

Zależność między liczbą białych krwinek we krwi obwodowej a ciśnieniem tętniczym u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym

Relationship between Peripheral White Blood Count and Arterial Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension

Summary

Background Both inflammation and arterial hypertension participate in the pathogenesis of atherosclerosis. The peripheral leukocyte blood count is one of several markers of inflammation processes. Some epidemiological studies suggest, that white blood cell count can also be considered as a risk factor of arterial hypertension. The aim of the present study was to investigate the relationship between peripheral white blood cell count and arterial blood pressure in patients with essential hypertension.

Material and methods In this retrospective analysis 1257 patients with essential arterial hypertension (720 M, 537 F) were included. In all examined subjects presence of secondary hypertension was excluded during hospitalization in our clinic. All patients were divided in quartile subgroups according to the peripheral leukocytes blood count. In all patients the following parameters were analyzed: arterial blood pressure (assessed twice by the Korotkow method in patients receiving a normal sodium diet and after 3 days of sodium restriction), BMI, erythrocyte sedimentation rate, serum concentrations of creatinine, uric acid, glucose, total cholesterol, plasma renin activity and blood hemoglobin concentration.

Results Patients with higher leukocyte blood count showed higher values of BMI, diastolic blood pressure (both during intake of a normal sodium diet and after 3 days of sodium restriction) and systolic blood pressure (only during sodium restriction). The lowest serum creatinine concentration but the highest serum uric acid concentration was found in a subgroup of patients with the highest leukocyte blood count. All analyzed subgroups showed a similar serum concentrations of glucose and total cholesterol. A significant positive correlation was obtained between the white blood cell count and systolic or diastolic blood pressure respectively. Multiple regression analyses for dependent variables: systolic/diastolic blood pressure revealed that leukocyte blood count weakly but significantly contributes to arterial blood pressure values.

Conclusions Results presented in this study suggest, that leukocytes (or inflammation process) may participate in the pathogenesis of essential hypertension.

key words: white blood cell count, essential hypertension, etiopathogenesis

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 4, pages 253–261.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Więcek
Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel.: (032) 255–26–95, faks: (032) 255–37–26
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób układu sercowo-naczyniowego i występuje u ponad 1/5 populacji krajów uprzemysłowionych. Według ostatnio opublikowanych wyników progra-

mu NATPOL (Nadciśnienie Tętnicze w Polsce) w Polsce nadciśnienie tętnicze występuje u 29% osób dorosłych [1]. U ponad 90% chorych z nadciśnieniem nie udaje się ustalić etiologii. Istotne znaczenie dla występowania samoistnego nadciśnienia tętniczego mają czynniki dziedziczne i środowiskowe. Do czynników środowiskowych ryzyka rozwoju nadciśnienia zalicza się między innymi nadmierne spożycie sodu w diecie, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, otyłość i związaną z nią insulinooporność oraz hiperlipidemię. Zmniejszenie elastyczności ścian tętnic w następstwie zmian miażdżycowych prowadzi również do wzrostu ciśnienia tętniczego. Ostatnio ponownie zwrócono uwagę na udział czynników zapalnych w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego [2, 3] oraz miażdżycy [4, 5]. W badaniu ACADEMIC (*Azithromycin in Coronary Artery Disease Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia*) wykazano, że przewlekłe zakażenie *Chlamydia pneumoniae* występuje aż u 35% chorych z uogólnioną miażdżycą [6, 7].

Ostatnio najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem stanu zapalnego jest oznaczanie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), które jest również czułym i swoistym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy [8]. Oznaczanie CRP (zwłaszcza metodami o dużej czułości) nie jest jednak powszechnie dostępne w Polsce i jest kosztowne przy częstym stosowaniu w praktyce klinicznej.

Liczba leukocytów we krwi obwodowej jest znanym wskaźnikiem stanu zapalnego. W nielicznych, jak dotąd, badaniach epidemiologicznych wykazano, że liczba leukocytów we krwi może również być jednym z czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej lub udaru mózgu [9–12]. Dotychczas nie ustalono jednak, czy większa leukocytoza jest wynikiem pierwotnej infekcji, która doprowadza do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i nadciśnienia tętniczego, czy też wzrost liczby białych krwinek jest następstwem uszkodzenia ściany naczyniowej w przebiegu choroby nadciśnieniowej.

Celem niniejszej pracy było określenie zależności między liczbą białych krwinek we krwi obwodowej a wysokością ciśnienia u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Analizą retrospektywną objęto chorych z nadciśnieniem tętniczym, hospitalizowanych w Klinice Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach od

1989 roku, w celu ustalenia jego etiologii. Do analizy zakwalifikowano jedynie tych chorych, u których wykluczono objawowy charakter nadciśnienia na podstawie wnikliwej oceny klinicznej.

