

УДК:616.12–008.331.1–056.52–055.1/3–092:612.017.1

Н.І. Пилицька

Харківський національний медичний університет, м. Харків

## СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ

Обстежено 199 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з різною кількістю складових метаболічного синдрому (МС). Встановлено, що у міру збільшення кількості компонентів МС, незалежно від статі, зростали рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ і знижувався рівень ІЛ-4.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, імунзапалення, стать.

На сучасному етапі артеріальна гіпертензія (АГ) асоціюється з великою поширеністю і несприятливим прогнозом. Перш за все, це обумовлено тим, що у значній кількості випадків АГ розвивається як компонент метаболічного синдрому (МС) – комплексу певних клінічних станів, який, крім АГ, включає вісцеральне (абдомінальне) ожиріння (АО), гіперглікемію, дисліпідемію і був визнаний модифікованим та незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [10]. У світі на МС страждає 25-35% населення, в індустріально розвинених країнах його поширеність становить 10-25%. Цей синдром частіше зустрічається у чоловіків, у жінок частота МС зростає у період менопаузи [1].

У патогенезі МС домінуюча роль належить інсулінорезистентності (ІР), але цим станом не можна пояснити механізм розвитку його основних компонентів [11]. Не менш важлива роль у формуванні МС належить (АО), яке тісно корелює з ІР [9]. Адипоцити цієї ділянки мають більш високу ліполітичну активність, ніж адипоцити інших ділянок тіла, найбільш мобільну систему вивільнення вільних жирних кислот у систему воротної вени, що пригнічує поглинання інсуліну печінкою. В результаті підвищується концентрація інсуліну в периферичному кровотоці й знижується чутливість тканин до інсуліну, тобто розвивається ІР, яка поєднується з гіперглікемією й гіпертригліцеридемією. Крім того, адипоцити секретують гормонально активні речовини, серед яких значне місце належить цитокинам, які також сприяють розвитку ІР шляхом порушення взаємодії рецепторів клітин з інсуліном [7]. Цитокини регулюють процеси запалення, значення яких в механізмах розвитку й прогресуванні АГ, ІХС, серцевої недостатності, АО і ІР показано в багатьох дослідженнях.

Існує думка щодо позитивного зв'язку між маркерами запалення та компонентами МС, але ці дані протирічні. З одного боку, існуюче припущення, що запалення є причиною МС не підтверджується комплексом патофізіологічних механізмів [13]. Результати ж інших досліджень продемонстрували, що рівні прозапальних цитокінів корелюють не тільки з рівнем артеріального тиску, але й ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпопротеїнемією, мікроальбумінурією, гіперкоагуляцією тощо [3]. Крім того, в доступній нам літературі ми не зустріли відомостей щодо гендерних особливостей динаміки чинників хронічного запалення в залежності від прогресування метаболічних порушень.

**Метою** роботи було вивчення активності показників імунного статусу у хворих на АГ з різним ступенем метаболічних порушень в залежності від статі.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 199 хворих на АГ, серед яких 153 жінки (середній вік  $54,37 \pm 0,63$  роки) і 46 чоловіків (середній вік  $50,24 \pm 1,7$  роки). Всім хворим проведено комплексне клінічне обстеження. Верифікація діагнозу та визначення ступеня АГ здійснювалися згідно критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів [2] і Європейським товариством кардіологів (ESC) /Європейським товариством АГ (ESH) [8]. Основні критерії виключення хворих з обстеження – симптоматична АГ, гострий коронарний синдром, інсульт, наявність супутніх запальних та ендокринних захворювань, систолічна дисфункція лівого шлуночка (ФВ < 40%).

Ожиріння виявляли, використовуючи індекс маси тіла, який обчислювали як відношення маси тіла (кг) і зросту ( $m^2$ ). Визначення АО і наявності МС здійснювали за критеріями, рекомендованими Міжнародною федерацією цукрового діабету (IDF), які були прийняті в 2005 році [5].

