

Бичков О.А.,  
Бичкова Н.Г.

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

*Резюме.* У статті наведені дані про зміни рівня про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від наявності супутнього остеоартрозу та їх динаміка при застосуванні комплексного лікування.

*Ключові слова:* артеріальна гіпертензія, остеоартроз, цитокіни, імунітет.

**Вступ.** На даний час численними дослідженнями встановлено, що при артеріальній гіпертензії (АГ), обтяженій різними факторами ризику, зокрема наявністю хронічних вогнищ запалення, спостерігається потенціювання порушень ліпідного обміну, ризику розвитку атеросклерозу, активації системи прозапальних цитокінів. В результаті поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, внаслідок чого порушується перфузія крові та розвивається гіпоксія тканин [2,7,8].

В експериментальних дослідженнях доведено, що підвищення артеріального тиску (АТ) є достатнім стимулом для підвищення ендогенної продукції ФНП- $\alpha$ , а короточасне гемодинамічне перенавантаження тиском, а також пасивне розтягнення міокарда обумовлюють підвищення біосинтезу ФНП- $\alpha$  кардіоміоцитами [1,8].

Поєднання ж АГ із другим осередком запалення, яким часто виступає остеоартроз (ОА), викликає досить значні зміни функціонального стану імункомпетентних клітин та імунорегуляторні розлади. Даний факт пояснюється тим, що за наявності ОА в імунній системі відбуваються аналогічні зміни, що доведено в імунологічній концепції розвитку ОА. Ці зміни проявляються у вигляді дисбалансу імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів у хрящі та синовіальній оболонці. На даний час не встановлено, що саме стимулює хондроцити продукувати надмірну кількість прозапальних цитокінів, а також характер цієї стиму-

ляції, проте відомо, що при ОА виникає гіперпродукція ІЛ-1 та, в меншій мірі, ФНП- $\alpha$  — як в хрящі, так і в синовіальній оболонці. Зазначені цитокіни стимулюють синтез хондроцитами „мінорних” колагенів (І та ІІІ типу) та гальмують синтез колагенів ІІ та Х типу і в такий спосіб призводять до неповноцінної репарації та подальшої деградації хряща, що проявляється у активації проліферативних процесів, тобто утворенні остеофітів при ОА [5,6,9].

**Мета роботи** — вивчити динаміку рівня про- та протизапальних цитокінів та визначити їх роль у перебігу артеріальної гіпертензії та при її поєднанні з остеоартрозом.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 106 хворих на АГ віком від 41 до 75 років (середній вік — 55,7+7,3 років). В дизайн дослідження були включені пацієнти з есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕГ) ІІ стадії без ОА (30 хворих) та при поєднанні ЕГ із ОА (76 пацієнтів). Діагноз ЕГ та її стадію встановлювали згідно до Наказу №436 від 03.07. 2006 року та згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України 2008, 2010 рр. [3]. Діагноз ОА виставлявся у відповідності до діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2000р.) та згідно до Наказу № 676 від 12.10. 2006р. [4]. Рентгенологічну стадію ОА визначали за критеріями Kellgren та Lawrence, при цьому ІІ стадія ОА зустрічалась у 67,2 % обстежених пацієнтів, ІІІ — у 32,8 %.

До контрольної групи ввійшло 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю.

Хворі на АГ приймали антигіпертензивну

терапію, яка включала інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) еналаприл у добовій дозі 10 - 20 мг у поєднанні з антагоністом кальцію амлодипіном в добовій дозі 10 мг.

Терапія ОА включала застосування нестероїдних протизапальних препаратів – селективних та специфічних інгібіторів ЦОГ-2 (німесулід по 100 мг 2 рази на добу) та хондропротекторів (глюкозамін, хондроїтин сульфат) курсами по 1,5 - 2 місяці 2-3 рази на рік.

Імунологічне обстеження хворих проводилося на 1-2 день госпіталізації та після 6 місяців комплексного лікування. Рівень про- та протизапальних цитокінів оцінювали за допомогою сертифікованих в Україні імуноферментних наборів «Вектор Бест» (Росія) за методикою, розробленою фірмою-виробником. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel", а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи дані, одержані при вивченні цитокінового статусу, встановлено, що у хворих на ЕГ II стадії спостерігаються виражені порушення в імунній системі (табл. 1).