W analizie uczestniczyło łącznie 1257 chorych (720 M, 537 K) w wieku 16–78 lat. Na podstawie dokumentacji medycznej oceniano: czas trwania nadciśnienia, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wartości ciśnienia tętniczego mierzone metodą Korotkowa w trakcie hospitalizacji (w analizie uwzględniono pomiary wykonane w trakcie stosowania diety o zawartości 100–120 mmol sodu na dobę [„1”] oraz po 3-dniowym ograniczeniu podaży soli w diecie do 10–20 mmol/d. [„2”]), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie hemoglobiny we krwi, liczbę krwinek białych oraz szybkość opadania krwinek czerwonych (OB) po pierwszej i drugiej godzinie. Aktywność reninową osocza oznaczano 2-krotnie, czyli po 3-dniowej podaży diety zawierającej 100–120 mmol sodu/d. (aktywność reninowa osocza 1) oraz po 3-dniowym ograniczeniu podaży soli w diecie do 10–20 mmol/d. (aktywność reninowa osocza 2). U chorych hospitalizowanych po 1994 roku wykonywano badania morfologii za pomocą analizatorów automatycznych: MEDONIC CA 570, INDUSTRIES ANALYSER Holandia 1994, CELL-DYN 1700 oraz ABBOTT USA 1997, umożliwiającymi dodatkowo ocenę liczby limfocytów i granulocytów krwi obwodowej. Oceniano również cechy przerostu lewej komory w badaniu RTG klatki piersiowej i EKG oraz stopień zaawansowania zmian nadciśnieniowych w naczyniach siatkówki dna oka. Analizowaną grupę chorych podzielono ze względu na liczbę leukocytów we krwi na podgrupy kwartylowe (grupa pierwsza < 5,1 [G/l] {n = 301}, grupa druga 5,1–6,1 [G/l] {n = 323}, grupa trzecia 6,1–7,5 [G/l] {n = 318}, grupa czwarta > 7,5 [G/l] {n = 317}).

Aktywność reninową osocza oznaczano metodą radioimmunologiczną (RIA, *radioimmunoassay*) [13]. Pozostałe badania wykonano używając metod rutynowo wykorzystywanych w laboratorium.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu STATISTICA 6.0 PL. Wartości podano jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Podgrupy chorych porównano, używając testu ANOVA (*analysis of variance*) oraz testu *post-hoc* rozsądnej istotnej różnicy (RIR, *relative incidence rates*) Tukeya. Za punkt odniesienia przyjęto podgrupę o najniższej liczbie leukocytów. Badania korelacyjne przeprowadzono za pomocą testu Pearsona. Wpływ liczby białych krwinek na wartość ciśnienia tętniczego oceniono stosując analizę regresji wie-

loczynnikowej. Analizy wieloczynnikowe dla zmiennej zależnych: ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) przed ograniczeniem podaży soli w diecie i po nim, przeprowadzono, biorąc pod uwagę następujące czynniki: liczba leukocytów we krwi, OB po pierwszej godzinie, stężenie kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy, BMI oraz stężenie hemoglobiny we krwi.

Wyniki

Średni wiek w całej badanej grupie wynosił 41 ± 13 lat, a analizowane podgrupy nie różniły się istotnie pod względem wieku. Średni okres występowania nadciśnienia tętniczego przed przyjęciem do kliniki we wszystkich podgrupach był podobny i wynosił średnio 6 ± 6 lat. Fakt palenia tytoniu podało 33,8% chorych. W najwyższym przedziale kwartylowym odpowiadającym liczbie leukocytów we krwi powy-

żej 7,5 G/l odsetek osób palących był istotnie wyższy niż w pozostałych podgrupach (odpowiednio w poszczególnych przedziałach: 32,0; 32,1; 28,6 i 42,4%; χ^2 — $p < 0,001$). Jedynie 3,6% chorych zgłosiło, że spożywa alkohol częściej niż raz w tygodniu. Retinopatię II stopnia stwierdzono u 25,7% chorych, III stopnia — u 2,0%, a IV stopnia — u 0,3%. W najwyższym przedziale kwartylowym retinopatia II stopnia występowała częściej niż w pozostałych podgrupach (30,1%; χ^2 — $p = 0,05$). Analizowane podgrupy nie różniły się znamienne pod względem częstości cech przerostu lewej komory w badaniu EKG (średnio 30,4%) i badaniu RTG (średnio 33,0%).

Najwyższe wartości DBP w trakcie stosowania diety z zawartością 100–120 mmol sodu/d. oraz SBP, jak i DBP w trakcie stosowania diety ubogosodowej stwierdzono w podgrupie z najwyższą liczbą leukocytów we krwi obwodowej (tab. I). Podgrupa ta charakteryzowała się również wyższymi wartościami BMI, stężeniu kwasu moczowego w surowicy i hemoglobiny we krwi oraz liczbą granulocytów i limfocy-

Tabela I. Ciśnienie tętnicze podczas stosowania diety zawierającej 100–120 mmol sodu na dobę (1) i po 3-dniowym ograniczeniu podaży sodu w diecie do 10–20 mmol na dobę (2), wskaźnik masy ciała (BMI) oraz parametry biochemiczne u chorych w poszczególnych podgrupach kwartylowych różniących się liczbą leukocytów we krwi obwodowej

