превышает концентрацию ИЛ-1 α и ИЛ-1 β несколько сот раз. Он вовлечен в естественный компенсаторный механизм при ИЛ-1 индуцированных патологических

процессах и повышается у субъектов с метаболическим синдромом (МС). Повышение активности этого вещества связано с инсулин-резистентностью и сахарным диабетом 2 типа [6]. ИЛ-1(га) обладает противовоспалительными свойствами, так как избирательно блокирует мембранные рецепторы ИЛ-1 β . ИЛ-1(га) также является реагентом острой фазы воспаления, продуцируемым в печени. Таким образом, высокие концентрации ИЛ-1(га) являются маркерами провоспалительного статуса. Было выдвинуто предположение, что воспаление играет важную роль в прогрессировании сосудистого фиброза, который является существенным аспектом формирования васкулярного ремоделирования при АГ [7]. Несмотря на достоверные результаты нескольких клинических исследований, показывающих связь ИЛ-1 β и ИЛ-1(га) с АГ, до сих пор не обнаружены доказательства независимой роли перечисленных цитокинов в патогенезе АГ. Тем не менее, данный вопрос актуален в связи с изучением возможности своевременного предотвращения патологических изменений в сосудах и сердце на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума при АГ.

Цель работы: выявить изменение уровня ИЛ-1(га) при традиционных факторах риска и поражении органов мишеней при АГ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов мужского пола в возрасте от 35 до 56 лет. Выделены следующие группы: первую (контрольную) группу соста-

Киселёва Елена Владимировна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней. E-mail: kisel@live.com

Крюков Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней. E-mail: kafedravb@yandex.ru

вили 10 больных АГ 1 степени без МС, имеющие 1-2 фактора риска; вторую группу – 9 пациентов АГ 1 степени, имеющих 3-4 традиционных фактора риска; третью группу – 18 больных АГ 1-2 степени, у которых имели место традиционные факторы риска и атеросклероз сонных артерий; четвертую группу – 11 пациентов, у которых АГ сочеталась с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и атеросклерозом сонных артерий. Больные второй третьей и четвертой групп имели признаки МС [8].

Диагноз АГ устанавливался согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ [9]. Процедура измерения АД была стандартизирована в соответствии с современными рекомендациями [10]. АД измеряли по методу Н.С. Короткова манометром ВР АГ1-20 на правом плече, преимущественно в утренние часы, в положении исследуемого сидя после 5 минутного отдыха трижды в течение 10 минут. В расчет принимали среднее значение из двух последних измерений. Верификация степени АГ проводилась по данным суточного мониторинга АД (СМАД) с использованием общепринятых параметров [11]. Структурно-функциональное состояние сердца оценивалось с помощью торакальной эхокардиографии

(ЭХОКГ) на аппарате АЛТ 1500 (Phillips). Данная методика и анализ полученных результатов проводился на основании рекомендаций Европейского общества специалистов по ЭХОКГ [12]. За признак ГЛЖ взят стандартный критерий – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м^2 [13]. Всем пациентам проводилась ультразвуковая доплерография сосудов брахиоцефального русла на аппарате АЛТ 1500 (Phillips) с исследованием толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ, мм).

Лабораторные исследования включали определение показателей липидного спектра сыворотки крови и глюкозы колориметрическим методом. Измерение уровня ИЛ-1(га) производилось с помощью иммуноферментного анализа (BioSource IL-1(га) Cytoscreen ELISA). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 (Stat.Soft Inc., США). Определялся статистический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Данные проведенных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели обследованных больных АГ

| Параметр | АГ 1 стадии 1-2 ФР | АГ 1 стадии 3-4 ФР | атеросклероз сонных артерий | ГЛЖ |
|----------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------|
| ИЛ-1(га) | 76,60±9,77 | 189,44±34,88* | 124,11±11,17** | 110,18±10,92*** ***** |
| ОТ | 95,30±3,23 | 108,33±1,55* | 103,67±2,67** | 109,00±3,41*** |
| ИМТ | 26,50±1,08 | 31,56±0,53* | 28,28±0,94**** | 33,09±1,64*** |
| ХС | 4,48±0,30 | 4,74±0,26 | 5,07±0,31 | 5,15±0,43 |
| ЛПНП | 3,54±0,20 | 3,09±0,11 | 3,04±0,14** | 3,38±0,20 |
| ЛПВП | 1,11±0,03 | 1,17±0,02 | 1,12±0,04 | 1,13±0,05 |
| ТГ | 1,22±0,11 | 1,94±0,14* | 1,28±0,11**** | 1,92±0,14 |
| глюкоза | 4,23±0,13 | 4,24±0,19 | 4,32±0,13 | 4,34±0,18 |
| ТКИМ | 0,8±0,085 | 0,83±0,056 | 1,44±0,07 | 1,31±0,15 |
| ИММ | 98,32±12,3 | 100,02±10,2 | 104,50±2,90 | 168,27±7,26 |

