

Красюк О.А.,
Бичкова С.А.

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІNU,
СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Українська військово- медична академія

Резюме. У статті наведені дані про зміни показників ліпідного обміну, рівня про- та протизапальних цитокінів, товщини комплексу інтіма-медіа у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від її стадії та наявності метаболічного синдрому.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ліпідний обмін, цитокіни, ендотеліальна дисфункція, товщина комплексу інтіма- медіа.

Вступ

Метаболічний синдром (МС) є однією з актуальних проблем медицини, що має негативні соціальні та медичні наслідки. Концепція МС спрямована на виявлення пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком та проведення заходів з метою профілактики ускладнень [2]. Різноманітні порушення ліпідного обміну та розвиток атеросклеротичного процесу є одними із складових МС. В останні роки велика увага приділяється запальній теорії атеросклерозу. Дані чисельних досліджень свідчать на користь безпосередньої участі локального та системного запалення в ініціації та прогресуванні атеросклерозу та його ускладнень [1]. Системне запалення при атеросклерозі закономірно спостерігається у пацієнтів ще навіть без клінічних проявів ішемічної хвороби серця та корелює з іншими провідними чинниками атеросклерозу – палінням, артеріальною гіпертензією (АГ) та віком [5].

При АГ, як складовій МС, в судинах відбувається потовщення серединної оболонки, зменшення їх просвіту та збільшення позаклітинного матриксу. Збільшення маси гладеньких м'язових клітин підвищує ступінь вазоконстрикції внаслідок впливу нейрогормонів, призводить до зростання загального периферичного опору, що, в свою чергу, сприяє стабілізації та поглибленню АГ. Потовщення стінки та її лейкоцитарна інфільтрація є передумовою до розвитку та прогресування атеросклерозу. Встановлено, що структурні зміни серединної оболонки сонної артерії (збільшення товщини комплексу інтіма- медіа (ТКІМ) сонних артерій) знаходиться у прямій за-

лежності від рівня підвищення ендотеліну в плазмі крові у хворих на АГ, що підтверджує роль ендотеліальної дисфункції у формуванні та прогресуванні процесів ремоделювання в судинному руслі. Особливо слід зауважити, що за даними чисельних досліджень збільшення ТКІМ асоціюється із збільшенням числа серцево-судинних ускладнень. Цей показник сам по собі є незалежним фактором ризику транзиторних ішемічних атак, мозкових інсультів та інфарктів міокарду [4].

Враховуючи те, що хворі на МС мають дуже високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, важливим є визначення порушень ліпідного обміну, явищ атеросклеротичного запалення та ТКІМ на ранніх стадіях АГ для призначення ефективного комплексного лікування.

Мета – вивчити особливості ліпідного обміну, рівень про- та протизапальних цитокінів та показників ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ із МС залежно від її стадії.

Матеріал та методи дослідження

Було обстежено 203 хворих на АГ I–II стадії віком від 35 до 55 років (середній вік $43,9 \pm 5,6$ років). Всі хворі були розподілені залежно від наявності МС: 101 пацієнт із АГ без МС, 102 – із АГ та МС; крім того, хворі були розподілені за стадією АГ (I та II). Таким чином, першу групу склали 41 особа із АГ I ст без МС, другу – 42 особи із АГ I ст та МС, третю – 60 пацієнтів із АГ II стадії без МС, а четверту – 60 осіб із АГ II ст та МС. При діагностиці АГ притримувалися рекомендацій Асоціації кардіологів України [4], наявність МС встановлювали згідно до критеріїв IDF, 2005 [3]. Контрольну групу склали 30 осіб, співставлюваних за віком та статтю без АГ та МС.

Всім хворим проводили комплексне обстеження, яке включало загальноклінічні та антропометричні методи, визначення вмісту загального холестерину (ЗХС) та його фракцій – ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліциєридів (ТГ), а також рівня про- та протизапальних цитокінів, показника ТКІМ. Вміст ЗХС та ТГ у сироватці крові визначали за допомогою ферментних наборів фірми "Humana" (Німеччина). Рівень про- та протизапальних цитокінів оцінювали за допомогою імуноферментних наборів "Вектор Бест" (Росія) за методикою, розробленою фірмою. ТКІМ оцінювали за допомогою УЗД сонних артерій на апараті Phillips in Visor C (Данія). Визначали ТКІМ правої та лівої сонної артерії та підраховували середнє значення. В якості норми експертами Європейського товариства з АГ та Європейського товариства кардіологів в 2007 році були обрані значення товщини стінки <0,9 мм, потовщення КІМ - 0,9–1,3 мм, а критерієм бляшки визначений КІМ рівний 1,3 мм [4]. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики (критерій Стьюдента) та непараметричними (критерій Манна–Уїтні–Вілкоксона) з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel", а також за допомогою спеціалізованої програми "SPSS

16". Дослідження взаємозв'язків між ознаками здійснювали за допомогою кореляційного аналізу.