Table I. Arterial blood pressure assessed in patients receiving a normal sodium diet (100–120 mmol/day (1) and after 3 days of dietary sodium restriction to 10–20 mmol/day (2) respectively, body mass index (BMI) and biochemical parameters in quartile subgroups which differed from each other by the peripheral leukocytes blood count

Liczba leukocytów (G/l)	< 5,1	5,1–6,1	6,1–7,5	> 7,5	ANOVA
	n = 301	n = 323	n = 318	n = 317	
Ciśnienie skurczowe 1 [mm Hg]	151 ± 23	154 ± 23	152 ± 23	154 ± 24	0,254
Ciśnienie rozkurczowe 1 [mm Hg]	95 ± 14	97 ± 14	98 ± 14	98 ± 13*	0,054
Ciśnienie skurczowe 2 [mm Hg]	143 ± 22	146 ± 24	145 ± 20	149 ± 22**	0,017
Ciśnienie rozkurczowe 2 [mm Hg]	92 ± 14	94 ± 15	94 ± 14	96 ± 13**	0,009
BMI [kg/m ²]	27,3 ± 5,4	27,5 ± 4,8	28,1 ± 5,6	29,3 ± 5,4***	< 0,001
OB po 1 godzinie [kg/m ²]	14 ± 14	14 ± 13	15 ± 13	16 ± 15	0,214
OB po 2 godzinach [mm/2 h]	31 ± 25	32 ± 26	32 ± 24	35 ± 27	0,243
Kreatynina [μmol/l]	95 ± 23	90 ± 23	89 ± 24**	88 ± 22**	0,003
Kwas moczowy [μmol/l]	335 ± 92	331 ± 80	347 ± 87	363 ± 88***	< 0,001
Glukoza [mmol/l]	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,9	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,9	0,174
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,2 ± 1,5	5,4 ± 1,5	5,4 ± 1,4	5,4 ± 1,5	0,239
Hemoglobina [mmol/l]	8,7 ± 0,8	8,9 ± 0,9**	8,9 ± 0,9***	9,0 ± 1,0***	< 0,001
Aktywność reninowa osocza 1 [ng/ml/h]	4,8 ± 7,3	3,5 ± 5,6*	3,3 ± 5,1**	3,0 ± 4,5***	0,001
Aktywność reninowa osocza 2 [ng/ml/h]	15,9 ± 19,4	11,5 ± 13,2**	12,8 ± 13,9	13,1 ± 14,0	0,006
Liczba granulocytów (G/l) [#]	2,1 ± 0,8	2,7 ± 0,7***	3,4 ± 0,7***	4,5 ± 1,3***	< 0,001
Liczba limfocytów (G/l) [#]	2,2 ± 0,6	2,5 ± 0,9*	2,8 ± 0,7***	3,3 ± 0,8***	< 0,001

n — liczba chorych

[#]Dotyczy 630 pacjentów hospitalizowanych od 1994 roku

Znamienność statystyczna różnicy vs. grupa z liczbą leukocytów poniżej 5,1 G/l: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

tów (tab. I). Ponadto, u chorych z wyższymi wartościami leukocytów we krwi stwierdzono niższe stężenia kreatyniny w surowicy. Jak przedstawiono w tabeli I, wszystkie podgrupy nie różniły się pod względem wartości SBP w trakcie stosowania diety z zawartością 100–120 mmol sodu na dobę, wartości OB po pierwszej i po drugiej godzinie oraz stężenia glukozy i cholesterolu w surowicy.

