

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

І.В.Лоскутова, Т.А.Бондарь

*Луганський державний медичний університет,
Луганська міська лікарня № 10*

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) являється одним із найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи. За результатами епідеміологічних досліджень, що проведені в Україні, встановлено, що на артеріальну гіпертензію (АГ) страждає майже 40% дорослого населення, тобто більш 5 млн. осіб [3, 6]. До сьогодні також залишається недостатньо відома роль імунної системи в патогенезі АГ, хоча є роботи, які свідчать про її конкретне значення як при АГ [1, 4, 7, 9]. Привертає увагу питання про патогенетичне значення дисбалансу цитокінів при даній патології. Посилення продукції Т-хелперів у відповідь на імунне пошкодження призводить до вивільнення ІЛ-1, ФНП- α , які в подальшому запускають самопідтримуючий процес пошкодження ендотелію судин [2, 5, 8, 9, 10]. Враховуючи різноспрямовані властивості та плеотропність дії цитокінів, їхня роль в розвитку ГХ доведена в доступній літературі. Однак, дані про клінічні дослідження по вивченню участі цитокінів і, особливо, взаємодії між про- і протизапальними цитокінами в розвитку та прогресуванні серцево-судинної патології вивчено недостатньо.

Метою роботи було встановити характер та виразність змін рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) ЦК у крові хворих на ГХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та є фрагментом НДР кафедри пропедевти-

ки внутрішньої медицини "Клініко-патогенетичні механізми у хворих на гіпертонічну хворобу в сполученні з хронічною патологією внутрішніх органів та їх корекція" (№ держреєстрації 0106U010960).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 68 хворих на ГХ, з них було 44 чоловіка (64,7%) та 24 жінок (35,3%) у віці від 23 до 59 років. Тривалість ГХ складала від 10 місяців до 10 років, в середньому - $8,0 \pm 0,4$ років. Всі хворі знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Луганського обласного кардіологічного диспансеру. Пацієнти поступали в клініку в зв'язку з загостренням захворювання, яке проявлялось наявністю гіпертонічних кризів або рефрактерністю до терапії на попередньому етапі лікування.

У хворих діагностовано ГХ II ст. відповідно до критеріїв ВООЗ/МТГ (1999), Української асоціації кардіологів (2005), Наказу МОЗ України № 247 (1998) для ГХ. В дослідження не включали хворих з вторинними формами АГ, гострими порушеннями мозкового кровообігу та інфарктом міокарду, що був перенесений впродовж останніх 6 місяців, хронічною серцевою недостатністю. У хворих на ГХ відмічалася наявність психоемоціональних проявів - дратівлива слабкість (76,5%), підвищена виснажливність (81,3%), сльозливість (64,7%), а також виражені вегетосудинні прояви (скарги на шум і дзвін у вухах (81,4%), головний біль (93,6%), запаморочення (57,9%).

Визначення рівня цитокінів проводилося за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі "Эфос-9305" (РФ). Рівень прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Протеиновий контур" - ProCоп (РФ - СЛ6): ProCоп ІЛ-1 β , ProCоп ІЛ-6 та ProCоп ІЛ-4. Контрольну групу для визначення референтної норми біохімічних та інструментальних показників складала 31 практично здорова особа того ж віку.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу

(пакели ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica).

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень у хворих на ГХ були виявлені суттєві порушення з боку прозапальних (IL-1 β , IL-6) та протизапального (IL-4) цитокінів (табл.1).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у крові хворих на гіпертонічну хворобу (M \pm m)

Показник	Норма (n=31)	Обстежені хворі (n=68)	Межі коливань
IL-1 β , пг/мл	20,0 \pm 1,1	50,18 \pm 3,8 (p<0,01)	22,0 - 114,0
IL-6, пг/мл	24,1 \pm 1,2	43,3 \pm 1,2 (p<0,05)	23,0 - 98,0
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	58,1 \pm 2,1 (p<0,01)	52,7 - 152,0

Примітка: вірогідність розбіжностей між показниками хворих та нормою.

