

УДК [616.12-008.331.1 + 616.379-008.64]-056.257-018.74-002-078:57.088.6

ЗАПАЛЬНІ Й ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ЧИННИКИ В ПРОГРЕСУВАННІ УРАЖЕНЬ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Доц. Б. О. Шелест

Харківський національний медичний університет

Проаналізовано стан значення запалення й ендотеліальної функції у прогресуванні ураження органів-мішеней у разі артеріальної гіпертензії з цукровим діабетом і ожирінням. Вивчалися рівні сироваткових концентрацій цитокінів, С-реактивного білка, хемерину, ICAM-1 імуноферментним методом. Доведено статистично значущий вплив наведених маркерів як предикторів прогресування артеріальної гіпертензії на тлі цукрового діабету 2 типу з ожирінням. Наявність запального компонента в організмі хворих на артеріальну гіпертензію, а особливо порушення ендотеліальної функції, сприяє прогресуванню ураження органів-мішеней.

***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, інтерлейкіни, хемерин.*

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Доц. Б. А. Шелест

Проанализировано значение воспаления и эндотелиальной функции в прогрессировании поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии с сахарным диабетом и ожирением. Изучались уровни сывороточных концентраций цитокинов, С-реактивного белка, хемерина, ICAM-1 иммуноферментным методом. Доказано статистически значимое влияние приведенных маркеров в качестве предикторов прогрессирования артериальной гипертензии на фоне сахарного диабета 2 типа с ожирением. Наличие воспалительного компонента в организме больных артериальной гипертензией, а особенно нарушения эндотелиальной функции, способствует прогрессированию поражения органов-мишеней.

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, интерлейкины, хемерин.*

INFLAMMATORY AND ENDOTHELIAL FACTORS IN PROGRESSION OF TARGET-ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH COMORBID PATHOLOGY

B. O. Shelest

The study analyzed the role of inflammation and endothelial function in the progression of target organs damage in arterial hypertension with diabetes mellitus 2 type and obesity. The levels of serum concentrations of cytokines, CRP, chemerin, and ICAM-1 were studied using ELISA. As a result, it was established statistically significant contribution of these markers as predictors of progression of arterial hypertension combined with the type 2 diabetes mellitus with obesity. The presence of inflammatory component in the body of patients with arterial hypertension, and especially the violation of endothelial function, contributes to the progression of lesions of target organs.

***Keywords:** arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, interleukins, chemerin.*

Основними чинниками, що визначають прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу й ожирінням є надлишок натрію й води в організмі, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпатико-адреналової систем, збільшення ендотеліального синтезу вазоконстриктивних речовин, бівалентних іонів і парацитоподібного гормону [2, 8]. Вік старше 50 років, гіпертригліцеридемія, протеїнурія та порушення вуглеводного об-

міну є одним із незалежних чинників прогресування АГ [10]. Такий багатофакторний вплив визначає складність медичної корекції високого артеріального тиску в пацієнтів із коморбідною патологією.

АГ характеризується розвитком функціональних змін ендотелію, тромбогенністю судинної стінки; запальними реакціями, реакціями судин на судинорозширюючі речовини [3]. Чинник ICAM та оксид азоту, який утворюється з L-аргініну, відіграє

особливу роль для оцінки ендотеліальної функції. Було доведено пряму кореляцію між рівнем метаболітів оксиду азоту, АТ і збільшенням серцево-судинної захворюваності та смертності. Це означає, що ІСАМ та оксид азоту в разі пошкодження ендотелію були ідентифіковані як один із головних чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань і є суб'єктом терапевтичних утручань [1, 5].

Незважаючи на те, що в усьому світі активно досліджують есенціальну АГ, причини її досі не встановлено й нині вважають, що це захворювання багатofакторне, тобто в нього є багато причин. Велике значення має спадкова схильність. Доведено підвищення тонуусу дрібних артерій у відповідь на тривале психоемоційне напруження. Існує теорія, що підвищене споживання солі призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові. Ожиріння практично завжди супроводжується підвищенням АТ. Більше того, деякими дослідженнями доведено, що зменшення маси тіла на 10 кг викликає зниження тиску мінімум на 10 мм рт. ст.