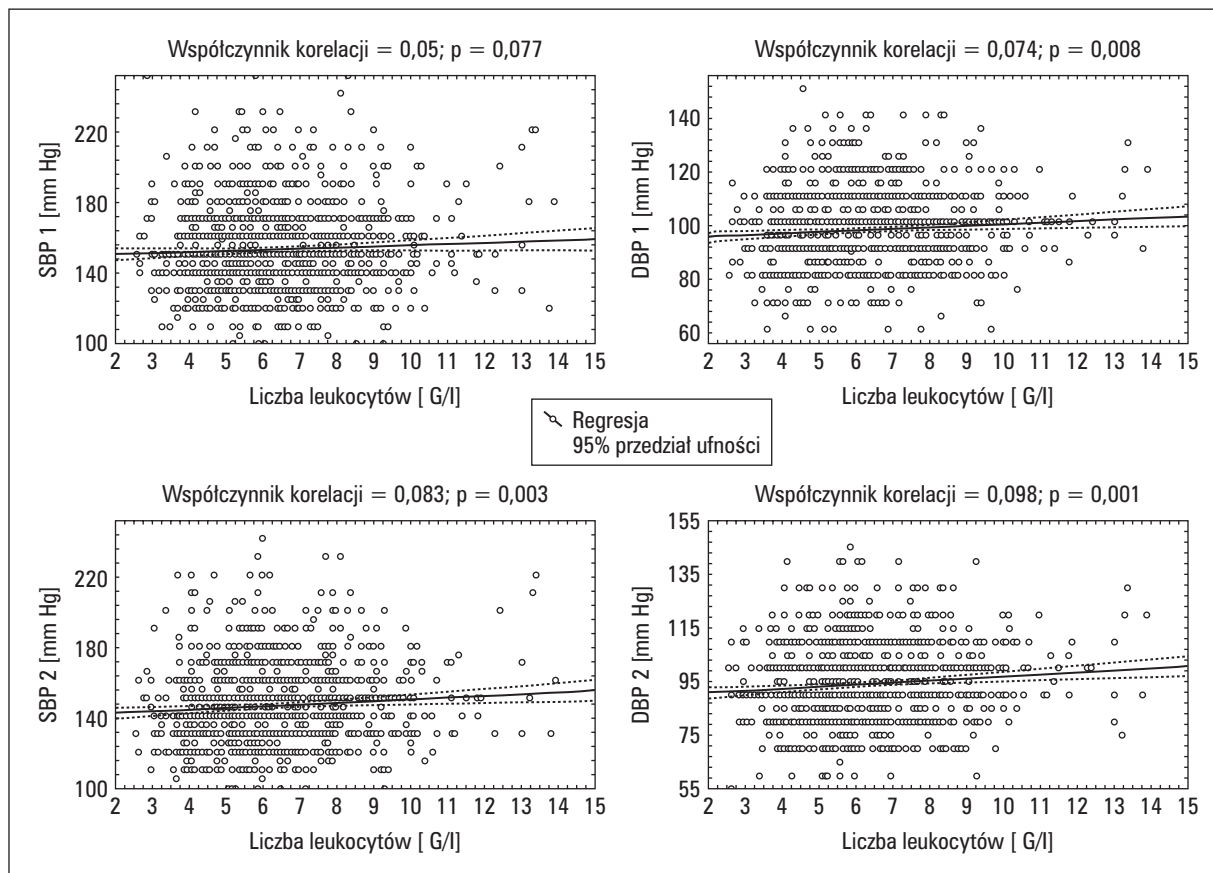
Ponadto stwierdzono, że w poszczególnych podgrupach chorych z nadciśnieniem tętniczym, utworzonych w zależności od liczby leukocytów we krwi, aktywność reninowa osocza badana w trakcie stosowania diety z zawartością 100–120 mmol soli na dobę znacząco malała przy wzroście liczby leukocytów we krwi (tab. I).

Chociaż obserwowano występowanie znamiennej korelacji dodatnich między liczbą krwinek białych a SBP i DBP w trakcie stosowania diety normalno- i ubogosodowej, to jednak siła tych zależności była niewielka (wartości współczynnika korelacji wynosiły 0,050–0,098) (ryc. 1). U 630 pacjentów hospitalizowanych po 1994 roku oceniono zależności między SBP i DBP a liczbą

granulocytów i limfocytów (tab. II). Stwierdzono słabe dodatnie korelacje (współczynniki korelacji wynosiły 0,085 i 0,097) między liczbą granulocytów a DBP w trakcie stosowania diety normalno- i ubogosodowej, natomiast wykazano słabą ujemną korelację między liczbą limfocytów a DBP w trakcie stosowania diety normalnosodowej i ujemną korelację na granicy znamienności z SBP w czasie ograniczenia podaży sodu w diecie.

Stwierdzono również występowanie znamiennej dodatniej korelacji między wartościami OB po pierwszej i po drugiej godzinie a SBP i DBP zarówno w trakcie stosowania diety normalno-, jak i ubogosodowej (tab. III). Wykazano również słabą, choć znamiennej, korelację dodatnią między liczbą leukocytów we krwi a wartościami OB po pierwszej i drugiej godzinie ($r = 0,076$; $p = 0,01$ i $r = 0,070$; $p = 0,02$).

Na uwagę zasługuje również występowanie dodatniej korelacji między BMI i liczbą leukocytów ($r = 0,137$; wartościami $p < 0,001$) lub wartościami OB po jednej i dwóch godzinach (odpowiednio $r = 0,149$; $p < 0,001$ oraz $r = 0,164$; $p < 0,001$).



Rycina 1. Korelacje między liczbą leukocytów we krwi obwodowej a ciśnieniem skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP) podczas stosowania diety zawierającej 100–120 mmol soli na dobę (1) i po 3-dniowym ograniczeniu podaży sodu w diecie (2)

Figure 1. Correlation coefficients between peripheral leukocytes blood count and systolic (DBP) and diastolic blood pressure (DBP) during intake of a normal sodium diet (1) and after 3 days of dietary sodium restriction (2)

Tabela II. Zależność między liczbą granulocytów i limfocytów a ciśnieniem skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP) podczas stosowania diety zawierającej 100–120 mmol sodu/d. (1) i po 3-dniowym ograniczeniu podaży sodu w diecie (2)

Table II. Correlation coefficients between number of granulocytes or lymphocytes and systolic (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) respectively assessed in patients on a normal sodium diet (1) and after 3 days of dietary sodium restriction (2)

	Współczynnik korelacji	Wartość p
G — SBP1	0,072	0,07
G — DBP1	0,085	0,03
G — SBP2	0,058	0,15
G — DBP2	0,097	0,01
L — SBP1	-0,062	0,12
L — DBP1	-0,093	0,02
L — SBP2	-0,069	0,08
L — DBP2	-0,058	0,15