При вивченні вмісту цитокінів у обстежених хворих із серцево-судинною патологією встановлено значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 β і IL-6) у крові. Так, простежувалось більш виразне підвищення рівня IL-1 β у крові, який перевищував референтну норму в 2,5 рази і дорівнював 50,18 \pm 3,8 пг/мл (при нормі 20,0 \pm 1,1 пг/мл; p<0,01). Аналіз розбіжностей показав коливання значення від 22,0 до 114,0 пг/мл. Індивідуальний аналіз дозволив встановити, що у більшості пацієнтів (74,2%) вміст IL-1 β був підвищений, а у решти концентрація в крові знаходилася в межах норми (середнє значення 21,5 \pm 1,4 пг/мл; p>0,05); значне підвищення вмісту цього цитокіну відмічалось у 38,7% обстежених.

Аналіз вмісту IL-6 у сироватці крові показав його зростання відповідно до референтної норми в 1,8 рази. Вміст IL-6 складав у середньому 43,3 \pm 2,2 пг/мл (p<0,05); коливання його значення були в межах від 28,0 до 86,0 пг/мл.

При аналізі отриманих у дослідженні показників IL-4 виявлено вірогідне підвищення його концентрації у всіх хворих у порівнянні із показником референтної норми. Концентрація IL-4 складала в середньому 58,1 \pm 2,1 пг/мл (при нормі 47,2 \pm 1,6 пг/

мл; p<0,01), що було в 1,2 рази вищим за норму, і свідчило про залучення Th2 відповіді в патогенезі серцево-судинної патології.

Важливе значення в прогресуванні ГХ має переважання рівня про- або протизапальних цитокінів. При вивченні коефіцієнта співвідношення IL-1 β /IL-4 знайдено, що у хворих з нормальним АТ цей коефіцієнт був нижчим за контрольні значення, і складав менше одиниці (0,42 \pm 0,02). У пацієнтів із ГХ цей коефіцієнт у середньому складав 0,86 \pm 0,05, що перевищувало показник норми в 2,1 рази. Зміна співвідношення рівня про- і протизапального цитокінів на користь переважання концентрації IL-1 β характеризує дисбаланс в цитокіновій системі, який, ймовірно, приводить до запуску механізмів розвитку АГ. При цьому зміна кореляційного зв'язку між IL-1 β та IL-4 відображає зміну їхніх взаємостосунків, які носять захисний характер, та потенціуючий вплив один на одного, що сприяє підвищенню АТ (табл.2).

Таблиця 2

Рівень цитокінів у крові хворих із гіпертонічною хворобою в залежності від ступеню АТ (M \pm m)

Показники	Норма	SAT 146 \pm 14	SAT 160 \pm 27	SAT 181 \pm 19
		ДАТ 76 \pm 9 мм рт.ст.	ДАД 100 \pm 48 мм рт.ст.	ДАТ 102 \pm 7 мм рт.ст.
IL-1 β , пг/мл	20,0 \pm 1,1	29,8 \pm 1,8*	39,7 \pm 1,9**	90,8 \pm 3,9***
IL-6, пг/мл	24,1 \pm 1,2	27,1 \pm 1,6	41,3 \pm 2,8*	46,6 \pm 3,1**
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	48,1 \pm 1,8	57,6 \pm 2,3*	79,4 \pm 4,2**
IL-1 β /IL-4	0,42 \pm 0,02	0,62 \pm 0,05*	0,69 \pm 0,04**	1,14 \pm 0,16***

Примітка: достовірність різниці показників в групі з нормою при значеннях p: * - <0,05, ** - <0,01, *** - <0,001;

Як видно з табл. 2 у хворих з САТ - 146 \pm 14 мм рт.ст., ДАТ - 76 \pm 9 мм рт.ст. рівень IL-1 β був в 1,5 рази вищим за референтну норму (p<0,05), а вміст IL-6 мав лише тенденцію до підвищення (p>0,05). В той же час, концентрація протизапального IL-4 у крові залишалася в межах норми, тому коефіцієнт співвідношення IL-1 β /IL-4 зростав в 1,5 рази відносно референтної норми. В групі пацієнтів з САТ - 160 \pm 27 мм рт.ст., ДАД - 100 \pm 48 мм рт.ст. концентрація прозапальних

