

УДК 616-008.331.1

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Беляева И.Г., Грицаенко Г.А., Терегулова А.М., Мингазетдинова Л.Н.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, crbp2@mail.ru

Воспаление играет определенную роль при метаболических нарушениях больных артериальной гипертензией. Цитокины являются эффекторами воспаления и иммунной системы, вызывая окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, играют роль в развитии инсулинорезистентности. Установлена четкая связь между экспрессией провоспалительных цитокинов и метаболическими факторами риска. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи показателей воспаления с параметрами липидного и углеводного обмена: обнаружена ассоциация количества лейкоцитов, уровня мочевого кислоты, TNF- α с метаболическими нарушениями, обнаружена прямая связь уровня мочевого кислоты и индексом массы тела ($r = 0,35$; $p < 0,05$), а более высокая концентрация TNF- α соответствовали инсулинорезистентности и более высоким уровням триглицеридов.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия

SUBCLINICAL INFLAMMATION AND STATUS OF CYTOKINES IN PATIENTS OF AN ARTERIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC FACTORS

Belyaeva I.G., Grizaenko G.A., Teregulova A.M., Mingazetdinova L.N.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: crbp2@mail.ru

The inflammation plays a part at metabolic disorders patients of an arterial hypertension. Cytokines are effectors an inflammation and immune system, causing oxidizing stress and endothelial dysfunction, plays a role in development insulin resistance. Accurate connection between an expression of proinflammatory cytokines and metabolic risk factors is established. The correlation analysis has taped interrelations of indicators of an inflammation with parameters lipid and carbohydrate metabolism: the association of quantity of leucocytes, level of urinary acid, TNF- α with metabolic disorders is found out, the direct communication of level of urinary acid and an index of mass of a body ($r = 0,32$; $p < 0,05$), and higher concentration TNF- α corresponded insulin resistance and to higher levels of triglycerides.

Keywords: inflammation, cytokines, insulin resistance, an arterial hypertension, dislipidemia

В настоящее время в ряде исследований выявлены закономерности, определяющие метаболический синдром как инфекционно-метаболический. Авторы считают, выявленные облигантности инфекционного фактора при метаболическом синдроме объясняют резкое нарастание его частоты в современной популяции, а сам метаболический синдром рассматривается как кластер факторов, ассоциированных с частотой атеросклероза и сахарного диабета (Грунди М.С., 2007).

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций и активации иммунной системы в развитии многих заболеваний. В популяционных исследованиях выявлена значимая связь между маркерами воспаления, показателями липидного и углеводного обмена, ожирением и атеросклерозом [3, 4]. Цитокины являются продуцентами и эффекторами воспаления и иммунной системы, вызывая окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности (ИР), метаболического синдрома и атеросклероза. Однако остаются противоречивыми данные о связи цитокинов с показателями воспаления.

Целью нашего исследования явилось изучение воспалительного статуса экспрессии цитокинов у больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска, определение возможных взаимосвязей между ними.

Материал и методы исследования

В исследование включены 76 женщин с метаболическими нарушениями в возрасте от 45 до 64 лет. Все больные имели артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию преимущественно Ia ($n = 39$) и Ib ($n = 30$) типы, у 26 (34,2%) пациентов выявлена инсулинорезистентность, помимо нарушения углеводного обмена в виде постпрандиальной гипергликемии отмечены у 42 (55,2%). Помимо АГ еще один компонент метаболического синдрома (ожирение) имелся у 24 пациентов (31,8%), 2 компонента (ожирение и ИР) – у 26 (34,2%), все компоненты метаболического синдрома отмечены только у 4 (5,2%) больных.

Воспалительный статус оценивался на основании определения количества лейкоцитов, содержания мочевого кислоты, провоспалительных цитокинов. Уровень фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина 1 β (IL-1 β), интерферона γ (IFN- γ) определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Pro.Соп (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0, корреляционный анализ – по Спирману (r). Достоверность различий между группами оценивали

с помощью параметрического критерия Манн–Уитни. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка средних значений показателей воспаления и клиническая характеристика больных в исследуемых группах выявила

повышение средних значений цитокинов от нормального уровня в несколько раз (табл. 1).

