

## Активність системного запалення низької градації в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

Л.А. Міщенко<sup>1</sup>, О.О. Матова<sup>1</sup>, М.Ю. Шеремет<sup>1</sup>, К.І. Сербенюк<sup>1</sup>, О.Б. Кучменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *резистентна артеріальна гіпертензія, запалення низької градації, С-реактивний протеїн, цитокіни, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації*

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один із найпо-  
тужніших чинників атеросклерозу, невід’ємними  
умовами розвитку якого є оксидативний стрес,  
ендотеліальна дисфункція та запалення низької  
градації. Результати експериментальних та клі-  
нічних досліджень останньої декади дозволяють  
розцінювати системне запалення як сполучну  
ланку між АГ та атеротромботичними серцево-  
судинними ускладненнями.

Загально визнаним біомаркером запалення  
низької градації є високочутливий С-реактивний  
протеїн (С-РП) – білок гострої фази запалення,  
який продукується гепатоцитами під впливом  
прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6),  
фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та ін.). Ще на  
початку 2000-х років С-РП було визнано неза-  
лежним предиктором інфаркту міокарда, ішеміч-  
ного інсульту, периферичних захворювань судин  
та раптової серцевої смерті як у хворих на іше-  
мічну хворобу серця (ІХС), так і у здорових осіб  
[19]. Уперше про значення пригнічення актив-  
ності запалення низької градації для зменшення  
ризиків серцево-судинних захворювань (ССЗ)  
заговорили за результатами дослідження  
PROVE-IT/TIMI-22, в якому було продемонстровано  
прямий протизапальний ефект статинів, не-  
залежний від зниження рівня холестерину ліпо-  
протеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), у пацієн-  
тів з гострим коронарним синдромом. Вста-

новлено, що хворі, у яких вдалося досягти цільо-  
вого рівня ХС ЛПНЩ та нормативних значень  
С-РП, мали меншу частоту ССЗ, ніж пацієнти, у  
яких статинотерапія вплинула лише на рівень ХС  
ЛПНЩ [22]. Аналогічну закономірність отримано  
в дослідженні JUPITER, в якому розувастатин  
застосовували для первинної профілактики в  
осіб без наявних ССЗ [20]. Остаточним аргумен-  
том на користь ролі системного запалення як  
чинника ССЗ стали результати дослідження  
CANTOS, оприлюднені в 2017 р. Застосування у  
хворих на ІХС з анамнезом інфаркту міокарда  
поряд із статинотерапією канакінумабу (препа-  
рату моноклональних антитіл до інтерлейкіну-1 $\beta$ ,  
який у клінічній практиці використовується для  
лікування автоімунних захворювань) у дозі  
150 мг привело до зниження активності систем-  
ного запалення (рівень С-РП зменшився на  
37 %), що супроводжувалося статистично зна-  
чущим зниженням ризику ССЗ на 15 % порівняно  
з плацебо [21].

За результатами проспективних досліджень,  
С-РП є незалежним предиктором розвитку АГ [7,  
9, 24]. Водночас дані клінічних спостережень  
свідчать про активацію системного запалення в  
пацієнтів з АГ, на що вказують вищі, ніж у осіб з  
нормальним артеріальним тиском (АТ), рівні  
С-РП і прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- $\alpha$   
тощо), які прямо і незалежно від інших чинників

Міщенко Лариса Анатоліївна, д. мед. н., старш. наук.  
співр. відділу гіпертонічної хвороби  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.  
E-mail: [larmish@ukr.net](mailto:larmish@ukr.net)

серцево-судинного ризику корелюють із систолічним та діастолічним АТ [1, 4, 5]. Враховуючи наявність прямого зв'язку між показниками системного запалення та АТ, з одного боку, та високий відносний ризик ССЗ за резистентного перебігу АГ – з другого [10], актуальним є вивчення активності запалення низької градації в пацієнтів з резистентною АГ (РАГ) як однієї з імовірних патогенетичних ланок гіпертензивного ураження органів-мішеней АГ.

