

## ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ И МАРКЕРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

**А.А. АНДРЕЕВА В.В.  
ШКОЛЬНИК Н.В.  
ЯРМЫШ**

*Харьковский национальный  
медицинский университет,  
Украина*

*e-mail:  
sunorion.anastasya@gmail.com*

В статье представлены данные о взаимосвязи сосудистого воспаления с ремоделированием общей сонной артерии у больных гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения. В связи с тем, что висцеральная жировая ткань вырабатывает про- и противовоспалительный цитокины, такие как интерлейкин-4, интерлейкин-6 и С-реактивный белок, которые активно участвуют в регуляции сосудистого воспаления и в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Изучение взаимосвязей иммунных факторов воспаления с ремоделированием сосудистой стенки позволит улучшить прогнозирование кардиоваскулярных событий и разработки качественной профилактики.

Ключевые слова: маркеры иммунного воспаления, комплекс интима-медиа, ремоделирование сосудов, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение.

Ожирение носит характер эпидемии не только среди взрослого населения, но и детей [14]. По данным Всемирной организации здравоохранения больше 1,4 миллиарда среди взрослого населения старше 20 лет страдает от избыточной массы тела. Из них ожирением страдает более 200 миллионов мужчин и 300 миллионов женщин [6]. Так же ожирение относится к фактору, который повышает риск развития сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ), ранней инвалидизации и смертности [15]. Зачастую ожирение сочетается с гипертонической болезнью (ГБ), которая так же способствует повышению кардиоваскулярного риска и смертности.

Неотъемлемую роль в развитии ГБ играет атеросклероз. В настоящее время ведущую роль в патогенезе атеросклероза отводят сосудистому воспалению [13]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с последующим развитием ССЗ и их осложнениями [4].

Известно, что висцеральная жировая ткань активно вырабатывает цитокины, а так же то что ГБ тесно связана с воспалительным процессом [15, 20]. К биологически маркерам воспаления относятся: «провоспалительные» (фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , интерлейкины – ИЛ-6, -1 $\beta$ , -8, -12, -15, -7, С-реактивный белок – СРБ) и «противовоспалительные» (ИЛ-4 и -10, антагонист рецептора ИЛ-1, ТФР- $\beta$ 1) цитокины. Ивашкин В.Т. и соавт. (2011 г.) считают, что адипоциты имеют непосредственное влияние, так же, как и макрофаги, на инфильтрацию сосудистой стенки и способствуют развитию воспалительной реакции [2, 8].

По данным многих проспективных исследований СРБ является фактором риска развития ССЗ и интеграции метаболических и воспалительных факторов, лежащих в основе развития не стабильной атеросклеротической бляшки [10,11]. Исследования указывают на то что ИЛ-6 вырабатывается в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [18]. При этом выявлена ассоциация гиперпродукции ИЛ-6 с ангиотензином-II (АТ-II), который, в свою очередь, синтезируется моноцитами и гладкомышечными клетками, обладает способностью стимулировать синтез ИЛ-6, активно участвует в регуляции сосудистого воспаления, развития и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [19]. Наличие взаимосвязи между уровнем АТ-II, ожирением и ГБ показана в эксперименте на трансгенных мышах, экспрессирующих избыток АТ-II в жировой ткани. При этом на фоне висцерального ожирения у них наблюдается повышение АД [17].

Ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов у пациентов с ГБ, является толщина комплекса интима-медиа (КИМ). Известно, что КИМ общей сонной артерии (ОСА) является предиктором ССЗ и смертности [13]. Популяционные исследования подтвердили взаимосвязь между тяжестью атеросклероза на одном участке артерии с вовлечением в процесс других участков сосудистой системы [12]. Имеются данные о взаимосвязи между уровнем СРБ и КИМ, которые можно объяснить влиянием медиаторов воспаления и усилением инфильтрации моноцитов в интиму и образованием в ней пенистых клеток, является ранним этапом формирования атеросклеротической бляшки [7, 9].

Однако, до настоящего времени условия процесса утолщения КИМ изучены недостаточно, особенно патогенетическая роль ИЛ-6 и ИЛ-4, в развитии сосудистого ремоделирования у больных ГБ с абдоминальным ожирением (АО). Это позволит установить новые патогенетические звенья сосудистого ремоделирования для более тщательной разработки новейших фармакологических подходов для лечения данной патологии.

**Цель исследования** – изучить патогенетические звенья взаимосвязи толщины КИМ ОСА на уровень провоспалительных факторов ИЛ-6, СРБ и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных ГБ на фоне АО.