Показники вуглеводного обміну – базальний рівень глюкози в сироватці крові натще та після перорального глюкозо-толерантного тесту визначали біохімічним методом, рівень інсуліну – радіоімунним методом з використанням набору реактивів «рио-ИНС-ПГ-125І» (Білорусь), інсулінорезистентність – за допомогою індексу НОМА. Показники ліпідного обміну – загальний холестерин, рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) – визначалися уніфікованими методами за допомогою наборів реагентів компанії “LACHEMA” (Чехія). Окрім цього, розраховували рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ). Визначення показників системного запалення: білка гострої фази (СРБ), прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), протизапального цитокіну (ІЛ-4) проводилось високочутливим імуноферментним методом кількісного підрахунку. Для визначення рівня СРБ був застосований високочутливий імуноферментний метод кількісного підрахунку рівня СРБ “High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test kit catalog number: 1668Z” (Diagnostic automation inc. Calabasas, CA). Для визначення рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-4 були застосовані набори реагентів “ProCon TNF- $\alpha$ ” (ООО “Протеиновый контур”, Санкт-Петербург).

Статистичну обробку отриманих даних проводили в системі «Microsoft Excel» за допомогою пакету аналізу в системі «Microsoft Excel». Оцінка вірогідності розбіжності середніх величин проводилася з використанням парного t-критерія Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для визначення динаміки рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ та ІЛ-4 в залежності від кількості компонентів МС, обстежених хворих було розподілено на три групи. До 1-ї групи увійшло 38 жінок і 7 чоловіків з 2-ма компонентами МС (АГ та АО), до 2-ї – 69 жінок і 17 чоловіків з 3-ма компонентами МС (АГ, АО, зниження концентрації ХСЛПВЩ або підвищення рівнів ТГ чи глюкози натще), до 3-ї – 46 жінок і 12 чоловіків з 4-5 компонентами МС (АГ, АО, зниження концентрації ХСЛПВЩ, підвищення рівнів ТГ чи глюкози натще). Аналіз одержаних результатів виявив чітку закономірність між рівнями чинників неспецифічного запалення і кількістю компонентів МС. Так, рівень ФНП- $\alpha$  у жінок з 3-х компонентним МС був достовірно вищим, ніж у жінок з 2-х компонентним МС і становив  $46,99 \pm 2,05$  пг/л та  $40,77 \pm 2,28$  пг/л відповідно ( $p < 0,05$ ), але несуттєво нижчим, ніж у жінок з 4-5 компонентним МС, який дорівнював  $50,62 \pm 1,8$  пг/л ( $p > 0,05$ ) (рис. 1а). У чоловіків з 3-х компонентним МС рівень ФНП- $\alpha$  був також достовірно вищим, ніж у чоловіків з 2-х компонентним МС і становив  $45,45 \pm 1,62$  пг/л та  $35,94 \pm 2,53$  пг/л відповідно ( $p < 0,001$ ), а також незначно нижчим, ніж у чоловіків з 4-5-ти компонентним МС –  $45,78 \pm 1,48$  пг/л ( $p > 0,05$ ).

Рівень ІЛ-6 у жінок 1-ї групи дорівнював  $6,38 \pm 0,41$  пг/л і був незначно нижчим, ніж у жінок 2-ї групи –  $6,82 \pm 0,36$  пг/л ( $p > 0,05$ ), але статистично нижчим, ніж у жінок 3-ї групи –  $7,48 \pm 0,58$  пг/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 1б).

Аналогічна динаміка простежувалася й при аналізі концентрації СРБ (рис. 1в). Рівень цього показника у жінок з 2-х компонентним МС склав  $2,72 \pm 0,31$  мг/л і був незначно нижчим, ніж у жінок з 3-х компонентним МС –  $3,15 \pm 0,27$  мг/л ( $p > 0,05$ ), але достовірно нижчим, ніж у жінок з 4-5 компонентним МС –  $3,93 \pm 0,36$  мг/л ( $p < 0,01$ ). У чоловіків рівень СРБ у групі з 2-х компонентним МС склав  $2,61 \pm 0,37$  мг/л і був несуттєво нижчим, ніж у чоловіків з 3-х компонентним МС –  $3,31 \pm 0,92$  мг/л ( $p > 0,05$ ), але достовірно нижчим, ніж у чоловіків з 4-5 компонентним МС –  $3,87 \pm 0,33$  мг/л ( $p < 0,01$ ).