Мета роботи – дослідити активність системного запалення низької градації та визначити наявність і характер зв'язку його показників з характеристиками гуморальних систем регуляції артеріального тиску та гіпертензивним ураженням серця і нирок у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію.

## Матеріал і методи

У дослідження залучили хворих (n=181), у яких за даними анамнезу, клінічного статусу та наявних обстежень встановлено попередній діагноз РАГ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями незалучення були ССЗ, які сталися протягом 6 місяців до залучення в дослідження (інфаркт міокарда, мозковий інсульт); застійна серцева недостатність III і вище функціонального класу за NYHA; вади серця, які потребують хірургічного лікування; онкологічні захворювання протягом попередніх 5 років; гострі або загострення хронічних запальних захворювань менш ніж за чотири тижні до первинного обстеження.

Для порівняльного аналізу було сформовано дві групи: 1-ша – 72 пацієнти з контрольованою АГ (КАГ), які за результатами стандартизованої терапії фіксованою комбінацією блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з тіазидним або тіазидоподібним діуретиком та з антагоністом кальцію протягом 3 місяців досягли ефективного контролю АТ; 2-га – 57 пацієнтів, у яких на тлі вищезазначеного лікування підтверджено резистентний характер АГ.

За даними анамнезу, в 3 пацієнтів відзначено хронічний пародонтоз (2 особи в групі КАГ, та 1 – у групі РАГ); подагричний артрит був у 3 пацієнтів групи КАГ і у 2 пацієнтів групи РАГ; хронічний холецистит – у 5 пацієнтів з КАГ та 3 пацієнтів з РАГ.

З метою підтвердження діагнозу РАГ та заперечення вторинного характеру АГ всім пацієн-

там проводили фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження згідно з Настановою та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженими наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. У 17 хворих було діагностовано вторинну АГ, тож результати обстеження їх, а також пацієнтів, що отримували регулярне лікування статинами та/або антитромбоцитарними препаратами (35 осіб), не враховували в представленому аналізі. Таким чином, в аналіз залучили 129 хворих з підозрою на РАГ.

На початку дослідження всім пацієнтам проводили антропометрію (вимірювали зріст, масу тіла, окружність талії) та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Офісний АТ вимірювали автоматичним приладом OMRON 705-IT відповідно до правил вимірювання АТ, зазначених у Настанові та клінічному протоколі надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Добове моніторування АТ проводили за допомогою автоматичного апарата ABPM-04 Meditech (Угорщина) з вимірюванням АТ кожні 15 хв удень та кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 06:00). Аналізували середні показники систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день та ніч; добовий індекс; варіабельність АТ в усі періоди доби, ранковий приріст АТ. Обрахунок показників проводили із використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда всім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження серця у В- та М-режимах на приладі Sonoline SL-1 (Siemens, Німеччина), доплерехокардіографію в режимі імпульсно-хвильового сканування. Масу міокарда та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) визначали за допомогою лінійних розмірів з використанням формули, рекомендованої Американським товариством фахівців з ехокардіографії та Європейською асоціацією з візуалізації серцево-судинної системи [15]. Критерієм діагностики гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вважали ІММЛШ > 95 г/м<sup>2</sup> для жінок і > 115 г/м<sup>2</sup> для чоловіків на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2013 р. [17].

Функціональний стан нирок оцінювали розрахунковим методом, використовуючи формулу СКД-EPI, застосовуючи електронний калькулятор [14].