**Материалы и методы исследования.** Общее количество больных ГБ составило 78. Обследованные больные были разделены на две группы в зависимости от наличия абдоминального типа ожирения, которую диагностировали при объеме талии (ОТ) для мужчин более 102 см, а для женщин более 88 см, по данным Ассоциации кардиологов Украины за 2012 год [5]. В первую группу вошли пациенты с ГБ на фоне АО ( $n = 43$ ), во второй группе больные ГБ ( $n = 35$ ), третью группу составили практически здоровые ( $n = 18$ ), сопоставимых по возрасту и полу с обследованными больными. Во второй группе больные имели нормальную массу тела. При этом средний вес у больных ГБ с и без АО составил соответственно:  $(94,36 \pm 5,34)$  кг и  $(64,77 \pm 4,76)$  кг, ( $p < 0,001$ ). Средний возраст больных составил  $(62,4 \pm 5,8)$  года, мужчин было 41, женщин – 37. Все больные, которые вошли в исследование, находившиеся на стационарном лечении в отделении гипертензий и заболеваний почек ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины».

Пациентам определялись следующие антропометрические показатели: вес, рост, ОТ, объем бедра с определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$ . Для определения концентрации провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 определяли в сыворотке крови пациентов с помощью набора реагентов «Интерлейкин-6 – ИФА – БЕСТ» (производства фирмы «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) и уровень СРБ («DRG International Inc.», США) иммуноферментным методом.

Структурное состояние ОСА оценивали при измерении КИМ, который определяли с помощью эхокардиографического исследования на диагностическом комплексе «Ultrasound scanner» (США). В 2003 году экспертами Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов норма была принята КИМ менее 0,9 мм.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistika 6.0» (StatSoft Inc, США) и «Microsoft Excel 2013» на персональном компьютере с исчислением: средней величины  $M$ , средней ошибки средней величины  $m$ , значение вероятности  $p$ , коэффициент корреляции  $r$ . Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ( $p < 0,05$ ) [1].

**Результаты.** В данном исследовании был проанализирован уровень цитокинемии и, в частности, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови, а также СРБ (табл. 1).

Таблица 1

### Уровень цитокинов в сыворотке крови обследованных больных, ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	СРБ, мг/л
Контрольная группа, $n=18$	$2,91 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,07$	$1,82 \pm 0,28$
ГБ без АО, $n=35$	$3,55 \pm 0,18$ $p > 0,05$	$1,48 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$3,61 \pm 0,37$ $p < 0,001$
ГБ с АО, $n=43$	$4,01 \pm 0,3$ $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	$1,81 \pm 0,09$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	$5,83 \pm 0,59$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$

*Примечание:*

$p < 0,05$  – достоверность различий показателей между группами больных относительно контрольной группы;

$p_1 < 0,05$  – достоверность различий показателей между группами больных ГБ с АО и без него.

Наиболее высокое содержание ИЛ-6 был у больных ГБ с АО. Установлено, что в этой группе он был достоверно выше на 37% по сравнению с контрольной группой, однако достоверно не отличался от пациентов с ГБ с нормальным весом. Анализируя уровни СРБ, было отмечено, его достоверное повышение еще в группе пациентов с ГБ по сравнению с контрольной на 49,6%, в то время как у больных ГБ с АО он был достоверно выше контрольной на 69% ( $p < 0,01$ ). Высокие уровни провоспалительных цитокинов и СРБ как у больных ГБ с АО, так и без него позволяют сделать предположение о наличии связи между ГБ и воспалительной реакцией с участием очерченного набора медиаторов воспаления.

Анализ содержания в сыворотке крови ИЛ-4 показал, что пациенты с ГБ как с АО, так и без АО по сравнению с контрольной группой, в целом, имели более высокие его уровни ИЛ-4,

однако достоверных различий данного показателя между группами ГБ с и без АО и при сравнении их с контрольной группой не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, обнаружен дисбаланс между провоспалительным (ИЛ-6) и противовоспалительным цитокинами (ИЛ-4) с преобладанием ИЛ-6, а также активацию СРБ можно отнести к факторам прогрессирования ГБ, и, особенно, при ее сочетании с АО.