G, liczba granulocytów, L, liczba leukocytów
1 — w trakcie stosowania diety normalnosodowej, 2 — w trakcie stosowania diety z ograniczeniem sodu

Tabela III. Zależność między szybkością opadania krwinek czerwonych (OB) po pierwszej i drugiej godzinie a ciśnieniem skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP) podczas stosowania diety zawierającej 100–120 mmol sodu/d. (1) i po 3-dniowym ograniczeniu podaży sodu w diecie (2)

Table III. Correlation coefficients between erythrocytes sedimentation rate after the first and second hour respectively and systolic (SBP) or diastolic blood pressure (DBP) assessed in patients on a normal sodium diet (1) and after 3 days of dietary sodium restriction (2)

	Współczynnik korelacji	Wartość p
OB po 1 h — SBP1	0,095	0,001
OB po 1 h — DBP1	0,075	0,01
OB po 1 h — SBP2	0,104	< 0,001
OB po 1 h — DBP2	0,073	0,01
OB po 2 h — SBP1	0,109	< 0,001
OB po 2 h — DBP1	0,088	0,003
OB po 2 h — SBP2	0,129	< 0,001
OB po 2 h — DBP2	0,101	0,001

OB, Odczyn Biernackiego,
1 — w trakcie stosowania diety normalnosodowej, 2 — w trakcie stosowania diety z ograniczeniem sodu

W analizowanych podgrupach chorych nie stwierdzono znamiennej zależności między aktywnością reninową osocza badaną w trakcie stosowania diety

normalno-, jak i ubogosodowej a ciśnieniem tętniczym lub między liczbą leukocytów we krwi i aktywnością reninową osocza.

W analizie wieloczynnikowej (tab. IV) wykazano, że wpływ liczby leukocytów na SBP i DBP (znamienny tylko w trakcie stosowania diety ubogosodowej) jest niewielki. Zgodnie z wynikami tej analizy u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (w trakcie stosowania diety ubogosodowej) wzrost liczby leukocytów o 1 G/l był związany z podwyższeniem SBP o 1,3 mm Hg i DBP o 0,9 mm Hg.

Dyskusja

W niniejszej pracy wykazano, że wartości SBP i DBP u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym zależą od takich wskaźników przewlekłego stanu zapalnego, jak obwodowa liczba leukocytów (a przede wszystkim granulocytów) we krwi oraz wartości OB. Zależność ta była szczególnie znamienna w trakcie stosowania diety z ograniczeniem podaży sodu.

Liczba leukocytów we krwi obwodowej może być nie tylko samym czynnikiem ryzyka samoistnego nadciśnienia tętniczego [4], ale również wskaźnikiem zaawansowania choroby. Patomechanizm tej zależności nie został jednoznacznie poznany. Wydaje się jednak, że towarzyszące stanom zapalnym uszkodzenie śródbłonna naczyń może być istotnym ogniwem w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że stan zapalny przyczynia się do upośledzenia wytwarzania tlenu azotu i prostacyklin przez śródbłonek naczyń i tym samym zmniejsza wazodylatację naczyń i nasila agregację płytek. Przewaga czynników wazokonstrykcyjnych może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego początkowo jedynie w odpowiedzi na sytuacje stresowe, a później do utrwalenia nadciśnienia [14, 15].

Wzrost liczby leukocytów we krwi może również odzwierciedlać toczące się subklinicznie przewlekłe procesy zapalne, prowadzące do rozwoju miażdżycy. Wzrost ciśnienia może mieć w tych przypadkach charakter wtórny do przebudowy i wzrostu sztywności ściany naczyniowej [16]. Elkind i wsp. [11, 17] wykazali, że grubość blaszki miażdżycowej (szczególnie > 4 mm) wykazuje znamiennej zależności od liczby leukocytów we krwi obwodowej oraz znamiennej zwiększa ryzyko udaru mózgu. W wielu badaniach klinicznych, w tym również w badaniu *Framingham* [18], stwierdzono, że liczba białych krwinek we krwi jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy naczyń (*ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities*) [19].

Tabela IV. Oznaczanie wpływu liczby leukocytów we krwi obwodowej na wartość ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) po 3-dniowej podaży diety ubogosodowej na podstawie wyników analizy wieloczynnikowej

Table IV. The influence of peripheral leukocyte count on systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), in patients receiving a low sodium diet (2) assessed by multiple regression analysis

	B	beta	Przedział ufności dla B	P
SBP 2	1,288	0,102	0,311–2,264	0,01
DBP 2	0,912	0,117	0,311–1,513	0,003

2 — w trakcie stosowania diety z ograniczeniem sodu

Wielu autorów traktuje miażdżycę jak rodzaj choroby immunologicznej [2, 7, 20, 21], w której dochodzi do aktywacji układu białokrwinkowego i dopełniacza. Wiadomo również, że w patogenezie miażdżycy istotną rolę spełnia cholesterol frakcji LDL, modyfikowany w nieenzymatycznym procesie oksydacji. Frakcja LDL zmieniona pod wpływem działania rodników nadtlenkowych jest następnie wychwytywana przez receptory *scavenger* na powierzchni makrofagów. Wylapywanie utlenionych cząsteczek LDL przez makrofagi prowadzi do ich przekształcania w komórki piankowe, będące pierwszym ogniwem blaszki miażdżycowej.