Біохімічні дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems A25 визначали вміст високочутливого С-РП у крові та добову екскрецію альбуміну з сечею. Вміст в крові креатиніну, фібриногену встановлювали на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Імуноферментним методом оцінювали вміст у плазмі крові ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  (Labsystems iEMS, Фінляндія), активного реніну (IBL, Німеччина), альдостерону (bdc, Канада), метанефринів загальних у добовій сечі (IBL, Німеччина) з використанням відповідних тест-систем. Активність макрофагальної матриксної металопротеїнази-12 (ММП-12) у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом А.В. Кубишкіна та співавторів (Спосіб визначення активності макрофагальної еластази, Патент України № 28914, Бюл. № 1, 2006 р.).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми IBM Statistics SPSS 20.0. Характер розподілу змінних за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова був нормальний, що визначило застосування параметричних методів статистичного аналізу. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ . Здійснювали парний кореляційний аналіз за Пірсоном та часткові кореляції для врахування впливу інших чинників на кореляцію між показниками. Критичний рівень  $P = 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

За результатами проведеного аналізу пацієнти з резистентним перебігом АГ були зіставні з хворими з КАГ за віком, ІМТ та рівнями офісного САТ і ДАТ. Проте дані амбулаторного добового моніторингу АТ засвідчили суттєво вищий рівень САТ у цілому за добу, денний і нічний періоди та середньонічного ДАТ. Крім того, хворі на РАГ характеризувалися високою частотою порушень циркадного ритму АТ і, відповідно, нижчим показником добового індексу САТ і ДАТ (табл. 1).

Активність запалення низької градації оцінювали за показниками білків гострої фази запалення – С-РП і фібриногену, прозапальних цитокінів – ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  та активності ММП-12. Вміст у крові хворих на РАГ усіх показників, що характеризують системне запалення, за винятком активності ММП-12, статистично значуще перевищував їх рівень у пацієнтів з контрольова-

Таблиця 1

Показники офісного та амбулаторного артеріального тиску в пацієнтів з резистентною і контрольованою артеріальною гіпертензією

Показник	1-ша група (n=72)	2-га група (n=57)
Вік, роки	48,7 $\pm$ 1,4	51,7 $\pm$ 1,8
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,7 $\pm$ 0,7	32,4 $\pm$ 0,6
Офісний САТ, мм рт. ст.	167,4 $\pm$ 1,7	172,3 $\pm$ 1,9
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,5 $\pm$ 1,6	98,1 $\pm$ 1,7
ЧСС, за 1 хв	72,8 $\pm$ 1,3	73,9 $\pm$ 1,3
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	150,9 $\pm$ 1,9	166,4 $\pm$ 1,9***
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	89,8 $\pm$ 1,2	92,8 $\pm$ 1,4
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	156,9 $\pm$ 1,8	171,3 $\pm$ 1,9***
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	94,7 $\pm$ 1,5	96,8 $\pm$ 2,0
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	138,8 $\pm$ 2,4	157,5 $\pm$ 2,2***
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	79,7 $\pm$ 1,3	85,1 $\pm$ 1,9*
Добовий індекс САТ, %	11,4 $\pm$ 0,8	8,1 $\pm$ 1,3**
Добовий індекс ДАТ, %	11,9 $\pm$ 1,3	15,7 $\pm$ 0,9**
Частка пацієнтів з нормальним добовим ритмом АТ, %	11,1 $\pm$ 3,7	3,5 $\pm$ 2,4*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

ним перебігом захворювання. Так, вміст С-РП був на 17,3 % ( $P=0,02$ ), фібриногену на 10,6 % ( $P=0,03$ ), ІЛ-6 на 21,8 % ( $P=0,01$ ), ФНП- $\alpha$  на 13 % ( $P=0,003$ ) вищим у хворих із резистентним перебігом АГ, ніж у групі хворих з КАГ. Активність ММП-12, що відображає не тільки процеси фіброзу, а опосередковано й активність запалення низької градації, також мала тенденцію до зростання за умов РАГ, проте різниця не досягла межі статистичної значущості (табл. 2).