цитокінів у крові зростала більш виразно: рівень ІЛ-1 β - майже вдвічі ($p < 0,01$), вміст ІЛ-6 - в 1,7 рази ($p < 0,05$) і дорівнювали $39,7 \pm 1,9$ і $41,3 \pm 2,8$ пг/мл відповідно. Водночас у цих пацієнтів відбувалося зростання рівня ІЛ-4 у крові на 17,6% від референтної норми, а співвідношення про-/протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β /ІЛ-4) мало чітку тенденцію до подальшого зростання.

Аналогічна картина спостерігалася в осіб з САТ - 181 ± 19 мм рт.ст., ДАТ - 102 ± 7 мм рт.ст. У них вміст ІЛ-1 β у крові був максимальним (у середньому $90,8 \pm 3,9$ пг/мл; $p < 0,001$). Однак, концентрація ІЛ-6 змінювалася більш повільно і складала у середньому $46,6 \pm 3,1$ пг/мл, що було в 1,9 рази вищим за референтну норму. Рівень ІЛ-4 у цих хворих вірогідно зростав в 1,7 рази і складав у середньому $79,4 \pm 4,2$ пг/мл, а співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 зросло до $1,14 \pm 0,16$ ($p < 0,001$), що перевищувало норму в 2,7 рази. Отже, при формуванні високого АТ рівень ІЛ-4 переважав над ІЛ-1 β , тоді як у хворих з САТ - 146 ± 14 мм рт.ст., ДАТ - 76 ± 9 мм рт.ст. відзначалася перевага ІЛ-1 β .

Таким чином, для хворих на ГХ було характерно надмірне підвищення вмісту в сироватці крові як прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6), так і протизапального (ІЛ-4) цитокінів. При цьому з прогресуванням значення АТ виявлено більш значне зростання протизапального цитокіну, тоді як прозапальні цитокіни підвищувалися поступово.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено підвищення рівня прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6) цитокінів у сироватці крові на тлі відносної недостатності протизапального цитокіну (ІЛ-4).

2. Встановлено, що в розвитку прогресування ГХ має значення переважання рівня прозапальних цитокінів у крові хворих.

Література

1. Ащеулова Т.В. Дистанційні маркери апоптозу при артеріальній гіпертензії / Т.В. Ащеулова // Журнал АМН України. - 2007. - Т.13, № 2. - С.319-325.

2. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для

ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К.Кулішов // Український медичний часопис: Актуальні питання клінічної практики. - 2007. - № 4/60. - С.53-55.

3. Лутай М.І. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні: поточні проблеми і перспективи / М.І. Лутай, А.П. Дорогий // Нова медицина. - 2002. - №3. - С. 18-21.

4. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив. - 2006. - Т.79, № 12. - С.18-25.

5. Прозапальні фактори у хворих на артеріальну гіпертензію як об'єкт медикаментозного втручання / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.В. Соломатіна, Н.М. Запорозьська // Український медичний часопис: Актуальні питання клінічної практики. - 2008. - № 2/64. - С.51-53.

6. Сиренко Ю.М. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии / Ю.М. Сиренко // Ліки України. - 2004. - № 1(78). - С.6-9.

7. Соловьев А.И. Клеточные механизмы гипертензии / А.И.Соловьев // Лікування та діагностика. - 2002. - №1. - С.9-13.

8. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса в норме и патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2001. - №4. - С.4-6.

9. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J.T.Jr. Wright, G. Bakris, T. Greene[e.a.] // JAMA. - 2002. - Vol.288. - P. 2421-2431.

10. Guyton A.C. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension / A.C. Guyton, T. Coleman // J. Amer. Soc. Neurology. - 1999. - Vol.10. - P.2248-2258.