Примечание: * $p < 0,05$ между 1 и 2 группой, ** $p < 0,05$ между 1 и 3 группой, *** $p < 0,05$ между 1 и 4 группой, **** $p < 0,05$ между 2 и 3 группой, ***** $p < 0,05$ между 2 и 4 группой

У 80% больных первой группы традиционными факторами риска были курение и отягощенная наследственность. В этой группе уровень ИЛ-1(га) был самым низким по сравнению с пациентами других групп и составил $76,60 \pm 9,77$ пкг/мл. Во второй группе, кроме курения и отягощенной наследственности имели место абдоминальное ожирение (объем талии (ОТ) = $108,33 \pm 1,55$ см) и увеличение индекса массы тела (ИМТ) до $31,56 \pm 0,53 \text{ кг/м}^2$.

Дислипидемия у данной категории больных выражалась достоверным повышением уровня триглицеридов до $1,94 \pm 0,14$ ммоль/л, по сравнению с показателями первой группы. Наличие метаболического синдрома у пациентов второй группы сопровождалось значительной гиперпродукцией цитокина ИЛ-1(га). По сравнению с первой группой уровень ИЛ-1(га) повысился в 2,5 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе у

больных АГ 1 степени без поражения органов мишеней, но с метаболическим синдромом. У больных третьей группы атеросклеротические поражения сонных артерий (ТКИМ $1,44 \pm 0,7$ мм) сочетались с абдоминальным ожирением (ОТ= $103,67 \pm 2,67$ см), повышением массы тела (ИМТ $28 \pm 0,94$ кг/м²), незначительным повышением концентрации общего холестерина ($5,07 \pm 0,31$ ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,04 \pm 0,14$ ммоль/л), нормальными показателями триглицеридов и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровень ИЛ-1(га) у пациентов этой группы повысился на 63% ($p < 0,05$), по сравнению с больными АГ без метаболического синдрома, а различие со второй группой было недостоверным ($p > 0,05$). В группе больных с ГЛЖ и атеросклерозом сонных артерий также имели место абдоминальное ожирение (ОТ= $109 \pm 3,41$ см), повышение ИМТ до $33,09 \pm 1,64$ кг/м². Дислипидемия у данной категории больных проявлялась увеличением общего холестерина ($5,15 \pm 0,43$ ммоль/л), ЛПНП ($3,38 \pm 0,2$ ммоль/л), триглицеридов ($1,92 \pm 0,14$ ммоль/л) и ТКИМ у них составила $1,31 \pm 0,15$ мм. Концентрация ИЛ-1(га) достоверно отличалась от показателей первой и второй группы, а различия в показателях с третьей группой оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Выводы:

1. Высокие уровни цитокина ИЛ-1(га), характеризующего воспалительный процесс, имеют место у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом, обязательными проявлениями которых были абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия. Увеличение ИЛ-1(га) сочеталось с дислипидемией, которая проявлялась гипертриглицеридемией.

2. У больных с АГ активация воспалительного процесса, вероятно, является маркером процессов сосудистого ремоделирования и способствует формированию атеросклеротических поражений сосудов брахиоцефального ствола.

