

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Визир В. А., Волошина И. Н.

Запорожский государственный медицинский университет

Изучалось распределение суточных ритмов артериального давления у 77 пациентов с гипертонической болезнью II и III стадиями (перенесших ишемический инсульт) с помощью 24-часового мониторинга артериального давления. Определяли также показатель вегетативного баланса LF/HF, уровень сывороточного норадреналина и интерлейкинов для выявления патогенетических особенностей гипертонической болезни при различных типах суточных профилей артериального давления.

Установлено, что патологический тип суточного профиля *reverse-dipper* встречается достоверно чаще у пациентов с гипертонической болезнью III стадии, перенесших инсульт, чем при II стадии заболевания. Феномен «*reverse-dipper*» ассоциирован гиперсимпатикотонией, уровнями провоспалительного интерлейкина-6 и гамма-интерферона.

Ключевые слова: суточные ритмы артериального давления, интерлейкины, автономный баланс, гипертоническая болезнь.

Автономная нервная система (АНС) является главной физиологической детерминантой в модуляции уровня артериального давления (АД) [2, 3]. Проведенными ранее исследованиями было показано, что ишемический инсульт (ИИ) ассоциирован с дисфункцией АНС, которая, в свою очередь, является независимым предиктором кардиальной и общей смертности [2, 7]. По данным литературы, перенесенные лакунарные мозговые инсульты и поражение белого вещества головного мозга тесно взаимосвязаны с нарушениями суточного профиля АД [9]. Недостаточное снижение АД ночью (тип *non-dipper*), повышение АД ночью (*reverse-dipper*) и чрезмерное снижение АД в ночные часы (тип *extreme-dipper*) встречаются в 3–5 раз чаще у больных, перенесших ИИ, чем у лиц без цереброваскулярной патологии в анамнезе. Показано, что неблагоприятные суточные ритмы АД, особенно высокие ночные значения АД, часто сопряжены высоким риском цереброваскулярных и кардиальных осложнений [4, 5]. Очевидными механизмами такой ассоциации называют дисфункцию симпатической модуляции АД в ночное время, нарушение чувствительности барорефлекса, синдром сонного апноэ и повышение солевой чувствительности к прессорным натрийуретическим агентам.

Нарушение симпатического тонуса при различных патологических состояниях сопровождается дисфункцией иммунной системы, т. к. первичные и вторичные лимфоидные органы имеют преимущественно симпатическую/норадренергическую иннервацию [6]. В норме норадреналин и нейропептид Y, высвобождаясь из периваскулярных и паренхимальных нервных

окончаний, играют иммуномодуляторную роль. Исследований, посвященных изучению взаимосвязи циркулирующих цитокинов и активности симпатической нервной системы (СНС) в условиях артериальной гипертензии, ранее не проводилось. Не доказано участие катехоламинов и иммунных факторов в формировании суточных ритмов АД.

Цель исследования: изучить распределение суточных ритмов артериального давления, особенности их патогенеза по показателям активности симпатической нервной системы и уровням циркулирующих сывороточных цитокинов у пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии.

Материалы и методы

Обследовано 77 пациентов (46 мужчин, 31 женщина), средний возраст $53 \pm 4,2$ года, с гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадии, согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов [1]. Диагноз «гипертоническая болезнь II стадии» был установлен у 42 пациентов, средний возраст $51 \pm 3,4$ года. Гипертоническая болезнь III стадии, последствия ишемического инсульта были выявлены у 35 больных, средний возраст $56 \pm 5,6$ лет. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения больных в исследование: установленный диагноз ГБ II–III стадии, наличие перенесенного ишемического инсульта давностью более 1 года (в случае ГБ III), возраст больных старше 18 лет, синусовый ритм сердца, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие симптоматических артери-