Мета роботи — проаналізувати стан значень деяких запальних і ендотеліальних чинників у прогресуванні ураження органів-мішеней у разі АГ із ЦД та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 48 пацієнтів з АГ II стадії і 2 ступеня ризику (22 чоловіків і 26 жінок). Середній вік хворих склав $57,6 \pm 4,7$ років. Хворих було розподілено на групи: 1 групу склали 23 пацієнти з АГ із ЦД й ожирінням, які не мали прогресування хвороби, 2 групу — 25 осіб із АГ у поєднанні з ЦД й ожирінням із прогресуванням ураження органів-мішеней.

Критерієм прогресування АГ було погіршення загального клінічного стану й стану органів-мішеней через 6 міс., а саме поява чи збільшення мікроальбумінурії та збільшення товщини інтима-медіа сонної артерії. Хронічна серцева недостатність була не вище ІА ст. Групи були співставні за статтю, віком, тяжкістю клінічного стану, супутньою патологією.

Дослідження сироваткових концентрацій цитокінів проводили імуноферментним методом із використанням спеціальних наборів для визначення вмісту інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-10 («Укрмедсервіс», Україна) і для С-реактивного білка (СРБ) набором реагентів фірми DRG International Inc. (USA) за наданою інструкцією. Рівень хемерину визначали імуноферментним методом набором реагентів RayBiotech (USA). Відсотковий вміст глікованого гемоглобіну визначали з використанням тест-систем фірми «Реагент» (Україна). Визначення рівня молекул адгезії (intercellular adhesion molecule-1, ІСАМ-1) у сироватці крові проводили імуноферментним методом (ELISA) за допомогою дослідного набору фірми Diaclone (Франція).

Критеріями включення хворих у дослідження були наявність у них клінічних ознак АГ, підтверджених даними додаткових методів обстеження. Клінічний діагноз установлювали на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012–2013). З інструментальних методів застосовували електрокардіографію у 12 стандартних відведеннях у положенні лежачи після 5 хв відпочинку; трансторакальну ехокардіографію проводили за стандартною методикою Х. Фейгенбаума на ультразвуковому апараті Philips HD 11XE (USA) ЕХО-імпульсним методом із частотою ультразвуку 7,5 МГц.

Критеріями включення в дослідження був субкомпенсований діабет: глікемія натощак не вище 8,5 ммоль/л, постпрандіальна гіперглікемія не вище 11 ммоль/л і рівень HbA1c не вище 9%. Діагноз ЦД ставили згідно з загальними рекомендаціями EASD (2015).

Для визначення абдомінального ожиріння проводили антропометричне вимірювання з виміром індексу маси тіла (ІМТ) і ступеня ожиріння згідно з критеріями IDF (2015). Масу тіла оцінювали за ІМТ, рекомендованим ВООЗ. Оптимальним вважався ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м². Критерієм надлишкової

маси був ІМТ 25–29,9 кг/м², ожиріння — понад 30,0 кг/м². Антропометричний показник ІМТ у хворих дорівнював $30,6 \pm 1,4$ кг/м², що свідчить про І стадію ожиріння. Окрім маси тіла й зросту в розрахунок брали співвідношення обсягу талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС), установлювали тип розподілу жирової клітковини: вісцеральний тип вважався в жінок за $ОТ/ОС > 0,85$; у чоловіків $ОТ/ОС > 1,0$.

У дослідження не залучали хворих із тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок і осіб з онкологічними захворюваннями.

Роботу проведено відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, згідно з типовими положеннями з питань етики МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, USA),

Microsoft Office Excel 2003). Кількісні ознаки в разі нормального розподілу наведено у вигляді середнього та стандартної помилки середнього ($M \pm m$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Ст'юдента. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані значення деяких показників запалення й ендотеліальної функції організму хворих у групах наведено в табл. 1.

Підвищення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-6 $\geq 8,1$ пг/мл виявило патогенетичні властивості, оскільки достовірно частіше (в 1,5 разу, $p \leq 0,001$) було наявним у групі з прогресуванням захворювання. Значення СРБ корелює з уже зазначеними даними. Підвищений його рівень ($\geq 7,1$ мг/л) виявлено в 67,4 % хворих із прогресуванням захворювання і в 1,7 разу рідше (у 39,5 %, $p \leq 0,05$) у групі порівняння. Отже, наявність запального

