УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64]:612.017:616-07

Кулікова М.В., Ащеулова Т.В.

**РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 (зав.каф. професор О.М. Ковальова) Харківський національний медичний університет (ректор професор В.М. Лісовий)

**РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЩО АСОЦІЙОВАНА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

Кулікова М.В., Ащеулова Т.В.

Резюме: проведено аналіз даних обстеження 103 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, розподілених на дві групи залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу.

Рівень цитокінів – інтерлейкіну -10 та інтерлейкіну- 18 визначали імуноферментним методом. Спостерігається активація утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкін – 18), яка супроводжується достовірним зниженням продукції протизапальних цитокінів (інтерлейкін -10) у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу.

**Ключові слова**: маркери запалення, цитокіни, інтерлейкін -18, інтерлейкін- 10, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу.

Харківський національний медичний університет (м. Харків).

**УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Куликова М.В., Ащеулова Т.В.

Резюме: проведен анализ данных обследования 103 пациентов с артериальной гипертензией, распределенных на две группы в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Уровень цитокинов - интерлейкина -10 и интерлейкина-18 определяли иммуноферментным методом.

Наблюдается активация образования провоспалительных цитокинов ( интерлейкин – 18), которая сопровождается достоверным снижением продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкин – 10) у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.

**Ключові слова**: маркеры воспаления, цитокины, интерлейкин -18, интерлейкин- 10, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харків).

**CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE**

Kulikova MV., Ashcheulova TV.

Summary: It was analyzed examination data of 103 patients with arterial hypertension, divided into two groups depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2.

The level of cytokines - IL -10 and IL-18 were determined by immunoassay method.

Activation of production of proinflammatory cytokines (IL-18) was observed, which was accompanied by a significant decrease in production of anti - inflammatory cytokines (IL-10) in patients with arterial hypertension associated with type 2 diabetes.

**Key words**: inflammation markers, cytokines, interleukin-18, interleukin-10, arterial hypertension, diabetes mellitus 2 type.

Kharkiv National Medical University (Kharkiv).

Останнім часом спостерігається неухильне зростання частоти поєднаної патології, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу). Серед хворих на АГ поширеність ЦД 2 типу в 2,43 рази вище, ніж у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском [1]. За наявності цукрового діабету проявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, мікроальбумінурія та ознаки системного запалення, маркерами якого є прозапальні цитокіни [2].

Дані літератури свідчать, що підвищення рівню інтерлейкіну – 18 може бути пов’язано з розвитком ЦД 2 типу [3,4], ожиріння [5,6] та інсулінорезистентністю [6].

Окрім цього, за результатами багатьох досліджень спостерігається підвищення рівнів маркерів запалення, а саме інтерлейкіну – 18, що в значній мірі пов’язано з характерними метаболічними ознаками, включаючи індекс маси тіла, окружність талії, рівень тригліцеридів, артеріального тиску, глюкози та інсуліну крові [7,8].

Тому, велику зацікавленість викликає вивчення ролі можливого залучення цитокінів до патогенезу не тільки АГ, а і до патогенезу ЦД 2 типу.

Метою дослідження було вивчити рівень прозапальних (інтерлейкін-18) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів та провести порівняльний аналіз їх активації у хворих на АГ в залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 103 пацієнта з АГ, яких було розділено на групи залежно від наявності у них ЦД 2 типу. Першу групу становили 73 пацієнти з АГ: 40 (55 %) жінок та 31 (45 %) чоловіків. Вік обстежених коливався від 32 до 69 років, медіана становила 57,00 років. До другої групи було включено 30 хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу: 19 (63 %) жінок та 11 (37 %) чоловіків. Вік хворих цієї групи коливався від 52 до 80 років, медіана становить 62,50 років. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, вік яких коливався від 41 до 65 років, медіана складає 58,00 років.

Всім хворим було проведено комплексне загальне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії проводили згідно критеріям, що були рекомендовані в 2007 р. Європейським товариством артеріальної гіпертензії та Європейським товариством кардіологів [9].

Порушення вуглеводного обміну виявляли шляхом визначення рівню глюкози в плазмі крові натще глюкозооксидантним методом [10]. Глікозильований гемоглобін (HbA1c) як інформативний маркер глікемічного профілю вимірювали біохімічним методом за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Імуноферментним методом визначено рівень інсуліну з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина).

Інсулінорезистентність оцінювали за критерієм HOMA:

HOMA = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.

Було досліджено рівні прозапальних (інтерлейкін-18) та протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів. Для визначення рівня інтерлейкіну – 18 застосовували набір реагентів «Human interleukin 18, IL – 18 ELISA Kit catalog number: E0064h» (Японія), інтерлейкіну – 10 – «Вектор Бест» (Росія).

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням непараметричних методів статистики за допомогою пакета аналізу статистичної програми «STATISTICA 8.0». Результати представлені у вигляді Ме (Q25-Q75), де Ме - медіана (50-й процентіль), Q25 та Q75 - 25-й і 75-й процентілі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Манна-Уїтні, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності (р<0,05).

**Результати та їх обговорення**

В ході аналізу показників периферичної гемодинаміки встановлено, що показники САТ та ДАТ у пацієнтів обох груп достовірно відрізняються порівняно із контрольною групою. При оцінці вуглеводного обміну виявлено, що пацієнти достовірно не відрізнялись за показниками глюкози, що свідчить про компенсацію ЦД 2 типу у хворих 2 групи.