Таблиця 2

Показники активності системного запалення та гуморальних показників регуляції артеріального тиску в пацієнтів з резистентною і контрольованою артеріальною гіпертензією

Показник	1-ша група (n=72)	2-га група (n=57)
С-РП, мг/л	4,6 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,4*
Фібриноген, г/л	2,63 $\pm$ 0,10	2,91 $\pm$ 0,10*
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	6,9 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,7**
ІЛ-6, пг/мл	1,42 $\pm$ 0,10	1,73 $\pm$ 0,10**
ММП-12, нмоль/мл <sup>2</sup> · хв	0,132 $\pm$ 0,010	0,151 $\pm$ 0,010
Ренін активний, нг/л	8,9 $\pm$ 1,5	19,9 $\pm$ 5,1
Альдостерон, нг/дл	19,9 $\pm$ 1,3	25,0 $\pm$ 1,7*
Метанефрини загальні в сечі, мкг/24 год	126,8 $\pm$ 8,9	159,8 $\pm$ 9,0*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

За результатами кореляційного аналізу, в пацієнтів з РАГ вміст у крові С-РП був прямо асоційований з рівнем середньодобового ( $r=0,382$ ;  $P=0,02$ ) і середньоденного ( $r=0,394$ ;  $P=0,01$ ) САТ, а вміст фібриногену – з рівнем середньонічного САТ ( $r=0,359$ ;  $P=0,02$ ).

Отримані нами дані збігаються з результатами трьох попередніх перехресних досліджень, в яких вивчали активність системного запалення у хворих з РАГ. G.F. Salles та співавтори встановили наявність зв'язку С-РП та альбумінурії з ГЛШ [23]. У дослідженні E. Magen та співавторів вищий рівень С-РП, прямо асоційований з рівнем АТ, був характерним для пацієнтів з РАГ порівняно з контролем [16]. Результати N.R. Barbaго та співавторів вказують на зв'язок між біомаркерами запалення та показниками артеріальної жорсткості [3]. Варто зазначити, що останні два дослідження проведені на невеликій кількості пацієнтів з РАГ – 34 і 32 відповідно, а крім того, зауважимо досить значну різницю середніх показників С-РП – 6,9 та 3,6 мг/л відповідно; тоді як у нашій роботі вміст С-РП у крові в середньому становив 5,4 мг/л. Однак у 2016 р. A. Cortez та співавтори опублікували результати проспективного дослідження 476 пацієнтів з РАГ, що тривало в середньому 9 років. Відповідно до них, С-РП є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень у хворих на РАГ: показник С-РП  $> 3,8$  мг/л асоціюється з двома разовим зростанням ризику ССЗ та зростанням на 86 % ризику серцево-судинної смерті [8].

У обстежених хворих на РАГ спостерігали підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем, про що свідчать на 25,6 % вища концентрація альдостерону в крові та на 26,0 % вища добова екскреція із сечею загальних метанефринів (див. табл. 2). Наші результати збігаються з даними дослідження D.A. Calhoun та співавторів, у якому в пацієнтів з РАГ вміст альдостерону в крові перевищував на 22 % цей показник у групі контролю [6]. На думку D.A. Duprez та співавторів, відносно підвищення концентрації альдостерону в плазмі може бути одним із ключових чинників формування резистентності до терапії через негативні судинні та органні ефекти цього мінералокортикоїду, а одним із підтверджень зазначеної гіпотези є ефективність антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, а саме спіронолактону, в подоланні цієї резистентності [11].

За даними численних експериментальних робіт, провідний ефектор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи ангіотензин II та альдостерон є модуляторами системного запалення внаслідок зростання інтенсивності оксидантного стресу і продукції NADPH-оксидази з наступною активацією ядерного фактора транскрипції  $\kappa\text{B}$  [13]. Проведений кореляційний аналіз між показниками активності запалення низької градації та нейрогуморальних систем дозволив встановити наявність прямого зв'язку прозапальних цитокінів та ММП-12 з концентрацією альдостерону та активного реніну плазми у хворих на РАГ. Зростання концентрації альдостерону було асоційовано з підвищенням рівня ІЛ-6 ( $r=0,334$ ;  $P=0,03$ ) та активності ММП-12 ( $r=0,326$ ;  $P=0,02$ ), а вмісту активного реніну в крові – з ІЛ-6 ( $r=0,416$ ;  $P=0,01$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,323$ ;  $P=0,03$ ).