Do poznanych czynników patogenetycznych subklinicznego stanu zapalnego należy między innymi przewlekłe zakażenie *Chlamydia pneumoniae*. Ostatnio wykazano zależność między tym zakażeniem a stopniem nasilenia miażdżycy. U chorych z chorobą niedokrwinną serca zakażenie *Chlamydia pneumoniae* stwierdzono w 25–35% przypadków [6, 22]. W modelu zwierzęcym [23] wykazano, że *Chlamydia pneumoniae* jest przenoszona przez krew, zakażając przy tym monocyty i makrofagi. Zakażone makrofagi mogą przenosić to zakażenie do komórek śródbłonna, powodując zaburzenia regulacji ekspresji wielu genów, w tym dla cytokin (IL 1, IL 8), kinaz i receptorów powierzchniowych [23]. Stwierdzono również, że zakażone przez *Chlamydia pneumoniae* komórki śródbłonna mogą prezentować receptor Fc gamma R II, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna przez krążące we krwi przeciwciała IgG1 i IgG3 [24].

Innym, często występującym, przewlekłym stanem zapalnym jest paradontoza (wg niektórych autorów występuje ona u 36–56% całej populacji) [25, 26]. Istnieje wiele dowodów wskazujących na to, że stan zapalny tkanek okołozębowych może być istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy naczyń, a zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca [26]. Na uwagę zasługuje również wykazane przez Nakanishi i wsp. odwrotnej zależności mię-

dzy ilością spożytego alkoholu a liczbą białych krwinek we krwi zarówno u osób palących tytoń, jak i niepalących [27]. Autorzy sugerują, że dezynfekcja jamy ustnej w następstwie spożywania alkoholu prowadzi do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego tkanek okołozębowych [28, 29].

Czynnikami będącym przyczyną przewlekłego stanu zapalnego jest również palenie tytoniu, uszkadzające nabłonek rzęskowy dróg oddechowych. Stwarza to dogodne warunki do kolonizacji dróg oddechowych takimi drobnoustrojami, jak między innymi *Chlamydia pneumoniae* [30–33]. Długotrwałe palenie tytoniu prowadzi do utrzymywania się przewlekłych procesów zapalnych, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli lub też przewlekłe zapalenie oskrzeli. U chorych palących tytoń stwierdzono większą liczbę leukocytów we krwi i OB oraz zwiększoną ekspresję genów dla TNF- α , IFN- γ , IL-1 oraz IL-6 uczestniczących w patogenezie miażdżycy [34–36].

Ostatnio wykazano również, że otyłość, przez nadmiar tkanki tłuszczowej, może się wiązać ze wzrostem stężenia hormonów w surowicy, uczestniczących w patogenezie nadciśnienia tętniczego lub miażdżycy (leptyna, rezystyna) lub cytokin (TNF- α , IL 6 oraz CRP) [37–39]. W niniejszej pracy wykazano również dodatnią zależność między liczbą leukocytów we krwi obwodowej oraz BMI. Przewlekły stan zapalny, towarzyszący otyłości, jest zapewne jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego oraz przyspieszonego procesu miażdżycy, jak również zwiększonego ryzyka powikłań, takich jak choroba niedokrwienności serca [40–42].

Ostatnio wykazano, że obecność przewlekłego stanu zapalnego, ocenianego między innymi na podstawie stężenia cytokin prozapalnych w surowicy, może wykazywać zależność z wysokością ciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku [43]. W badaniu tym wykazano, że takie wykładniki stanu zapalnego, jak między innymi stężenie IL-1 w surowicy,

wykazują znamiennej, dodatnią korelację z wysokością SBP i DBP.

U niektórych chorych analizowano zależność ciśnienia od subpopulacji krwinek białych we krwi. Wykazana w niniejszej pracy zależność między liczbą granulocytów we krwi a ciśnieniem tętniczym może przemawiać za udziałem procesów zapalnych w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego [44]. Podobne wyniki uzyskali również autorzy z Tajwanu u chorych z nadciśnieniem niepalących tytoniu [45]. Stwierdzili oni istotnie większą liczbę monocytów, neutrofilów i ogólną liczbę leukocytów we krwi u chorych niż u zdrowej populacji.