альных гипертензий, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, острый коронарный синдром в анамнезе давностью менее 6 месяцев, фракция выброса левого желудочка <45%, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Суточный ритм АД определяли на основании проведенного суточного мониторинга АД на аппарате «CardioTens» (Meditech, Венгрия). Измерения АД в дневной период (10.00–22.00 ч) проводили каждые 15 мин., в ночное время (22.00–4.00 ч) – каждые 30 мин. Полученные данные анализировали с учетом дневников пациентов, согласно компьютерной программе. В зависимости от значения суточного индекса (СИ – степени снижения АД ночью) пациенты были распределены на следующие подгруппы:

dipper – пациенты с нормальным снижением АД ночью, СИ = 10–20%;

non-dipper – пациенты с недостаточным снижением АД в ночные часы, СИ <10%;

extreme-dipper – больные с чрезмерным ночным снижением АД, СИ > 22%;

reverse-dipper – пациенты с ночной гипертензией, у которых показатели АД в ночные часы превышают дневные, СИ имеет отрицательные значения.

Активность симпатической нервной системы оценивали по относительному показателю LF/HF, который определяли при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма после непрерывной 24-часовой регистрации ЭКГ на аппарате «DiaCard 2.0», а также по уровню норадреналина. Уровень норадреналина в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов IBL (Германия).

Содержание интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10) и гамма-интерферона (γ -IFN) в сыворотке крови осуществляли методом ИФА с помощью наборов закрытого акционерного общества «Вектор-Бест» (Россия). Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, где измерялось АД, утром, натощак, в состоянии покоя. Плазму и сыворотку отделяли методом центрифугирования незамедлительно и замораживали при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Полученные результаты представляли в виде средней (M) и стандартной ошибки среднего (m),

а также 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или χ^2 -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Пирсона и множественную линейную регрессию. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что распределение суточных ритмов АД значительно варьировало у пациентов со II и III стадией ГБ (табл. 1).

Пациенты с ГБ II стадии характеризовались превалированием нормального ритма АД dipper (47%), в то время как у лиц, перенесших ИИ, физиологический ритм АД dipper выявлялся лишь в 30% случаев, а наиболее неблагоприятный тип суточного профиля reverse-dipper встречался достоверно чаще у лиц с постинсультной гипертензией.

Для определения возможных факторов, влияющих на формирование суточного ритма АД, в дальнейшем все пациенты были распределены на 4 подгруппы в зависимости от степени ночного снижения АД.

Оценка активности СНС и сывороточных уровней циркулирующих цитокинов показала, что пациенты с различными типами суточных ритмов АД значительно отличаются между собой по ряду показателей (табл. 2).

Плазменные уровни норадреналина были наибольшими у пациентов с типами суточных ритмов АД «non-dipper» и «reverse-dipper», причем последние характеризовались наибольшим значением симпато-вагусного баланса LF/HF, отражающего степень симпатикотонии.

Уровень анти-воспалительного цитокина IL-4 статистически не отличался между подгруппами. Сывороточная концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 была наибольшей у пациентов подгруппы «dipper», однако, достоверная разница выявилась в сравнении с больными «non-dipper».

Наибольшее среднее значение провоспалительного цитокина IL-6 было выявлено у «reverse-

Таблица 1

Локализация повреждений при проникающих ранениях живота

Тип суточного профиля	ГБ II стадии, n	ГБ III стадии, n	OR (95% ДИ)	p
Dipper	20	10	0,44 (0,17–1,12)	>0,05
Non-dipper	17	11	0,67 (0,26–1,71)	>0,05
Reverse-dipper	3	9	4,5 (1,18–16,79)	<0,05
Extreme-dipper	2	5	3,3 (0,68–15,85)	>0,05

Примечание: P – степень достоверности, OR – отношение шансов события в группе ГБ III к шансам события в группе ГБ II

Таблиця 2

Показатели активности СНС и сывороточных цитокинов у пациентов с различными типами суточного ритма АД