Таблиця 1

Значення запальних і ендотеліальних чинників організму хворих за групами

Показники	Градації показника	Без прогресування		Із прогресуванням		P
		абс.	%	абс.	%	
ІЛ-6 (пг/мл)	$\leq 8,0$	40	46,5	10	20,4	$\leq 0,001$
	$\geq 8,1$	46	53,5	39	29,6	$\leq 0,001$
ІЛ-10 (пг/мл)	$\leq 6,0$	50	58,0	28	57,1	$\geq 0,05$
	6,1–8,0	19	22,1	13	26,5	$\geq 0,05$
	$\geq 8,1$	17	19,9	8	16,3	$\geq 0,05$
СРБ (мг/л)	$\leq 7,0$	52	60,5	16	32,6	$\leq 0,001$
	$\geq 7,1$	34	39,5	33	67,4	$\leq 0,001$
ІСАМ (пг/мл)	≤ 350	28	32,6	0	0	$\leq 0,001$
	351–390	38	44,2	18	37,2	$\geq 0,05$
	≥ 391	20	25,2	21	62,8	$\leq 0,001$
НбА1с (%)	$\leq 8,0$	21	24,4	1	2,0	$\leq 0,001$
	$\geq 8,1$	67	75,6	48	98,0	$\leq 0,001$
ШКФ (мл/хв)	$\leq 65,0$	15	17,4	25	50,9	$\leq 0,001$
	$\geq 65,1$	71	92,6	24	49,1	$\leq 0,001$
Сечовина (ммоль/л)	$\leq 5,5$	35	40,7	14	28,6	$\geq 0,05$
	5,6–7,0	34	39,5	21	42,9	$\geq 0,05$
	$\geq 7,1$	17	19,8	14	28,5	$\geq 0,05$
Креатинін (ммоль/л)	$\leq 0,90$	47	54,7	17	34,7	$\leq 0,001$
	$\geq 0,91$	39	45,3	32	65,3	$\leq 0,001$
Хемерин (пг/мл)	≤ 200	42	48,8	9	18,4	$\leq 0,001$
	201–240	32	37,2	19	38,8	$\geq 0,05$
	≥ 241	12	14,0	21	42,8	$\leq 0,001$

компонента в організмі хворих на АГ сприяє прогресуванню захворювання. Що стосується рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, то його значення не виявили достовірних відмінностей у групах ($\geq 0,05$).

На формування АГ суттєво впливає ендотеліальна дисфункція, одним із маркерів якої є вміст молекул адгезії ІСАМ. Нормативний чи незначно підвищений їх рівень ($\leq 35,7$ пг/мл) був специфічним для хворих без прогресування АГ, оскільки визначався лише в цій групі (32,6 %, $p \leq 0,001$). Помірне його підвищення (351–390 пг/мл) виявлялося в однаковій частині хворих ($p \geq 0,05$), а надто виражене підвищення рівня молекул адгезії виявилось дещо специфічним для хворих із прогресуванням АГ, так виявлялося в них у 2,7 разу частіше, ніж у альтернативній групі ($p \leq 0,001$).

Достовірні відмінності між групами встановлені й щодо вмісту хемерину, сполуки, яка міститься в жировій тканині. Хемерин стимулює адгезію макрофагів до молекул адгезії ІСАМ. Виразне підвищення вмісту хемерину (≥ 241 пг/мл) у 3,1 разу частіше ($p \leq 0,001$) визначалося в групі з прогресуванням хвороби, а нормативне значення показника (≤ 200 пг/мл) було характерне для групи без прогресування АГ і в 2,7 разу ($p \leq 0,001$) частіше діагностоване в цій групі, ніж у хворих із прогресуванням захворювання. Інтервал показника, який означає незначне чи помірне підвищення рівня хемерину, встановлено в однаковій частині хворих обох груп ($p \geq 0,05$).

Певну патогенетичну значущість виявило порушення функції нирок, яке маркується за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а також рівня креатиніну та сечовини. Виявлене помірне чи значне ($\leq 65,0$ мл/хв) зниження клубочкової фільтрації нирок було характерним для хворих із прогресуванням хвороби й спостерігалось в них у 3 рази частіше ($p \leq 0,001$), ніж у групі порівняння. І, навпаки, незначне зниження ШКФ чи її норма ($\geq 65,1$ мл/хв) діагностоване в 92,6 % хворих без прогресування й лише в 49,1 % ($p \leq 0,001$) пацієнтів із прогресуванням АГ. Нижчий рівень (≤ 90 ммоль/л) креатиніну в крові досто-

вірно частіше ($p \leq 0,001$) визначався в групі без прогресування хвороби, а вищий його рівень ($\geq 0,91$ ммоль/л) був характерним ($p \leq 0,001$) для хворих із прогресуванням АГ. Що стосується вмісту сечовини, то не знайдено суттєвих відмінностей між групами ($p \geq 0,05$).