Резюме

Лоскутова І.В., Бондарь Т.А. Цитокіновий профіль у хворих на гіпертонічну хворобу.

При гіпертонічній хворобі (ГХ) спостерігався дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у крові хворих, що характеризувалося більш суттєвим підвищенням концентрації цитокінів з прозапальною дією (IL-1 β - в 1,8 рази та IL-6 - в 2,5 рази) стосовно норми на тлі помірного зростання рівня протизапального IL-4 у крові (в 1,2 рази). При зростанні рівня артеріального тиску відмічалось повільне зростання прозапальних цитокінів із значним підвищенням цитокіну з протизапальними властивостями. Ці зміни підтверджують наявність імунного запалення у пацієнтів з ГХ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, патогенез, цитокіни.

Резюме

Лоскутова И.В., Бондарь Т.А. Цитокиновый профиль у больных гипертонической болезнью.

При гипертонической болезни (ГБ) наблюдался дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных, характеризующееся существенным повышением концентрации цитокинов с провоспалительным действием (IL-1 β - в 1,8 раз и IL-6 - в 2,5 раз) относительно нормы на фоне умеренного роста уровня противовоспалительного IL-4 в крови (в 1,2 раз). При возрастании уровня артериального давления отмечался замедление повышения провоспалительных цитокинов со значительным повышением цитокина с противовоспалительными свойствами. Эти изменения подтверждают наличие иммунного воспаления у пациентов из ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, патогенез, цитокины.

Summary

Loskutova I.V., Bondar T.A. Cytokines profile at patients with arterial hypertension.

Patients with arterial hypertension (AH) have the disbalance of pro- and antiinflammatory cytokines in the blood, that was characterized by the more than substantial rise of concentration of cytokines with proinflammatory action (IL-1 β - in 1,8 times and IL-6 - in 2,5 times) in relation to a norm on a background moderate rise of level antiinflammatory IL-4 in a blood (in 1,2 times). At growth of level of arterial pressure was marked slow growth of proinflammatory cytokines with the considerable rise of cytokines with antiinflammatory properties. These changes confirm the presence of immune inflammation at patients with AH.

Key words: arterial hypertension, pathogenesis, cytokines.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М.Іванова

УДК 616.895.4-092:612.012.1.015

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ СУЧАСНИХ ФІТОЗАСОБІВ РЕЛАКСИЛУ ТА ІМУПРЕТУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ПІДЛІТКІВ З СОМАТИЗОВАНИМИ ДЕПРЕСИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Г.С. Рачкаускас, Є.В. Височин, Є.О. Мулік,
І.Г. Рачкаускаене, А.А. Коломієць

Луганський державний медичний університет
Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня

Вступ

Депресивні розлади в цілому характерні для всіх вікових груп, але найчастіше зустрічаються в період розвитку і становлення основних рис особи і характеру. З часу виділення неврозів соматизовані депресивні розлади (СДР) підліткового та дитячого віку описувалися в рамках психічних порушень, що перебігають з вегетативними стигмами. Пізніше стала виділятися група неврозів, термінологічне позначення яких було різне - вегетативні, вісцеровеgetативні, системні неврози; нейроциркуляторна, вегетосудинна дистонія [1].

Як показало вивчення осіб юнацького віку, значне число депресій з вегетативними компонентами залишаються нерозпізнаними не лише у зв'язку з їх вищезгаданими клінічними особливостями, але і, незрідка, через недостатній рівень підготовки в області підліткової психіатрії лікарів загального профілю, психіатрів, педагогів, психологів. Найбільшу скруту в діагностиці викликають не розгорнуті психотичні форми депресій, а важкі для розпізнавання і нозологічної оцінки відносно неглибокі депресивні стани, що обмежуються афективним, невротичним і психопатоподібним регістрами, при яких взаємодія між хворобою і даним етапом онтогенезу носить складніший характер [2]. Часто залишаються непоміченими соматизовані та соматоформні