Таким образом, динамика уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ свидетельствует об активации процессов воспаления у больных ГБ с и без АО, при этом, присоединение АО к ГБ достоверно усиливает провоспалительные процессы, а недостоверные различия ИЛ-4 можно характеризовать как компенсаторную реакцию на такие изменения, которые связаны с тем, что форма иммунного ответа (гуморальный или клеточный) зависит от ответа CD 4 на распознавание антигена. Под действием ИЛ-4 CD 4 дифференцируются в воспалительные Т-хелперы (Th) 2 типа, которые начинают продуцировать ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-5, ИЛ-10 и запускают гуморальный иммунный ответ. ИЛ-4 играет главную роль в превращении Th0 в Th2. Наблюдается каскадная реакция: чем больше Th2, тем больше ИЛ-4, тем быстрее идет превращение Th0 в Th2, что свидетельствует о большей активации гуморального иммунного ответа у пациентов [4].

В рамках исследования было оценено КИМ, которое показало, что в контрольной группе толщина КИМ ОСА составила ( $0,81 \pm 0,01$ ) мм, при ГБ без АО – ( $0,98 \pm 0,04$ ) мм, при ГБ с АО – ( $1,05 \pm 0,01$ ) мм. Наблюдались достоверные различия между толщиной КИМ ОСА при ГБ с и без АО по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ), а также между группами больных ( $p < 0,05$ ) (табл. 2 и табл. 3).

Таблица 2

**Уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ в зависимости от толщины КИМ ОСА  $< 0,9$  мм у больных ГБ с и без АО, ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа, n=18	ГБ с АО, n=43	ГБ, n=35
ИЛ-6, нг/мл	$2,91 \pm 0,20$	$3,22 \pm 0,2$ $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	$3,19 \pm 0,21$ $p > 0,05$
ИЛ-4, нг/мл	$1,45 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,15$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	$1,46 \pm 0,09$ $p > 0,05$
СРБ, мг/л	$1,45 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,15$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	$1,46 \pm 0,09$ $p > 0,05$

*Примечание:*

p- достоверные различия по сравнению с контрольной группой p<sub>1</sub>-

достоверные различия между группами больных

p<sub>2</sub>- достоверные различия между группами больных с толщиной КИМ  $< 0,09$  мм

Таблица 3

**Уровней ИЛ-6, ИЛ-4 и СРБ в зависимости от толщины КИМ ОСА  $\geq 0,9$  мм у больных ГБ с и без АО, ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа, n=18	ГБ с АО, n=43	ГБ, n=35
ИЛ-6, нг/мл	$2,91 \pm 0,20$	$4,84 \pm 0,53$ $p < 0,05$ ; $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	$3,85 \pm 0,27$ $p < 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
ИЛ-4, нг/мл	$1,45 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,12$ $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	$1,50 \pm 0,08$ $p > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
СРБ, мг/л	$1,82 \pm 0,99$	$7,03 \pm 0,82$ $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,05$	$3,77 \pm 0,51$ $p < 0,05$ ; $p_2 > 0,05$

*Примечание:*

p- достоверные различия по сравнению с контрольной группой p<sub>1</sub>-

достоверные различия между группами больных

p<sub>2</sub>- достоверные различия между группами больных с толщиной КИМ  $\geq 0,09$  мм

Анализируя взаимосвязь между уровнем ИЛ-6, СРБ и КИМ ОСА  $\geq 0,09$  мм у больных ГБ с АО была установлена положительная корреляционная связь –  $r = 0,42$  и  $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ . А так же при КИМ ОСА  $< 0,9$  мм у больных ГБ связь между ИЛ-4 и ИЛ-6 –  $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ . Такие данные свидетельствуют о том, что основными факторами ремоделирования ОСА у больных ГБ с АО является активация маркеров сосудистого воспаления. Взаимосвязь параметров сосудистого ремоделирования с уровнями в сыворотке крови цитокинов свидетельствует о тесной связи ГБ с воспалением и возможное влияние цитокиновой регуляции на структурные изменения ОСА.

Следует отметить, что средние уровни САД и ДАД были выше у больных ГБ с АО по сравнению с пациентами с ГБ без АО. Так, уровень САД составил соответственно  $(177,8 \pm 3,7)$  мм рт.ст. и  $(166 \pm 2,9)$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), ДАД соответственно  $(107,6 \pm 3,9)$  мм рт.ст. и  $(101,2 \pm 3,1)$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Проведенное исследование показало, что у больных ГБ с АО толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем как систолического ( $r = 0,61$ ), так и диастолического ( $r = 0,51$ ) АД. Однако в условиях отсутствия признаков выраженного сосудистого воспаления толщина КИМ не превышает предела нормального его значения, а вероятно утолщение КИМ происходит не только при росте как систолического, так и диастолического АД, но и на фоне активации сосудистого воспаления.