Jednym z najwcześniej poznanych i opisanych wskaźników stanu zapalnego jest OB. Zjawisko opadania krwinek w niekrzepnącej krwi jest uwarunkowane składem osocza, liczbą krwinek i w niewielkim stopniu ich skłonnością do zlepiania się. Przyspieszenie opadania czerwonych krwinek jest wyrazem nieswoistego odczynu zapalnego, podobnie jak zwiększenie stężenia seromukoidu lub CRP w surowicy. Wielkość OB wzrasta w chorobach, w których zwiększa się stężenie globulin we krwi. W niniejszej pracy stwierdzono również zależność między liczbą białych krwinek we krwi obwodowej a szybkością opadania krwinek. Podobne zależności opisano u chorych z uogólnioną miażdżycą między OB a białkami tak zwanej „ostrej fazy”, takimi jak ceruloplazmina lub fibrynogen [46–48]. Wyniki tych badań potwierdzają zależność między przewlekłymi stanami zapalnymi a chorobami układu krążenia.

Podsumowując, należy stwierdzić, że obecność przewlekłego stanu zapalnego, którego przejawem może być między innymi liczba krwinek białych we krwi (a zwłaszcza granulocytów) oraz OB, jest prawdopodobnie kolejnym ogniwem w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze jest jednym z czynników przyspieszających rozwój miażdżycy naczyń. W ostatniej dekadzie zwrócono ponownie uwagę na udział czynników zapalnych w patogenezie miażdżycy. Odzwierciedleniem aktywności stanu zapalnego jest między innymi liczba leukocytów we krwi obwodowej. Nieliczne badania epidemiologiczne sugerują, że liczba leukocytów we krwi może również być jednym z czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego. Celem pracy była ocena zależności między liczbą białych krwinek we krwi obwodowej a ciśnieniem tętniczym u chorych z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

Materiał i metody Analizie retrospektywnej poddano wyniki uzyskane u 1257 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (720 M, 537 K), u których w trakcie hospitalizacji w Klinice wykluczono objawowy charakter nadciśnienia tętniczego. Wszystkich chorych podzielono na cztery przedziały kwartylowe, uwzględniając liczbę leukocytów we krwi obwodowej. Oceniano wartości ciśnienia tętniczego (mierzonego 2-krotnie metodą Korotkowa przed ograniczeniem podaży soli w diecie oraz po 3-dniowym ograniczeniu) oraz wskaźnik masy ciała (BMI), OB, stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, cholesterolu w surowicy, aktywność reninową osocza oraz stężenie hemoglobiny we krwi.

Wyniki Chorzy z większą liczbą leukocytów we krwi charakteryzowali się wyższymi wartościami BMI oraz ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) przed ograniczeniem podaży sodu w diecie i po nim, jak również ciśnienia skurczowego (SBP) po restrykcji sodu. W grupie chorych z najwyższą liczbą leukocytów we krwi stężenie kreatyniny w surowicy było najniższe, a kwasu moczowego najwyższe. Analizowane podgrupy nie różniły się pod względem stężenia glukozy i cholesterolu w surowicy. W całej grupie chorych stwierdzono występowanie znamiennej korelacji dodatnich między liczbą leukocytów we krwi a ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym. W analizie regresji wielokrotnej dla zmiennych zależnych: ciśnienie skurczowe/rozkurczowe stwierdzono, że liczba leukocytów wykazuje niewielką, choć znamiennej zależność z ciśnieniem tętniczym.

Wnioski Wyniki przeprowadzonych badań sugerują udział leukocytów (stanu zapalnego?) w patogenezie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: liczba białych krwinek, nadciśnienie tętnicze samoistne, etiopatogeneza

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 4, strony 253–261.

Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 11–15.
2. Nakanishi N., Sato M., Shirai K., Suzuki K., Tataru K. White blood cell count as a risk factor for hypertension; a study of Japanese male office workers. *J. Hypertens.* 2002; 20: 851–857.
3. Friedman G.D., Selby J.V., Quesenberry C.P. The leukocyte count: a predictor of hypertension. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 907–911.
4. Bhakdi S. Pathogenesis of atherosclerosis: infectious versus immune pathogenesis. A new concept. *Herz* 2000; 25: 84–86.
5. Hasegawa T., Negishi T., Deguchi M. WBC Count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J. Atheroscler. Thromb.* 2002; 5: 219–223.