3. Полученные результаты могут послужить основой для раннего проведения немедикаментозных и медикаментозных мероприятий, направленных на нормализацию жирового обмена и уменьшение воспаления у больных на ранних стадиях АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Vanhala, M.* Proinflammation and Hypertension: a population-based study / *M. Vanhala, H. Kautiainen, E. Kumpusalo* // <http://www.hindawi.com/journals/mi/2008/619704/cta>
2. *Pausova, Z.* Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / *Z. Pausova, B. Deslauriers, D. Gaudet et al.* // *Hypertension*. 2000. Vol. 36, № 1. P. 14-19.
3. *Fernandez-Real, J.-M.* Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women / *J.-M. Fernandez-Real, M. Vayreda, C. Richart et al.* // *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2001. Vol. 86, № 3. P. 1154-1159.
4. *Sun, L.* Inflammation of different tissues in spontaneously hypertensive rats / *L. Sun, Y.H. Gao, D.K. Tian et al.* // *Acta Physiologica Sinica*. 2006. Vol. 58, № 4. P. 318-323.
5. *Peeters, A.C.T.M.* Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension / *A.C.T.M. Peeters, M.G. Netea, M.C.H. Janssen et al.* // *European Journal of Clinical Investigation*. 2001. Vol. 31, № 1. P. 31-36.
6. *Cha-Molstad, H.* The Rel family member P50 mediates cytokine-induced C-reactive protein expression by a novel mechanism / *H. Cha-Molstad, A. Agrawal, D. Zhang et al.* // *The Journal of Immunology*. 2000. Vol. 165, № 8. P. 4592-4597.
7. *Niskanen, L.* Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension / *L. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyyssänen et al.* // *Hypertension*. 2004. Vol. 44, № 6. P. 859-865.
8. *Vongpatanasin, W.* C-reactive protein causes downregulation of vascular angiotensin subtype 2 receptors and systolic hypertension in mice / *W. Vongpatanasin, G.D. Thomas, R. Shwartz et al.* // *Circulation*. 2007. Vol. 115, № 8. P. 1020-1028.
9. *Molnarfi, N.* Opposite regulation of IL-1 β and secreted IL-1 receptor antagonist production by phosphatidylinositol-3 kinases in human monocytes activated by lipopolysaccharides or contact with T cells / *N. Molnarfi, L. Gruaz, J.-M. Dayer, D. Burger* // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178, № 1. P. 446-454.
10. *Salmenniemi, U.* Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome / *U. Salmenniemi, E. Ruotsalainen, J. Pihlajamki et al.* // *Circulation*. 2004. Vol. 110, № 25. P. 3842-3848.
11. *Zeiman, S.J.* Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / *S.J. Zeiman, V. Melenovsky, D.A. Kass* // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005. Vol. 25, № 5. P. 932-943.
12. *Alberti, K.G.M.M.* The metabolic syndrome: a new worldwide definition / *K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw* // *The Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9491. P. 1059-1062.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / под ред. *П.Г. Оганова*. 2-е издание. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. С. 292-332.
14. *Крюков, Н.Н.* Диагностика и лечение артериальных гипертензий / *Н.Н. Крюков, М.А. Качковский*. – Самара: Перспектива, 2002. 160 с.
15. *Рогоза, А.Н.* Суточное мониторирование артериального давления // *Сердце*. 2002. Т.1, №5. С. 240-242.

16. *Lang, R.M.* Recommendations for chamber quantification. Guidelines / *R.M. Lang, M. Bierg, R.B. Devereux* et al. // *Eur. J. Echocardiography*. 2006. Vol. 7, № 2. P. 79-108.
17. *Ganau, A.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension / *A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman* et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992. Vol. 19, № 7. P. 1550-1558.

INTERLEUKIN-1 ANTAGONIST RECEPTOR AND SUBCLINICAL ORGAN DAMAGE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

© 2011 E.V. Kiselyova, N.N. Kryukov

Samara State Medical University

Research objective was to reveal the change in level of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 (ra)) at traditional risk factors and subclinical organ damage in arterial hypertension (AH) in combination with metabolic syndrome. 48 male patients at age from 35 till 56 years have been surveyed. High levels of cytokine IL-1 (ra), characterizing inflammatory process, take place at patients with AH in combination with metabolic syndrome, which obligatory displays were abdominal adiposity and hyper hypertriglyceridemia. At patients with AH activation of inflammatory process, possibly, is a marker of vascular remodeling processes and promotes formation of atherosclerotic lesions in brachiocephalic vessels.

Key words: *arterial hypertension, metabolic syndrome, cytokines*

Elena Kiselyova, Clinical Ordinator at the Internal Diseases Department. E-mail: kisel@liva.com

Nikolay Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Internal Diseases Department. E-mail: kafedravn@yandex.ru