#### **Выводы:**

1. Ремоделирование ОСА у больных ГБ в сочетании с АО связано с увеличением в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6)  $p < 0,05$ , на фоне компенсаторного повышения синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ( $p > 0,05$ ), маркера воспаления СРБ ( $p < 0,05$ ).

2. Повышение САД и ДАД, у пациентов с АО на фоне воспалительной реакции приводит к более выраженному сосудистому ремоделированию в виде увеличения толщины КИМ ОСА на 7 %, ( $p < 0,05$ ).

3. Выявленные корреляционные взаимосвязи между утолщением КИМ ОСА и провоспалительных цитокинов ИЛ-6 ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) могут отражать роль цитокиновой регуляции в структурных изменениях сосудов.

Исследование является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета: «Оптимизировать диагностику и коррекцию сосудистого поражения у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением на основе изучения функционального состояния эндотелия и генетических нарушений» (номер госрегистрации 0112U002385).

**Перспективы дальнейших исследований.** Последующее проведение исследований в этом направлении, а именно комплексное определение цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-4, СРБ) в сыворотке крови позволит повысить их диагностическую значимость, с точки зрения поражения ОСА у больных ГБ с сопутствующим АО, а так же позволит улучшить выявление кардиоваскулярных рисков и способствовать качественной профилактике в дальнейшем.

#### **Литература**

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 220 с.
3. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова и др. — Харьков, 2007. — 226 с.
4. Кравчун Н.В. Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с СД 1 и 2 типа и пациентов с полиэндокринопатией (СД 1 и 2 типов в сочетании с АИТ) / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничкина, И.В. Чернявская // Питание экспериментальной та клінічної медицини. — 2009. — Том 2. — выпуск 13. — С. 45-51.
5. Настанов та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» / Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація кардіологів України, ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України. — Київ, 2012. — 108 с.
6. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень всемирной организации здравоохранения. — 2012. — № 311. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html>
7. Шаврин А.П. Роль инфекционных и воспалительных факторов в изменении толщины комплекса интима-медиа при артериальной гипертензии / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева // Фундаментальные исследования. — 2011. — №9. — С.561-565.
8. Фонсека В. Метаболический синдром / В. Фонсека. М.: 2011. — 272 с.
9. Ahmad J. Inflammatory Markers, Insulin Resistance and Carotid Intima-Media Thickness in North-Indian Type 2 Diabetic Subjects / J. Ahmad, Faiz Ahmed, M.A. Siddiqui [et al.] // JAPI. — 2007. — Vol. 55. — P. 693-698.
10. Berger J.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol.55. — P.1169-1177.
11. Kaptoge S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol.375. — P.132-140.
12. O'Leary D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol.340. — P.14-22.
13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, Guy De Backer, H. Gohlke [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol.33. — P.1635-1701.
14. Poirier P. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol.113. — P.898-918.
15. Poulos S.P. The development and endocrine functions of adipose tissue / S.P. Poulos, D.B. Hausman, G.J. Hausman // Mol. Cell Endocrinol. — 2010. — Vol.323(1). — P.20-34.

16. Pischon T. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol.359. – P.2105– 2120
17. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association /American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group / L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. Alberts [et al.]// Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 873–923.
18. Gotsman I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman, A. Stabholz, D. Planer [et al] // Isr. Med. Assoc. J. – 2008. – Vol.10(7). – P.494–498.
19. Schieffer B. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability / B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hilfiker Kleiner [et al] // Circulation. – 2000. – Vol.101(12). – P.1372–1378.
20. Makoto Nishida. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men / Makoto Nishida, Toshiki Moriyama, Yoshiro Sugita [et al] // Cardiovascular Diabetology. – 2007. – Vol.6. – P.27–31.

## **THE RELATIONSHIP OF VASCULAR REMODELING AND MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ABDOMINAL OBESITY**

**A.O. ANDRIEIEVA**

**V.V. SHKOLNIK**

**N.V. YARMISH**

*Kharkiv National Medical University*

*e-mail: sunorion.anastasya@gmail.com*

The article shows the data about the relationship of vascular inflammation with remodeling of the common carotid artery in hypertensive patients combined with abdominal obesity. Due to the fact that visceral adipose tissue produces pro-and anti-inflammatory cytokines, the same as interleukin 4, 6 and C-reactive protein, which are actively involved in the regulation of vascular inflammation, as well as the development and progression of atherosclerosis. The study of the relationship of immune factors inflammation of the vascular wall remodeling will improve prediction of cardiovascular risk of complications and the development of quality prevention.

Keywords: markers of immune inflammation, intima-media, vascular remodeling, hypertension, abdominal obesity.