Проанализированы показатели воспалительного статуса в зависимости от возраста, наличия абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ и количества компонентов метаболического нарушения.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика и воспалительный статус больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами.

| Показатель | Больные $n = 76$ | Минимум-максимум |
|---|------------------------------|------------------|
| Возраст, годы | $52,2 \pm 0,7$ | 45–64 |
| ИМТ, кг/м ² | $31,2 \pm 0,5$ | 25,2–34,5 |
| Ожирение *(%) | 54(70,4) | |
| Сист.АД/Диаст. АД, мм рт. ст | $152,4 \pm 1,7/91,0 \pm 1,0$ | 142–168/86–95 |
| Общий холестерин (ОХС), ммоль/л | $5,84 \pm 0,08$ | 5,4–6,8 |
| Липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП), ммоль/л | $3,61 \pm 0,07$ | 2,8–3,9 |
| Триглицериды(ТГ), ммоль/л | $2,34 \pm 0,16$ | 1,9–2,7 |
| Липопротеиды высокой плотности(ХСЛПВП), ммоль/л | $1,26 \pm 0,03$ | 1,5–1,12 |
| Дислипидемия, (%) | 74(97,3) | |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л | $5,39 \pm 0,20$ | 5,3–6,2 |
| Инсулин, пкмоль/л | $108,1 \pm 6,3$ | 102,1–112,0 |
| С – пептид, нмоль/л | $0,94 \pm 0,14$ | 0,65–1,12 |
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л | $79,6 \pm 1,2$ | 72–94 |
| Клиренс креатинина, мл/мин | $102,3 \pm 3,3$ | 98,6–106,3 |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л | $6,85 \pm 0,35$ | 5,2–7,4 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | $346,5 \pm 11,6$ | 320,6–378,2 |
| TNF- α , нг/л | $1,42 \pm 0,07$ | 1,0–2,8 |
| IL-1 β , нг/л | $1,07 \pm 0,26$ | 0,29–6,10 |
| IFN- γ , нг/л | $2,17 \pm 0,30$ | 1,78–2,58 |

Примечание: * – по критериям ВНОК (2004) ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

У пациентов с абдоминальным ожирением по сравнению с пациентами без ожирения выявлены более высокие уровни мочевой кислоты ($355,6 \pm 11,5$ и $303,4 \pm 21,4$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$), отмечена тенденция к повышению IL-1 β ($1,30 \pm 0,57$ и $0,99 \pm 0,32$ нг/л) и значимое увеличение экспрессии TNF- α ($1,59 \pm 0,18$ и $1,23 \pm 0,06$ соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов с дислипидемией по сравнению с пациентами без нарушений ли-

пидного обмена обнаружена более высокая концентрация провоспалительных цитокинов TNF- α ($1,52 \pm 0,07$ и $1,23 \pm 0,21$ нг/л соответственно), IL-1 β ($1,21 \pm 0,21$ и $0,78 \pm 0,05$ нг/л). Причем пациенты с дислипидемией Па типа характеризовались менее выраженным воспалением по сравнению с пациентами Пб типа дислипидемии (табл. 2). В этой подгруппе больных также выявлен меньший уровень мочевой кислоты, TNF- α .

Таблица 2
Характеристика воспаления пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от типа дислипидемии

| Показатель | Дислипидемия Па типа $n = 39$ | Дислипидемия Пб типа $n = 30$ |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л | $6,32 \pm 0,22$ | $7,01 \pm 0,24$ |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | $308,2 \pm 8,7$ | $347,3 \pm 10,6^*$ |
| TNF- α , нг/л | $1,27 \pm 0,08$ | $1,62 \pm 0,12^*$ |
| IL-1 β , нг/л | $1,29 \pm 0,45$ | $1,28 \pm 0,42$ |
| IFN- γ , нг/л | $2,46 \pm 0,27$ | $2,56 \pm 0,38$ |
| ИР, n (%) | 9 (34,6) | 17 (65,4) |