Вищий рівень амбулаторного АТ, порушення його добового ритму на тлі відносного зростання концентрації альдостерону крові та метанефринів сечі ймовірно зумовили більшу частоту та вираженість гіпертензивного ураження серця і нирок у пацієнтів з РАГ. У групі РАГ у всіх пацієнтів діагностовано ГЛШ з домінуванням концентричного типу ремоделювання лівого шлуночка (93,7 % пацієнтів). У групі з контрольованою АГ теж превалювали ознаки концентричних змін лівого шлуночка: більшість (72,3 %) пацієнтів мали концентричну ГЛШ, 21,3 % – концентричне ремоделювання лівого шлуночка, інші 4,5 % – ексцентричну ГЛШ. Привертає увагу вираженість ГЛШ у пацієнтів з РАГ: у них ІММЛШ становив у середньому ( $140,7 \pm 4,9$ ) г/м<sup>2</sup>, що на 22 % перевищує аналогічний показник у пацієнтів з КАГ. У пацієнтів з резистентним перебігом АГ активність системного запалення була пов'язана з величиною ІММЛШ, про що свідчила пряма асоціація між С-РП ( $r=0,389$ ;  $P=0,04$ ), ІЛ-6 ( $r=0,354$ ;  $P=0,02$ ) і ММП-12 ( $r=0,397$ ;  $P=0,01$ ), з одного боку, та ІММЛШ, з другого. Однак після врахування впливу рівнів середньоденного і середньонічного САТ статистично значущим залишився тільки зв'язок ІММЛШ з ІЛ-6 ( $r=0,342$ ;  $P=0,04$ ). Схожу закономірність демонструють R.P. Iyer та співавтори у своєму дослідженні, в якому інгібіція ММП-12 посилювала розвиток ураження органів-мішеней, а саме погіршила функцію лівого шлуночка та ремоделювала його стінки [12].

Аналіз функціонального стану нирок також засвідчив тяжкий перебіг АГ у пацієнтів з РАГ.

Хронічну хворобу нирок було діагностовано у 16 хворих на РАГ (20,5 %), водночас жоден пацієнт з контрольованою АГ не мав клінічно значущого ураження нирок. При аналізі середніх показників встановлено статистично значуще меншу швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з РАГ порівняно з контролем –  $(74,9 \pm 2,7)$  проти  $(82,3 \pm 2,0)$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) ( $P=0,04$ ). Про ураження нирок у цих пацієнтів також свідчать ступінь альбумінурії, яка була майже вдвічі більшою в пацієнтів з РАГ ( $(35,9 \pm 3,9)$  проти  $(17,6 \pm 1,1)$  мг/л;  $P=0,01$ ), та більш високий вміст у крові цистатину С ( $(2,93 \pm 0,2)$  проти  $(2,26 \pm 0,2)$  мг/мл;  $P=0,01$ ), який є визнаним маркером ниркового ураження. Крім того, в пацієнтів з РАГ рівень цитруліну був на 27,2 % вищим, ніж у групі КАГ і становив відповідно  $(108,9 \pm 6,5)$  та  $(91,8 \pm 4,1)$  мкмоль/л ( $P=0,002$ ). Цитрулін – це амінокислота, яка синтезується з глутаміну та аргініну, і є одним із важливих регуляторів проміжного обміну білків у організмі. Оскільки метаболізм цитруліну відбувається в нирках, ця амінокислота може бути використана як маркер ниркового ураження [2]. З другого боку, цитрулін розглядають як маркер активації системного запалення, котре притаманне пацієнтам зі зниженою функцією нирок. У нашій роботі за умов резистентного перебігу АГ погіршення функціонального стану нирок також асоціювалося з активацією системного запалення. Концентрації в крові С-РП ( $r=0,379$ ;  $P=0,01$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,398$ ;  $P=0,002$ ) були зворотно асоційовані з ШКФ, але після поправки на вік, рівень САТ і активний ренін (які були самостійно пов'язані з ШКФ) статистично значущою залишилася кореляція ШКФ з ФНП- $\alpha$  ( $r=0,318$ ;  $P=0,04$ ).