Рівень ІЛ-4 у жінок 2-ї групи склав  $27,48 \pm 1,82$  пг/л і був статистично нижчим, ніж у жінок 1-ї групи –  $33,44 \pm 2,1$  пг/л ( $p < 0,05$ ) і достовірно вищим, ніж у 3-й групі –  $22,72 \pm 1,48$  пг/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 1г). У чоловіків рівень ІЛ-4 в групі з 3-х компонентним МС склав  $21,36 \pm 1,56$  пг/л і також був достовірно нижчим, ніж у чоловіків з 2-х компонентним МС –  $30,19 \pm 1,58$  пг/л ( $p < 0,001$ ) – і достовірно вищим, ніж у чоловіків з 4-5 компонентним МС –  $17,45 \pm 1,13$  пг/л ( $p < 0,05$ ).

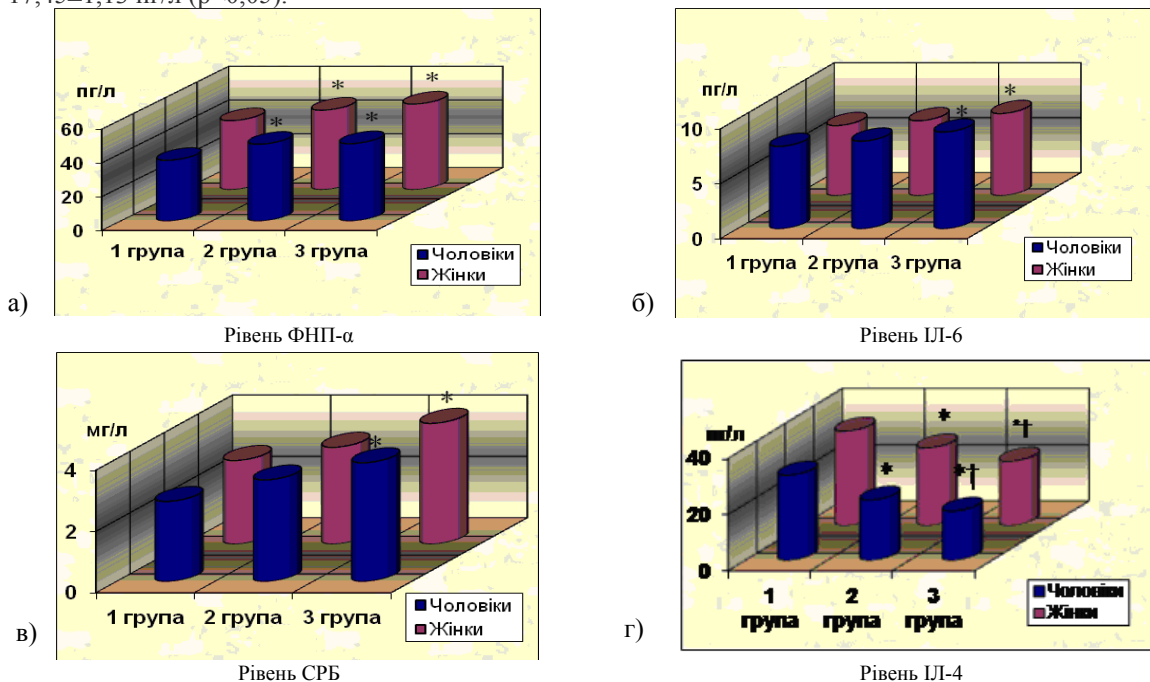


Рис.1 Рівні показників імунзапалення у хворих на АГ залежності від кількості компонентів МС і статі  
Примітки: \* – порівняно з 1-ю групою аналогічної статі; † – порівняно з 2-ю групою аналогічної статі ( $p < 0,05$ – $0,001$ ).