Аналіз сироваткових маркерів запалення (прозапальні ІЛ, СРП) показав, що у хворих на ЕГ II стадії без супутнього ОА спостерігається помірна вираженість процесів системного імунного запалення, при якому встановлено вірогідне з порівнянні з показниками здорових осіб зростання вмісту ФНП- $\alpha$  в 2,01 рази ( $p < 0,001$ ), ІЛ-1 – в 2,18 разів ( $p < 0,001$ ), ІЛ-6 – в 2,21 разів ( $p < 0,001$ ), СРП – в 2,26 рази ( $p < 0,001$ ), sICAM-1 на 18,77% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із ЕГ II стадії та супутнім ОА нами виявлено виражений дисбаланс цитокінового статусу за рахунок переважання прозапальних ІЛ, СРП та розчинної молекули адгезії sICAM-1, при цьому всі показники мали статистично значиму відмінність від показників у хворих на ЕГ II стадії без ОА.

Так, вміст ФНП- $\alpha$  був вищим за величину здорових осіб в 2,66 рази ( $p < 0,001$ ) та на 32,4% вищим ( $p < 0,001$ ), ніж в першій групі хворих; ІЛ-1 – відповідно в 2,66 разів ( $p < 0,001$ ) та на 21,72% ( $p < 0,001$ ); ІЛ-6 – в 6,29 рази ( $p < 0,001$ ) та в 2,85 разів; ІЛ-8 – в 2,2 рази ( $p < 0,001$ ) та в 1,8 разів; СРП – в 3,69 рази ( $p < 0,001$ ) та на 63,3% ( $p < 0,001$ ); sICAM-1 – на 44,7% ( $p < 0,001$ ) та на 21,9% ( $p < 0,001$ ). В даній групі пацієнтів виявлено зниження протизапального ІЛ-4 в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з показниками здорових осіб.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ЕГ із супутнім ОА спостерігаються зміни в імунній системі, що проявляються імунозапальними та аутоімунними реакціями. Це обумовлено, в першу чергу, тим, що клітиною – мішенню при артеріальній гіпертензії є ендотеліальна клітина, яка, в той же час, має властивості імунокомпетентної. Її пошкодження призводить до гіперпродукції прозапальних цитокінів та підвищення експресії активаційних молекул на лімфоцитах, що, в свою чергу, ініціює апоптоз. Крім того, активація лейкоцитів та клітин ендотелію з посиленням саме адгезії сприяє збільшенню експресії CD54 антигену на лейкоцитах, мембранах ендотеліальних клітин, лімфоцитів і призводить до подальшого ураження судин та розвитку ендотеліальної дисфункції. Дані зміни проявляються у вигляді підвищення

Таблиця 1

Показники цитокінового статусу у хворих на есенціальну гіпертензію II стадії та при її поєднанні із остеоартрозом (n=11)

Імунологічні показники	Хворі на ЕГ (n=30)	Хворі на ЕГ з ОА (n=76)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	84,9 $\pm$ 5,2*	112,4 $\pm$ 7,5* **	42,3 $\pm$ 4,9
ІЛ-1 $\alpha$ , пг/мл	86,1 $\pm$ 5,3*	104,8 $\pm$ 9,3* **	39,42 $\pm$ 4,5
ІЛ-6, пг/мл	22,8 $\pm$ 2,4*	64,9 $\pm$ 4,7* **	10,31 $\pm$ 2,3
ІЛ-8, пг/мл	15,5 $\pm$ 1,6	27,9 $\pm$ 2,8* **	12,7 $\pm$ 1,5
ІЛ-4, пг/мл	27,8 $\pm$ 3,4	13,4 $\pm$ 1,2* **	25,42 $\pm$ 3,3
СРП, мг/мл	7,9 $\pm$ 0,56*	13,2 $\pm$ 1,35* **	3,5 $\pm$ 0,25
sICAM-1, нг/мл	327,2 $\pm$ 10,4*	399,4 $\pm$ 12,7* **	275,5 $\pm$ 17,3

Примітки: \* - вірогідність різниці показника з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідність різниці показника між групами хворих; n- кількість хворих

Імунологічні показники	Хворі на ЕГ (n=30)	Хворі на ЕГ з ОА (n=76)	Контрольна група (n=35)
ФНП-6, пг/мл	84,9±5,2*	112,4±7,5* **	42,3±4,9
ІЛ-1в, пг/мл	86,1±5,3*	104,8±9,3 * **	39,42±4,5
ІЛ-6, пг/мл	22,8±2,4*	64,9±4,7 * **	10,31±2,3
ІЛ-8, пг/мл	15,5±1,6	27,9±2,8* **	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	27,8±3,4	13,4±1,2 * **	25,42±3,3
СРП, мг/мл	7,9±0,56*	13,2±1,35* **	3,5±0,25
sICAM-1, нг/мл	327,2±10,4*	399,4±12,7* **	275,5±17,3

Примітки: \* - вірогідність різниці показника з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідність різниці показника між групами хворих; n - кількість хворих

Таблиця 2

Динаміка вмісту цитокінів на фоні проведеної терапії у хворих на есенціальну гіпертензію II стадії із супутнім остеоартрозом (m+m)

сироваткового вмісту прозапальних цитокінів, кількості sICAM-1 та СРП, яке прямопропорційно пов'язане із стадією захворювання. Поєднання ЕГ із ОА як другим осередком запального процесу в організмі поглиблює наявні зміни в імунній системі за рахунок посилення імунзапальних та аутоімунних реакцій.