Крім того, зростання активності ММП-12 у крові було прямо пов'язане з підвищенням вмісту в крові цистатину С і цитруліну – відповідно  $r=0,405$  ( $P=0,01$ ) та  $r=0,338$  ( $P=0,03$ ). Матриксні металопротеїнази – це сімейство ендопептидаз, які відповідають за деградацію та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Крім цього, вони є регуляторами активності ефекторних білків, які залучені в процеси активації запалення та фіброзу. Головним дегенеративним субстратом ММП-12 (макрофагальна еластаза) є еластин, однак додатковими мішенями виступають колаген IV типу, фібронектин, ламінін та ін. Підвищення активності ММП-12 продемонстровано за аневрismi абдомінальної аорти, атеросклерозу,

емфіземи [25]. Результати експериментальної роботи китайських науковців засвідчили прямий негативний вплив зростання експресії ММП-12 на нирки за рахунок їх інфільтрації в гломерулу з наступною деградацією колагену IV типу та фібронектину [18]. Таким чином, встановлена нами асоціація між маркерами ураження нирок та ММП-12 вказує на можливу роль цього ферменту в розвитку гіпертензивного ураження нирок на тлі підвищеної активності запалення низької градації.

## Висновки

1. Пацієнти з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії характеризуються ознаками активації запалення низької градації, про що свідчать вищі рівні білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну на 17,3 %, фібриногену на 10,6 %) та прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 на 21,8 %, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  на 13 %) порівняно з показниками пацієнтів з контрольованою артеріальною гіпертензією.

2. У пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією спостерігається підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, про що свідчать на 25,6 % вища концентрація альдостерону в крові та на 26,0 % вища добова екскреція із сечею загальних метанефринів.

3. Відносна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією асоціюється зі зростанням активності системного запалення: концентрація альдостерону плазми корелює з рівнем інтерлейкіну-6 ( $r=0,334$ ;  $P=0,03$ ) та активністю матриксної металопротеїнази 12 ( $r=0,326$ ;  $P=0,02$ ); вміст активного реніну в крові – з рівнями інтерлейкіну-6 ( $r=0,416$ ;  $P=0,01$ ) і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  ( $r=0,323$ ;  $P=0,03$ ).

4. У пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією підвищення активності запалення низької градації асоціюється з гіпертензивним ураженням серця і нирок. Збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка супроводжується зростанням вмісту в крові інтерлейкіну-6 ( $r=0,354$ ;  $P=0,02$ ), а зниження швидкості клубочкової фільтрації – зі зростанням вмісту в крові фактора некрозу пухлини  $\alpha$  ( $r=0,318$ ;  $P=0,04$ ). До того ж маркери ураження нирок – цистатин С ( $r=0,405$ ;  $P=0,01$ ) і цитрулін ( $r=0,338$ ;  $P=0,03$ ) –

прямо пов'язані з активністю матриксної металопротеїнази 12, яка є модулятором процесів фіброзу та запалення.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.М., О.М., О.К.; збір матеріалу – О.М., М.Ш., К.С.; огляд літератури, формування висновків, написання тексту – Л.М., О.М., М.Ш., К.С.; статистичне опрацювання даних – М.Ш., К.С.; редагування тексту – Л.М., О.К.*