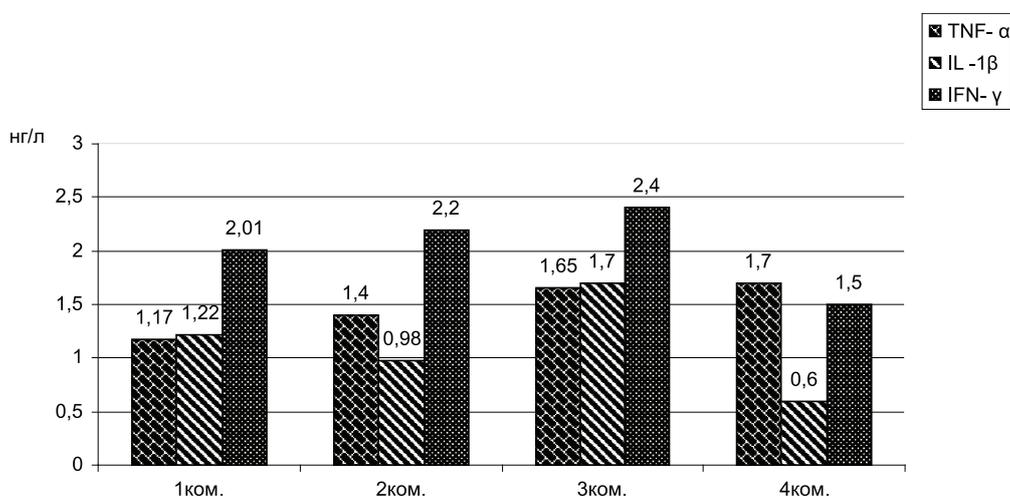
Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с пациентами с дислипидемией Па типа.

У пациентов, имеющих целевой уровень АД в процессе лечения по сравнению с пациентами, не достигшими целевого уровня АД, выявлено большее количество лейкоцитов ($7,50 \pm 0,59$ и $6,67 \pm 0,24 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), меньшая концентрация мочевой кислоты ($326 \pm 12,3$ и $358,2 \pm 14,1$ мкмоль/л соответственно). Различий в липидном спектре и уровне глюкозы плазмы натощак в зависимости от достижения целевого уровня АД в исследуемой группе не выявлено.

Пациенты с ИР по сравнению с больными, имеющими нормальную чувствительность к инсулину чаще имели IIb тип дислипидемии, тенденцию к боль-

шему количеству лейкоцитов ($6,74 \pm 0,21$ и $6,40 \pm 0,31 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), более высокий уровень мочевой кислоты ($342,6 \pm 7,62$ и $318,8 \pm 13,8$ мкмоль/л). Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами у пациентов с наличием инсулинорезистентности отмечалось значимое повышение экспрессии TNF- α до $1,68 \pm 0,10$ нг/л (при контроле $0,48 \pm 0,07$, $p \leq 0,01$) по сравнению с пациентами, имеющими ненарушенную чувствительность к инсулину ($1,23 \pm 0,06$, $p < 0,05$).

Большому числу компонентов метаболических нарушений соответствовала большая выраженность воспаления по уровню мочевой кислоты, TNF- α , IL-1 β (рисунок).



Характеристика воспалительного статуса больных артериальной гипертензией от количества компонентов метаболических нарушений

В целом, полученные нами данные показали, что высокие метаболические факторы риска оказывали на содержание мочевой кислоты, абдоминальное ожирение, IIb тип дислипидемии, провоспалительные цитокины. Дислипидемия, ИР, ожирение ассоциированы с повышением экспрессии цитокинов. Не выявлено различий воспалительного статуса от наличия контроля

уровня артериального давления и зависимости от получаемой антигипертензивной терапии, а IIb тип дислипидемии большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировали с более высокими концентрациями TNF- α . Далее были проанализированы клинические показатели, параметры липидного и углеводного обмена в зависимости от инсулинорезистентности.

Таблица 3

Клинические показатели, параметры липидного и углеводного обмена у больных артериальной гипертензией в зависимости от инсулинорезистентности

| | Глюкоза/инсулин > 6 п | Глюкоза/инсулин > 6 п |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Возраст, лет | $51,4 \pm 3,7$ | $56,8 \pm 1,8$ |
| ИМТ, кг/м ² | $30,1 \pm 0,7$ | $31,3 \pm 1,2$ |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | $5,48 \pm 0,18$ | $6,18 \pm 0,38$ |
| Глюкоза плазмы после нагрузки (через 2 часа), ммоль/л | $5,92 \pm 0,24$ | $6,97 \pm 0,37^*$ |
| Инсулин, пкмоль/л | $92,2 \pm 7,2$ | $122,8 \pm 11,7^*$ |
| C-пептид, нмоль/л | $0,96 \pm 0,12$ | $1,74 \pm 0,12^*$ |
| ОХС, ммоль/л | $5,76 \pm 0,32$ | $5,53 \pm 0,21$ |
| ХСЛНП, ммоль/л | $3,17 \pm 0,17$ | $3,41 \pm 0,18$ |
| ТГ, ммоль/л | $2,37 \pm 0,32$ | $2,96 \pm 0,31^*$ |
| ХСЛВП, ммоль/л | $1,14 \pm 0,06$ | $1,06 \pm 0,07$ |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | $348,6 \pm 13,2$ | $386,1 \pm 21,3^*$ |

С развитием ИР наблюдалась тенденция к увеличению глюкозы плазмы натощак, С-пептида, инсулина; уровень глюкозы плазмы после нагрузки, триглицериды были достоверно выше, а уровень ХСЛПНП ниже по сравнению

с пациентами наличием инсулинорезистентности.