Повторний аналіз показників цитокінового статусу у хворих на ЕГ II стадії із супутнім ОА показав (табл. 2), що в результаті проведеного лікування було встановлено зменшення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$  на 32,6% ( $p < 0,001$ ), проте він зберігався вищим за показники контрольної групи на 79,43% ( $p < 0,001$ ); рівень ІЛ-1 $\beta$  знизився на 34,42% ( $p < 0,001$ ), однак він перевищував дані у здорових осіб на 74,02% ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-6 після проведеного лікування зменшився на 59,42% ( $p < 0,001$ ), проте залишався вище показника контрольної групи на 157,28%.

Рівень ІЛ-8 знизився на 47,84% до значень, що достовірно не відрізнялись від даних у здорових осіб. Вміст протизапального ІЛ-4, навпаки, в процесі лікування зріс на 71,97% до значень, що достовірно не відрізнялися від норми.

Рівень СРП в динаміці лікування вірогідно зменшився на 60,78% ( $p < 0,001$ ), хоча і не досяг рівня здорових осіб, перевищивши його на 44,57%. Аналогічну тенденцію мав і рівень циркулюючої молекули адгезії sICAM-1, який в процесі лікування знизився на 25,68% до значення, що перевищувало норму на 7,5% ( $p > 0,1$ ).

Підсумовуючи вищенаведене, слід відмітити, що у хворих на ЕГ II стадії із ОА в динаміці комбінованого лікування вдалося досягти позитивного, хоча і не повного, відновлення змінених показників імунної системи, зокрема головних із них – рівня прозапальних цитокінів. Даний факт обумовлений тим, що виявлені зміни мають прямопропорційний зв'язок із стадією захворювання, а поєднання ЕГ із ОА як другим осередком запального процесу в організмі поглиблює наявні зміни в імунній системі за рахунок посилення імунзапальних та аутоімунних реакцій.

#### Висновки.

1. Для хворих на ЕГ характерним є підвищення сироваткового вмісту прозапальних цитокінів, кількості sICAM-1 та СРП, прямопропорційно пов'язане із стадією захворювання.
2. Поєднання ЕГ із ОА як другим осередком запального процесу в організмі поглиблює наявні зміни в імунній системі за рахунок посилення імунзапальних та аутоімунних реакцій.
3. Застосування комбінованого лікування дозволяє досягти позитивного, хоча і не повного, відновлення змінених показників імунної системи, зокрема головних із них – рівня прозапальних цитокінів, що співпадало із покращенням клінічного стану хворих та досягненням цільових рівнів АТ у пацієнтів.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНИХ  
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗИЄЙ**

*Бычков О.А., Бычкова Н.Г.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца*

*Резюме.* В статье приведены данные об изменении уровня про- и противовоспалительных цитокинов у больных с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующего остеоартроза, а также их динамика при применении комплексной терапии.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, остеоартроз, цитокины, иммунитет.

**THE DYNAMICS OF THE CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*Bychkov O.A., Bychkova N.G.*

*National medical university named after O.O. Bogomolets*

*Summary.* Article presents data of disturbances in levels of inflammatory and inflammatory cytokines in patients with arterial hypertension in dependence of its combination with osteoarthritis and their dynamics at application of complex therapy.

*Key words:* arterial hypertension, osteoarthritis, cytokines, immunity

**Список літератури**

1. Ковалева О.Н. Фактор некроза опухолей — . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Имунологія та алергологія.- 2002.- №4.- С. 64-66.
2. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробійов, Л.В. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис.- 2007.- №4(60) .- С. 53-55.
3. Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим.
4. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10. 2006р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія».
5. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал.- 2010.- №3 (41).- С.68-73.
6. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченкова.- К.: Книга плюс, 2006.- 680с.
7. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко.- Киев: Морион, 2008.- 1404с.
8. Соломатіна Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатіна // Вісник проблем біології і медицини.- 2005.- №4.- С. 98–104.
9. Bonnet C. S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C. S. Bonnet, D.A. Walsh // Rheumatology.- 2005.-Vol. 44, №1.- P. 7-16.