## Література

1. Мищенко Л.А. Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 3.– С. 15–21.
2. Мхітарян Л.С., Кучменко О.Б., Євстратова І.Н. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 109–115.
3. Barbaro N.R., Fontana V., Modolo R. et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers // Blood Press.– 2015.– Vol. 24.– P. 7–13.
4. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension // J. Human Hypertens.– 2005.– Vol. 19.– P. 149–154.
5. Boos C.J., Lip G.N. Is hypertension an inflammatory process? // Cur. Pharm. Des.– 2006.– Vol. 12.– P. 1623–1635.
6. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // Hypertension.– 2002.– Vol. 40 (6).– P. 892–896.
7. Cheung B.M., Ong K.L., Tso A.W. et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort // J. Hum. Hypertens.– 2012.– Vol. 26 (2).– P. 108–116.
8. Cortez A.F., Muxfeldt E.S., Cardoso C.R. et al. Prognostic value of C-reactive protein in resistant hypertension // Am. J. Hypertens.– 2016.– Vol. 29 (8).– P. 992–1000.
9. Dauphine V., Roche F., Kossovsky M.P. C-reactive protein protein implication in new onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: PROOF study // J. Hypertens.– 2009.– Vol. 27.– P. 736–743.
10. De Souza F., Muxfeldt E.S., Salles G.F. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.– 2012.– Vol. 10.– P. 735–745.
11. Duprez D.A. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2007.– Vol. 9 (Suppl. 1).– P. 13–18.
12. Iyer R.P., Patterson N.L., Zouein F.A. et al. Early matrix metalloproteinase-12 inhibition worsens post-myocardial infarction cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution // Int. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 15 (185).– P. 198–208. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.054.
13. Kasal D.B., Schiffrin E.L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities // Intern. J. Hypertens.– 2012.– Article ID 829786.
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplement.– 2013.– Vol. 3.– P. 1–150.
15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 16 (3).– P. 233–270.
16. Magen E., Mishal J., Paskin J. et al. Resistant arterial hypertension is associated with higher blood levels of complement C3 and C-reactive protein // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2008.– Vol. 10.– P. 677–683.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens.– 2013.– Vol. 31 (7).– P. 1281–1357.
18. Niu H., Li Y., Li H. et al. Matrix metalloproteinase 12 modulates high-fat-diet induced glomerular fibrogenesis and inflammation in a mouse model of obesity // Scientific Reports.– Published online 2016 Jan 29. doi: 10.1038/srep20171.
19. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 49.– P. 2129–2138.
20. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 359.– P. 2195–2207.
21. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // N. Engl. J. Med.– 2017.– Vol. 377.– P. 1119–1131.
22. Ridker P.M., Morrow D.A., Rose L.M. et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45.– P. 1644–1648.
23. Salles G.F., Fiszman R., Cardoso C.R. et al. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension // Hypertension.– 2007.– Vol. 50.– P. 723–728.
24. Sesso H.D., Lu W., Buring J.E. et al. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women // Hypertension.– 2007.– Vol. 49.– P. 304–310.
25. Wang Y. et al. TGF- $\beta$  activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II infused mice // J. Clin. Invest.– 2010.– Vol. 120.– P. 422–432.

Надійшла 20.08.2018 р.

## Активность системного воспаления низкой градации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Л.А. Мищенко<sup>1</sup>, Е.А. Матова<sup>1</sup>, М.Ю. Шеремет<sup>1</sup>, К.И. Сербенюк<sup>1</sup>, Е.Б. Кучменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальный университет «Киево-Могилянская академия», Киев

**Цель работы** – изучить активность воспаления низкой градации и определить наличие и характер связи его показателей с характеристиками гуморальных систем регуляции артериального давления и гипертензивного поражения сердца и почек у больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

**Матеріал і методи.** В представлений анализ включены результаты обследования 129 больных АГ (72 пациента с контролируемой АГ, 57 пациентов с резистентной АГ). Всем больным проведено клиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления, определение содержания в крови показателей системного воспаления (С-реактивный протеин, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )), активности ММП-12, уровней цистатина С, ренина, альдостерона, цитруллина, суточной экскреции альбумина и метанефринов.