Результати порівняльного аналізу показників, що вивчалися наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика вивчаємих показників, Ме (Q25-Q75) та достовірність розбіжностей (р) між показниками у обстежених хворих (критерій Манна-Уїтні)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | 1 група  АГ | 2 група  АГ та ЦД 2 типу | Контрольна група | р  (за критерієм Мана – Уїтні) |
| САТ, мм рт.ст. | 156,00  (144,00-170,00) | 154,00  (144,00 –172,00) | 132,50  (130,00 –140,00) | ,0000 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 98,00  (94,00 – 108,00) | 98,00  (92,00 – 108,00) | 80,00  (78,00 – 90,00) | ,0000 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,90  (4,30 – 5,37) | 4,77  (4,39 – 5,36) | 4,87  (4,25 – 5,32) | >0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 8,79  (7,70 – 13,59) | 8,61  (7,78 – 10,00) | 11,07  (8,46 – 26,45) | 0,0262 |
| HbA1c, % | 6,77  (4,80 – 7,75) | 6,32  (4,90 – 7,30) | 5,35  (4,90 – 6,93) | >0,05 |
| НОМА | 2,07  (1,56 – 3,02) | 2,08  (1,62 – 2,98) | 2,44  (1,59 – 6,26) | >0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 90,40  (88,50 – 90,80) | 77,40  (75,50 – 93,30) | 61,75  (61,30 – 62,40) | 0,000 |
| ІЛ-18, пг/мл | 177,00  (170,00 –184,00) | 170,00  (149,00 –203,00) | 139,00  (130,00 –140,00) | ,0000 |

За результатами нашого дослідження рівні цитокінів значно змінюються у всіх хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності цукрового діабету 2 типу. В обох групах показники інтерлейкіну – 10 та інтерлейкіну – 18 вище ніж у контрольної групи (0 – на графіках). Дійсно, медіани інтерлейкіну – 10 у хворих першої групи (хворі на артеріальну гіпертензію) та хворих 2 групи (хворі на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом) становили відповідно 90,4 пг/мл та 77,4 пг/мл (рис.1).

Діаграма размаху по групах

Медіана

25%-75%

Мін-Макс

0

1

2

group

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

IL10

Рис. 1 Коробчаті графіки рівню інтерлейкіну – 10 у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу. При аналізі інтерлейкіну – 18 медіана цього цитокіну у хворих першої та другої групи становила відповідно 177 пг/мл та 170 пг/мл (рис. 2).

Діаграма размаху по групах

:

Медіана

25%-75%

Мін-Макс

0

1

2

group

100

120

140

160

180

200

220

IL18

Рис. 2 Коробчаті графіки рівню інтерлейкіну – 18 у хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірну позитивну залежність між показниками глюкози та інтерлейкіну – 18 (r=0,57; p<0,05) у пацієнтів контрольної групи. Рівень інсуліну в осіб контрольної групи прямо залежав від інтерлейкіну – 10 (r=0,34; p<0,05). Аналізуючи ці дані можна припустити, що при зростанні рівнів глюкози та інсуліну спостерігається підвищення продукції цитокінів - інтерлейкіну – 10 та інтерлейкіну – 18, тобто активується запальний процес.

Згідно отриманих даних, спостерігається значне підвищення рівнів інтерлейкіну – 10 та інтерлейкіну - 18 у хворих на артеріальну гіпертензію, що може свідчити про участь імунозапалення у патогенезі артеріальної гіпертензії. Однак, у групи хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом на фоні підвищення рівня прозапального цитокіна (інтерлейкіну – 18), відмічається, що рівень протизапального цитокіна (інтерлейкіну – 10) значно зменшується. Тобто, цитокіновий профіль у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу зміщена у бік прозапальної ланки.

**Висновки**

1. Зʼясовано, що рівні цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію значно змінюються в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу.
2. Значне збільшення утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну – 18) супроводжується достовірним зниженням продукції протизапальних цитокінів (інтерлейкіну – 10) у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу, що засвідчує зниження гуморального імунітету.
3. Встановлено пряму залежність між показниками глюкози та інтерлейкіну – 18 (r=0,57; p<0,05) та рівнями інсуліну та інтерлейкіну – 10 (r=0,34; p<0,05), що може свідчити про вплив цитокінів на розвиток подальшого ЦД 2 типу.
4. Дисбаланс у системі цитокінів відіграє роль у патогенезі артеріальної гіпертензії, а підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкін – 18) на фоні зниження рівню протизапальних цитокінів (інтерлейкін – 10) свідчить про взаємообтяжувальний перебіг артеріальної гіпертензії, яка поєднана з цукровим діабетом 2 типу.

**Література:**

1. Gress T.W. Hypertension and anti hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerotic Risk in Communities Study / Gress T.W., Nieto F.G., Shahar E, [et al.] // New Engl. J. Med. – 2000. – № 342. – P. 905 – 12.
2. Blake G.J. Novel cinical markers of vascular wall inflammation / G.J. Blake, P.M. Ridker // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 7637 – 71.
3. Aso Y Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes / Y Aso, K Okumura, K Takebayashi, S Wakabayashi, T Inukai // Diabetes Care. – 2003.  – 26:2622–7.
4. Esposito K Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes / Esposito K, Nappo F, Giugliano F, [et al.] // Diabetes Care. – 2003. –  26:1647.
5. Esposito K Weight loss reduces IL-18 levels in obese women //  Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – 87:3864–6.
6. Escobar-Morreale H.F. Serum–   interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity / H.F. Escobar-Morreale, J.I. Botella-Carretero, G. Villuendas, J. Sancho, J.L. San Millan // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. –  89:806–11.
7. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, B.M. McQuillan, CML. Chapman, P.L. Thompson, J.P. Beilby // Arterioscler Thromb Vasc Biol. –  2005. –  25:1268–73.
8. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226с.
9. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Tack Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462 – 1536.
10. Genuth S. Follow – up report on the diagnosis of diabetes mellitus / Genuth S., Alberti K. G., Bennett P, [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 3160 – 3167.