Корреляционный анализ позволил выявить определенные взаимосвязи показателей воспаления с параметрами липидного и углеводного обмена (табл. 4).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа между показателями воспаления и метаболическими факторами риска у больных артериальной гипертензией

| | Лейкоциты | Мочевая кислота | TNF-α | IL-1β |
|------------------------|------------|-----------------|------------|-----------|
| ХСЛПВП | r = -0,28* | r = 0,26* | r = 0,28* | r = 0,36* |
| ХСЛПНП | | | | |
| ТГ | | r = -0,22* | | |
| Глюкоза плазмы натощак | | r = 0,28* | | |
| Инсулин | r = 0,32* | r = 0,30** | r = 0,36** | |
| С-пептид | | r = 0,17* | | |
| ИР | | | | |

Примечание: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$.

Обнаружены ассоциации количества лейкоцитов, уровня мочевой кислоты, TNF-α как показатели липидного, так и углеводного обмена, а экспрессия IL-1β оказалась связанной только с липидами.

Увеличение количества лейкоцитов ассоциировалось с увеличением гликемии натощак, уровнем С-пептида и со снижением липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП). Увеличение концентрации мочевой кислоты ассоциировалось с увеличением уровня инсулина, С- пептида, ИР, ТГ и снижением ХСЛПВП. Большему уровню мочевой кислоты соответствовал лучший контроль гликемии по уровню глюкозы натощак. Также обнаружена прямая связь уровня мочевой кислоты с ИМТ ($r = 0,32$; $p \leq 0,05$) и обратная связь уровня мочевой кислоты с возрастом ($r = -0,18$; $p \leq 0,05$). Более высокой концентрации TNF-α соответствовали ИР и более высокие уровни ТГ, а повышение IL-1β ассоциировалось повышением уровня ХСЛПНП.

Таким образом, пациенты с более выраженными нарушениями углеводного и липидного обмена характеризовались большей активностью воспаления.

Выявление хронического неспецифического воспаления у больных с ожирением и ранними стадиями атеросклероза позволяет рассматривать воспаление как один из маркеров жировой ткани и метаболических нарушений. В настоящее время подтверждено повышение уровня цитокинов у больных с нелеченным сахарным диабетом, где цитокины могут нарушать функцию и индукцию апоптоза β-клеток поджелудочной железы, а гипергликемия индуцирует экспрессию провоспалительных молекул β-клетками. Цитокины индуцируют образование острофазовых белков в печени.

Основными цитокинами, участвующими в воспалении являются TNF-α, IL-1β, а жировая ткань становится основным источником TNF-α. TNF-α нарушает инсулиночувствительность и стимулирует липолиз. Нами выявлено повышение уровня экспрессии провоспалительных цитокинов с нарастанием компонентов нарушения метаболизма у больных АГ, установлена независимая связь уровня TNF-α с ИМТ, ИР, а IIb тип дислипидемии также ассоциирован с более высокой концентрацией TNF-α. Нарушения углеводного и липидного обмена ассоциировались с выраженностью воспаления, а множественный регрессионный анализ позволил выявить независимую связь мочевой кислоты с ИР, указывал на роль ИР в реализации реакции воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Константинов В.О., Сайфуллина Я.Р. Метаболический синдром – болезнь или случайный набор факторов риска? // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, №3. – С. 195–196.
2. Ховаева Я.Б., Шаврин А.П., Головской Б.В. Характер действия метаболических и инфекционных факторов на различных стадиях развития атеросклеротического процесса // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, №1. – С. 147–151.
3. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J. S. et al. Lowgrade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study // Diabetes. – 2003. – №52. – P. 1799–1805.
4. Festa A., D’Agostino R. J., Tracy R.P. et al. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor – 1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. // Diabetes. – 2002. – №51. – P. 1131–1137.
5. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor – alpha: direct role in obesity – linked insulin resistance. // Science. – 1993. – №259. – P. 87–91.
6. Wang B., Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF-α on the expressions and secretion of inflammation – related adipokines by human adipocytes differentiated in culture // Pflugers Arch. – 2006. – №452. – P. 418–427.