Показатель	1		2		3		4	
	Dipper (n=30)		Non-dipper (n=28)		Reverse-dipper (n=12)		Extreme-dipper (n=7)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Норадреналин, пг/мл	177,17	168,55–185,79	207,01 ^{1,4}	198,79–215,21	206,47 ^{1,4}	190,70–222,24	142,69	101,93–183,44
LF/HF	2,11	1,71–2,51	3,06 ¹	2,57–3,55	3,78 ¹⁴	3,19–4,34	2,56	2,11–3,01
IL-4, пг/мл	0,26	0,13–0,39	0,31	0,09–0,52	0,15	0,02–0,28	0,54	0,16–0,93
IL-6, пг/мл	1,65	0,79–2,51	2,99	2,09–3,88	10,7	0,71–22,11	1,07	0,49–1,64
IL-10, пг/мл	4,95 ²	2,11–7,79	1,70	0,36–3,05	2,34	1,73–2,96	2,41	1,53–3,29
γ-IFN, пг/мл	10,04	6,77–13,32	8,92	7,49–10,35	13,09 ²	9,54–16,63	12,33	6,68–17,97

Примечание: Надстрочные цифры означают наличие достоверных различий ($p < 0,05$) между показателями в данной ячейке и аналогичным в столбце с соответствующим порядковым номером

Таблиця 3

Показатели активности СНС и сывороточных цитокинов у пациентов с различными типами суточного ритма АД

	Коэффициенты	LCL	UCL	t-статистика	Уровень значимости, p	Н0 (5%) отклонена?
У-пересечение (intercept)	-0,06	-2,43	2,31	-0,06	0,954	Нет
Норадреналин, пг/мл	0,02	0,008	0,03	3,86	0,003	Да
IL-4, пг/мл	-0,50	-1,90	0,89	-0,79	0,45	Нет
IL-6, пг/мл	0,03	0,01	0,04	4,06	0,002	Да
IL-10, пг/мл	0,16	-0,14	0,45	1,19	0,26	Нет
γ-IFN, пг/мл	-0,07	-0,12	-0,02	-2,95	0,01	Да

Примечание: LCL – нижняя граница доверительного интервала, UCL – верхняя граница доверительного интервала, Н0-нулевая гипотеза

dipper» пациентов, однако, ввиду большого разброса доверительного интервала данного показателя, различия в сравнении с другими подгруппами были недостоверны.

Уровень сывороточного гамма-интерферона был наибольшим у «reverse-dipper» больных, достоверно превышая аналогичный показатель в подгруппе «non-dipper».

Для определения зависимости вегетативного баланса от уровня циркулирующих цитокинов и выяснения силы влияния концентрации плазменного норадреналина была проведена множественная линейная регрессия в каждой из подгрупп. Оказалось, что только в подгруппе «reverse-dipper» были выявлены достоверные предикторы гиперсимпатикотонии – повышенная концентрация норадреналина и интерлейкина-6 (табл. 3). Уровень сывороточного гамма-интерферона негативно коррелировал со степенью симпатикотонии. В других подгруппах метод линейной регрессии не выявил достоверной функциональной связи между автономным балансом, уровнем катехоламинов и цитокинов, однако прослеживалась четкая корреляционная взаимосвязь между норадреналином и увеличением соотношения LF/HF.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что больные с ГБ III стадии, перенесшие ИИ, имеют иное распределение циркадных ритмов АД, со значительно большей долей прогностически неблагоприятных циркадных ритмов АД, чем пациенты с неосложненной инсультом ГБ II стадии. Проведенный сравнительный межгрупповой анализ показал, что в формировании наиболее опасного циркадного ритма АД «reverse-dipper» ведущую роль играет гиперсимпатикотония, т. к. симпато-вагусное соотношение было наиболее высоким, а последующий множественный регрессионный анализ выявил, что на выраженность симпатикотонии оказывают непосредственное влияние плазменный уровень норадреналина, цитокины ИЛ-6 и гамма-интерферон. Интерлейкин-6 является провоспалительным цитокином, который секретируется клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и макрофагами. Повышение уровня данного цитокина в периферической крови и ликворе отмечается в остром периоде инсульта, субарахноидальном кровоизлиянии [8]. Более того, течение инсульта, ассоциированное с большей экспрессией ИЛ-6, рассматривается как прогностически неблагоприятное. Поэтому,