6. Anderson J.L., Muhlestein J.B., Carlquist J. i wsp. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The azithromycin in coronary artery disease: Elimination of myocardial infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540–1547.
7. Sinisalo J., Paronen J., Mttila K.J. i wsp. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000; 149: 403–411.
8. Shah S.H., Newby L.K. C-Reactive protein: A novel marker of cardiovascular risk. *Cardiol. Rev.* 2003; 11: 169–179.
9. Gillium R.F., Mussolino M.E. White blood cell count and hypertension incidence. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47: 911–919.
10. Friedman G.D., Tekawa I., Grimm R.H., Manolio T., Shannon S.G., Sidney S. The leukocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Int. J. Epidemiol.* 1990; 19: 889–893.
11. Elkind M.S., Cheng J., Boden-Albala B., Paik M.C., Sacco R.L. Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study. *Stroke* 2001; 32: 842–849.
12. Gillium R.F., Ingram D.D., Makuc D.M. White blood cell count and stroke incidence and death. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 1: 59–67.
13. Kokot F., Stupnicki R. Metody radioimmunologiczne i radiokompetycyjne stosowane w klinice. PZWL, Warszawa 1985.
14. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391–1392.
15. Hingorani A.D., Cross J., Kharbanda R.K. i wsp. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102: 994–999.
16. Temelkova-Kurktschiev T., Koehler C., Henkel E., Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2002; 56: 277–283.
17. Elkind M.S., Sciacca R., Boden-Albala B., Homma S., Di Tullio M.R. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke* 2002; 33: 2587–2592.
18. Kannel W.B., Anderson K., Wilson P.W. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; 267: 1253–1256.
19. Nieto F.J., Szklo M., Folsom A.R., Rock R., Mercuri F. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 525–537.
20. Metha J.L., Saldeen T.G., Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1217–1225.
21. Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. i wsp. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1 in early atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1255–1262.
22. Chandra H.R., Choudhary M., O'Neill C., Boura J., Timmis G.C., O'Neill W.W. Chlamydia pneumoniae exposure and inflammatory markers in acute coronary syndrome (CIMACS). *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 214–218.
23. Coombes B.K., Mahony J.B. cDNA array analysis of altered gene expression in human endothelial cells in response to Chlamydia pneumoniae infection. *Infect. Immun.* 2001; 69: 1420–1427.
24. Vielma S., Virella G., Gorod A., Lopes-Virella M. Chlamydia pneumoniae infection of human aortic endothelial cells induces the expression of FC gamma receptor II (FcgammaRII). *Clin. Immunol.* 2002; 104: 265–273.
25. Abou-Raya S., Nacem A., Abou-El K.H., El B.S. Coronary artery disease and periodontal disease: is there a link? *Angiology* 2002; 53: 141–148.
26. Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J., Wertheim van Dillen P.M., van-der-Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. *J. Periodontol.* 2000; 71: 1528–1534.
27. Nakanishi N., Yoshida H., Okamoto M., Matsuo Y., Suzuki K., Tatara K. Association of alcohol consumption with white cell count: a study of Japanese male office workers. *J. Intern. Med.* 2003; 253: 367–374.
28. Armitage G.C. Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is the association? *Oral. Dis.* 2000; 6: 335–350.
29. Muller H.P. Does chronic periodontitis play a role in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular diseases? *Gesundheitswesen* 2002; 64: 89–98.
30. Grimes D.S., Hindle E., Dyer T. Respiratory infection and coronary heart disease: progression of a paradigm. *QJM* 2001; 94: 173–174.
31. Danesh J., Wong Y., Ward M., Muir J. Risk factors for coronary heart disease and persistent infection with Chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus: a population-based study. *J. Cardiovasc. Risk.* 1999; 6: 387–390.
32. Ferrari M., Poli A., Olivieri M. i wsp. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies in a young adult population sample living in Verona. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Verona. *Infection* 2000; 28: 38–41.
33. Hortovanyi E., Illyes G., Glasz T., Kadar A. Chlamydia pneumoniae in different coronary artery segments in the young. *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198: 19–23.
34. Zeidel A., Beilin B., Yardeni I., Mayburd E., Smirnov G., Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 959–964.
35. Soler N., Ewig S., Torres A., Filella X., Gonzalez J., Zaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1015–1022.
36. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C., Grimble R.F. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin. Sci. Lond.* 1995; 88: 485–489.
37. Suzuki K., Ito Y., Ochiai J. Relationship between Obesity and Serum Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Japanese. *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2003; 4: 259–266.
38. Heald A.H., Anderson S.G., Ivison F., Laing I., Gibson J.M., Cruickshank K. C-reactive protein and the insulin-like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. *Atherosclerosis* 2003; 170: 79–86.
39. Hiura M., Kikuchi T., Nagasaki K., Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 541–546.
40. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ. Res.* 2001; 89: 763–771.
41. Chan D.C., Watts G.F., Barrett P.H.R., Beilin L.J., Mori T.A. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin. Chem.* 2002; 48: 877–883.
42. Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppel S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role

for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.

43. Barbieri M., Ferrucci L., Corsi A.M. i wsp. Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly? *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 537–543.

44. Muscari A., Nanni Costa A., Bozzoli C. Immunologic changes in circulating leukocytes in the presence of atherosclerotic disease. *Recenti. Prog. Med.* 1994; 85: 166–173.

45. Huang Z.S., Jeng J.S., Wang C.H., Yip P.K., Wu T.H., Lee T.K. Correlations between peripheral differential leukocyte counts and carotid atherosclerosis in non-smokers. *Atherosclerosis* 2001; 158: 431–436.

46. Liberman E., Schapiro J.M., Feldman M. i wsp. Time course analysis of the state of leukocyte adhesiveness/aggregation in patients with ischaemic heart disease. *Presse. Med.* 1994; 23: 281–284.

47. Chamorro A., Obach V., Vila N., Revilla M., Cervera A., Ascaso C. Comparison of the acute-phase response in patients with ischemic stroke treated with high-dose heparin or aspirin. *J. Neurol. Sci.* 2000; 178: 17–22.

48. Sela S., Shurtz-Swirski R., Awad J. i wsp. The involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in the oxidative stress and inflammation among cigarette smokers. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; 4: 1015–1019.