**Результаты.** При резистентной АГ, по сравнению с контролируемой АГ, установлены более высокие уровни белков острой фазы воспаления (С-реактивного протеина – на 17,3 %, фибриногена – на 10,6 %) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 – на 21,8 %, ФНО- $\alpha$  – на 13 %). Активация воспаления низкой градации у пациентов с резистентной АГ была ассоциирована с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: концентрация альдостерона плазмы коррелировала с уровнем ИЛ-6 ( $r=0,334$ ;  $P=0,03$ ) и активностью ММП-12 ( $r=0,326$ ;  $P=0,02$ ); содержание активного ренина в крови – с уровнем ИЛ-6 ( $r=0,416$ ;  $P=0,01$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,323$ ;  $P=0,03$ ). В условиях резистентной АГ увеличение индекса массы миокарда левого желудочка сопровождалось повышением уровня ИЛ-6, а снижение скорости клубочковой фильтрации – с возрастанием содержания в крови ФНО- $\alpha$  ( $r=0,318$ ;  $P=0,04$ ). Кроме того, маркеры почечного поражения – цистатин С ( $r=0,405$ ;  $P=0,01$ ) и цитруллин ( $r=0,338$ ;  $P=0,03$ ) – имели прямую взаимосвязь с активностью ММП-12.

**Выводы.** Резистентное течение АГ характеризуется более выраженным, чем при контролируемом течении, системным воспалением низкой градации, ассоциированным с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гипертензивным поражением сердца и почек.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, воспаление низкой градации, С-реактивный протеин, цитокины, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации.

## Activity of low-grade systemic inflammation in patients with resistant arterial hypertension

L.A. Mishchenko<sup>1</sup>, O.O. Matova<sup>1</sup>, M.Yu. Sheremet<sup>1</sup>, K.I. Serbeniuk<sup>1</sup>, O.B. Kuchmenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National University «The Kyiv-Mohyla Academy», Kyiv, Ukraine

**The aim** – to study the activity of low-grade inflammation and determine an interaction of its parameters with characteristics of humoral systems of blood pressure regulation, hypertensive heart and kidney damage in patients with resistant arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The results of examination of 129 patients with AH (72 patients with controlled AH, 57 persons with resistant AH) were included into the analysis. All patients, besides routine clinical examination, underwent 24-hours' blood pressure monitoring, evaluation of systemic inflammation markers (C-reactive protein, fibrinogen, IL-6, TNF- $\alpha$ ), MMP-12 activity, cystatin C, renin, aldosterone, citrulline blood concentration; 24-hours' excretion of albumin and metanephrene.

**Results.** In the resistant AH, compared to the patients with controlled arterial hypertension, higher levels of inflammation active phase proteins (C-reactive proteins – by 17.3 %, fibrinogen – by 10.6 %) and proinflammatory cytokines (IL-6 by 21.8 % TNF- $\alpha$  by 13 %) were detected. The activation of low-grade inflammation in patients with resistant AH has been associated with higher renin-angiotensin-aldosterone system activity: the concentration of plasma aldosterone correlated with IL-6 level ( $r=0.334$ ;  $P=0.03$ ) and matrix metalloproteinase 12 activity ( $r=0.326$ ;  $P=0.02$ ); active renin blood contents – with IL-6 ( $r=0.416$ ;  $P=0.01$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r=0.323$ ;  $P=0.03$ ) levels). In patients with resistant AH the increase of left ventricle myocardial mass index was accompanied by elevation of plasma IL-6, and decrease of glomerular filtration rate was associated with growth of plasma TNF- $\alpha$  blood level ( $r=0.318$ ;  $P=0.04$ ). Correlation of MMP-12 activity with renal impairment markers – cystatin C ( $r=0.405$ ;  $P=0.01$ ) and citrulline ( $r=0.338$ ;  $P=0.03$ ) was detected. In resistant AH pts increase of LVMI was accompanied by elevation of IL-6.

**Conclusions.** Resistant AH was characterized by more expressed activation of low – grade inflammation, compared to controlled AH, which is associated with renin-angiotensin-aldosterone system activation and hypertensive injury of heart and kidneys.

**Key words:** resistant arterial hypertension, low-grade inflammation, C-reactive protein, cytokines, cystatin C, glomerular filtration rate.