Зазначимо, що ураження органів-мішеней у разі АГ, такі як гіпертрофія лівого шлуночка або дисфункція ендотелію, перестали розглядатися як облігатний атрибут прогресування АГ як такої, а складають концепцію «мультимодального ураження органів-мішеней у разі артеріальної гіпертензії» [6, 7]. Дійсно, ці структурні та функціональні зміни, що описуються в разі АГ, часто передують їй виникненню й асоціюються з іншими факторами кардіоваскулярного ризику, включаючи ЦД, абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, тютюнопаління, низьку фізичну активність [9]. Проте це не зменшує їх негативного впливу на тверді клінічні кінцеві точки в пацієнтів із АГ різного ступеня тяжкості, що втілено у формуванні концепції «пацієнта високого/дуже високого кардіоваскулярного ризику» [4]. АГ впливає на ризик кардіоваскулярної і загальної смертності через безліч патогенетичних механізмів, іноді безпосередньо не пов'язаних із підвищенням АТ. Усе це висуває до стратегії лікування пацієнтів з АГ додаткові вимоги, пов'язані не лише з антигіпертензивною ефективністю лікарських засобів, а й із їх здатністю демонструвати клінічно значущі органопротекторні якості.

ВИСНОВКИ

1. Наявність запального компонента в організмі хворих на АГ сприяє прогресуванню захворювання, рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 та його значення не виявили достовірних відмінностей у групах.

2. Виразне підвищення хемерину визначалося в групі з прогресуванням хвороби, а нормативні його значення були характерними для групи без прогресування АГ.

Перспективним напрямком є подальший аналіз і виявлення інших значущих маркерів прогнозування перебігу АГ у поєднанні з ЦД 2 типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Пожилова Е. В.* Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков // Вестник Смоленской медакадемии. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 35–41.
2. *Сиренко Ю. Н.* Стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: результаты украинского многоцентрового обсервационного исследования СТАТУС / Ю. Н. Сиренко, А. Д. Радченко, Т. Г. Слащева // Артериальная гипертензия. — 2014. — № 2 (34). — С. 9–19.
3. *Bruno R. M.* Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction / R. M. Bruno, G. Renno, G. Daniele // Diabetologia. — 2012. — Vol. 55 (6). — P. 1847–1855.
4. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands / C. Kendir, van den M. Akker, R. Vos, J. Metsemakers // Eur J Gen Pract. — 2018. — Vol. 24, № 1. — P. 45–50. — DOI: 10.1080/13814788.2017.1398318. Epub 2017 Nov 23.
5. *Forstermann U.* Nitric oxide synthesis: regulation and function / U. Forstermann, W. S. Sessa // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33, № 7. — P. 829–837.
6. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria / M. J. van den Berg, D. L. Bhatt, L. J. Kappelle [et al.] // Eur Heart J. — 2017. — Vol. 38, № 43. — P. 3211–3218. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehx102.
7. Identification of Unique Antigenic Determinants in the Amino Terminus of IA-2 (ICA512) in Childhood and Adult Autoimmune Diabetes: New Biomarker Development / M. Acevedo-Calado, E. A. James, M. P. Morran [et al.] // Diabetes Care. — 2017. — Feb. dc161527. — <https://doi.org/10.2337/dc16-1527>.
8. *Kimura G.* Hypertension and chronic kidney disease / G. Kimura // J. Japan. Soc. Intern. Med. — 2011. — Vol. 100. — P. 784–788.
9. Layer-specific deformation of the left ventricle in uncomplicated patients with type 2 diabetes and arterial hypertension / M. Tadic, C. Cuspidi, V. Vukomanovic [et al.] // Arch Cardiovasc Dis. — 2018. — Vol. 111, № 1. — P. 17–24. — DOI: 10.1016/j.acvd.2017.01.014. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28927959.
10. *Ritz E.* World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease / E. Ritz // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1157–1158.