очевидно, что провоспалительная активация и гиперсимпатикотония принимают участие в формировании патологического циркадного профиля АД «reverse-dipper» гораздо в большей мере, у пациентов со снижением АД ночью. Опираясь на полученные клинические данные, можно пояснить большую степень поражения органов-мишеней и высокую частоту кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у лиц с ночным повышением АД.

Выводы

1. Больные гипертонической болезнью III стадии, перенесшие ишемический инсульт, характеризуются большей частотой встречаемости неблагоприятного суточного профиля «reverse-dipper», чем при гипертонической болезни II стадии.

2. Патологический циркадный ритм АД «reverse-dipper» тесно ассоциирован с провоспалительной активацией и гиперсимпатикотонией.

Литература

1. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Третє видання / Інститут кардіології АМН України, 2004. – 86 с.
2. D tsch M. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 2249–2255.
3. Ernsberger P., Koletsky R. J., Friedman J. E. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease // *Rev. Contemp. Pharmacother.*//1998. – Vol. 9. – P. 411–428.
4. Fagard R. H., Thijs L., Staessen J. A. et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension // *J. Hum. Hypertens.*// 2009. – Vol. 23. – P. 645–653.
5. Kario K., Pickering T. G., Matsuo T. et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 852–857.
6. Madden K. S., Sanders V. M., Felten D. L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* // 1995. – Vol. 35. – P. 417–448.
7. Tokzoglu S. L., Batur M. K., Topcuglu M. A. et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1307–1311.
8. Tso A. R., Merino J. G., Warach S. Interleukin-6 174G/C polymorphism and ischemic stroke: a systematic review // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 3070–3075.
9. Yamamoto Y., Akiguchi A., Oiwa K. et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients // *Stroke* – 1998. – Vol. 29. – P. 570–576.

ДОБОВІ РИТМИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Vizir V. A., Voloshyna I. M.

Запорізький державний медичний університет

У роботі вивчався розподіл добових ритмів артеріального тиску у 77 хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадії (після ішемічного інсульту) за допомогою 24-годинного моніторингу артеріального тиску. Визначали також показник автономного балансу LF/HF, рівні норадреналіну та циркулюючих інтерлейкінів в сироватці хворих для визначення патогенетичних особливостей гіпертонічної хвороби при різних добових ритмах артеріального тиску.

Встановлено, що післяінсультні хворі на гіпертонічну хворобу характеризуються вірогідно більшою частотою патологічних добових ритмів reverse-dipper, які, своєю чергу, тісно асоційовані з гіперсимпатикотонією та рівнем прозапального інтерлейкіну-6 та гамма-інтерферону.

Ключові слова: добові ритми артеріального тиску, інтерлейкіни, автономний баланс, гіпертонічна хвороба.

BLOOD PRESSURE CIRCADIAN PROFILES AND THEIR FEATURES OF PATHOGENESIS ON DIFFERENT STAGES OF HYPERTENSIVE DISEASE

Vizir V. A., Voloshyna I. N.

Zaporozhye State Medical University

We studied the distribution of blood pressure circadian rhythms in 77 hypertensive patients after stroke and without stroke using 24-hour blood pressure monitoring. It was also autonomic balance marker LF/HF, several interleukins and noradrenalin serum levels determined for revealing any features of non-dipping status pathogenesis.

It was shown that patients after stroke had significantly higher frequency of reverse-dipper profile than hypertensive subjects without stroke. Reverse-dipper phenomena was closely associated with sympathetic over-activity and pro-inflammatory interleukin-6 and gamma-interferon serum levels.

Keywords: blood pressure circadian profiles, interleukins, autonomic balance, arterial hypertension.