Отже, у результаті проведеного дослідження встановлено, що у міру збільшення кількості компонентів МС, незалежно від статі, зростали рівні прозапальних чинників (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ) і знижувалися рівні протизапального чинника неспецифічного запалення (ІЛ-4). У хворих на АГ жінок і чоловіків з 3-х компонентним МС поряд із вираженим підвищенням рівня ФНП- $\alpha$  достовірно знижувався рівень ІЛ-4, а підвищення рівнів ІЛ-6 та СРБ носило, скоріше, характер тенденції. У хворих з 4-5 компонентним МС незалежно від статі поряд із достовірним підвищенням рівнів вже всіх прозапальних чинників імунзапалення рівень ІЛ-4 прогресивно знижувався. Таким чином, зростання в крові рівнів про- і зниження протизапальних цитокінів може бути одним з важливих факторів прогресування захворювання. Наші припущення узгоджуються результатами досліджень, в яких визначено, що активація цитокінової системи відіграє важливу роль у патогенезі синдрому інсулінорезистентності, починаючи з ранніх етапів його формування. Більш того, вона вважається маркером інсулінорезистентності та її важкості [12]. У загальній групі хворих на АГ підвищення маркерів запалення асоціювалося зі збільшенням складових МС [4]. Але у дослідженні IRAS ризик ІХС лінійно зростав зі збільшенням кількості складових МС і був вищим у жінок, ніж у чоловіків, незалежно від кількості компонентів [6]. Тому

продовження досліджень у цьому напрямку дозволить детально вивчити статеві особливості патогенезу метаболічних порушень у хворих на АГ з метою своєчасного застосування профілактичних заходів зниження кардіоваскулярного ризику.

#### Висновки

1. У міру збільшення кількості компонентів метаболічного синдрому у хворих на артеріальну гіпертензію, незалежно від статі, встановлено зростання рівнів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ і зниження рівня ІЛ-4.
2. У хворих на артеріальну гіпертензію жінок і чоловіків з 3-х компонентним метаболічним синдромом поряд із вираженим підвищенням рівня ФНП- $\alpha$  достовірно знижувався рівень ІЛ-4, а підвищення рівнів ІЛ-6 та СРБ носило характер тенденції. У хворих з 4-5 компонентним метаболічним синдромом, незалежно від статі, поряд із достовірним підвищенням рівнів всіх прозапальних чинників імунзапалення рівень ІЛ-4 прогресивно знижувався.

#### Література

1. Григорян О.Р. Менопаузальний синдром у жінок з порушеннями вуглеводного обміну. Взгляд гинеколога-ендокринолога / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Трудный пациент. – 2007. – №9. – С. 41–45.
2. Свіщенко С.П. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / С.П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л.М. Єна [та ін.] // – К.: ПП ВМБ. – 2008. – 80 с.
3. Талаева Т.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеидов и развития инсулинорезистентности / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Экспериментальная кардиология. – 2001. – С. 69–74.
4. Фуштей И.М. Зависимость между нарушением метаболического статуса и активацией системного воспаления у больных с гипертонической болезнью / И.М. Фуштей, С.Л. Подсвахица, О.В. Ткаченко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Том 12, №2. – С. 225–228.
5. Alberti K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
6. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Arteriosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, G. Howard [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
7. Cseh K. The role of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  resistance in obesity and insulin resistance / K. Cseh, G. Winkler, Z. Melczer [et al.] // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43(4). – P. 525 p.
8. Hypertens J. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. / J. Hypertens // -2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
9. Hayashi T. Visceral adiposity and risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans / T. Hayashi, E.J. Boyko, D.L. Leonetti [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 650–655.
10. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoehn Study / J.M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 666–673.
11. Mathis D. Immunometabolism: an emerging frontier / D. Mathis, S. Shoelson // Nature Rev. Immunol. – 2011. – Vol. 11. – P. 81–93.
12. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure / J. Niebauer // Int. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 72. – P. 209–213.
13. Psaty B.M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint the European Association for the Study of Diabetes / B.M. Psaty, T. Lumley, C.D. Furberg // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 177 p.

#### Реферати

##### ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА

Питецкая Н.И.

Обследовано 199 больных на артериальную гипертензию (АГ) с разным количеством составляющих метаболічного синдрому (МС). Установлено, что в меру увеличения количества компонентов МС, независимо от пола, возрастали уровни ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ и снижался уровень ІЛ-4.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболіческий синдром, иммуновоспаление, пол.

Стаття надійшла 28.02.2013 р.

##### GENDER PECULIARITIES OF SYSTEMIC INFLAMMATION ACTIVITY DUE TO IMPAIRMENT OF METABOLIC PROFILE

Pytetskaya N.

199 patients with arterial hypertension (AH) and various number of metabolic syndrome (MS) components have been observed. We found that increase in the number of MS components was followed by elevation of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP concentrations and by decline of IL-4 levels irrespective of sex.

**Key words:** hypertension, sex, immunoinflammation, metabolic syndrome.