Результати та обговорення

Першочерговим завданням, яке стоїть перед лікарем, є вчасно розпочате лікування пацієнта із МС, яке має бути спрямоване на корекцію класичних метаболічних порушень, зменшення інсулінорезистентності, захист органів-мішеней та профілактику ускладнень [5]. Для досягнення цієї мети головним завданням є своєчасне раннє виявлення порушень ліпідного обміну, проявів системного імунного атеросклеротичного запалення, ураження судин у хворих на АГ, оскільки вони є не тільки складовими МС, але й призводять до того, що пацієнт переходить в групу високого або дуже високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Нами проведено порівняльний аналіз рівня ЗХС та його фракцій у хворих на АГ I стадії з або без МС (таблиця 1).

Аналізуючи дані, представлені в таблиці 1, встановлено, що у хворих другої групи порівняно з пацієнтами першої групи спостерігалося вірогідне ($p<0,05$) підвищення вмісту ЗХС на 30,9%, ТГ – на 28,05%, ХС ЛПНЩ – на 37,2%, а також вірогідне зниження ($p<0,05$) вмісту ХС ЛПВЩ – на 32,9%. Індивідуальна оцінка показників ліпідного профілю виявила в другій групі

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну, імунного статусу та ТКІМ у хворих на АГ I стадії ($M\pm m$)

Показник	АГ без МС (n=41)	АГ з МС (n=42)	Контрольна група (n=30)
ЗХС, ммоль/л	5,21±0,12	6,42±0,25*, **	4,90±0,41
ТГ, ммоль/л	1,39±0,34	1,78±0,09*, **	1,18±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,14±0,12	4,31±0,16*, **	2,81±0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,39±0,17	0,96±0,02*, **	1,39±0,38
ФНП-2 пг/мл	72,6±2,5*	98,9±3,2*, **	42,3±4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	63,1±3,8*	74,2±3,4*, **	39,7±4,5
ІЛ-6, пг/мл	13,2±2,9	46,4±2,5*, **	10,3±2,3
ІЛ-8, пг/мл	15,4±1,5	14,7±1,1	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	23,9±1,3	33,2±2,9*, **	25,42±3,3
ТКІМ, мм	0,71±0,05	0,73±0,02	0,74±0,06

Примітки: * - вірогідність різниці показника з даними контрольної групи ($p<0,05$);

** - вірогідність різниці показника між підгрупами ($p<0,05$);

п - кількість хворих

хворих зниження вмісту ХС ЛПВЩ у 38,1% осіб (16 хворих), підвищений вміст ХС ЛПНІЦ – у 73,8% (31 особа), підвищений рівень ТГ – у 33,3% (14 осіб), у 28,6% (12 осіб) спостерігалося поєднання цих порушень. Таким чином, у переважної більшості хворих виявлено Ia тип гіперліпідемії.

Як відомо, запальний процес, який характеризується активацією та проліферацією ендотеліальних та гладком'язевих клітин, утворенням цитокінів та факторів росту, молекул адгезії та протизапальних медіаторів відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу. Аналіз отриманих даних показав, що в групі хворих на АГ I ст без МС спостерігаються прозапальні зміни цитокінового профілю сироватки крові, проте вони були менш виражені, ніж в другій групі пацієнтів. Так, вміст ФНП- α перевищував рівень здорових осіб на 71,6% ($p<0,001$), ІЛ-1 β – на 61,1% ($p<0,001$); в даній групі хворих залишилися збереженими та не мали вірогідних відмінностей від даних контрольної групи сироваткові концентрації ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4 ($p>0,1$). В другій групі хворих на АГ I ст із наявністю МС дисбаланс цитокінів носив більш глибокий характер: вміст ФНП- α перевищував рівень здорових осіб в 2,34 рази ($p<0,001$), ІЛ-1 β – в 1,9 рази ($p<0,001$), ІЛ-6 – в 4,41 рази ($p<0,001$). Отримані дані свідчать про те, що інсулінорезистентність та

атеросклеротичне імунне запалення є потужними факторами, які провокують дисбаланс цитокінів імунної системи, що в подальшому призводить до формування хибного кола, коли до порушень ліпідного обміну, нейрогормонального дисбалансу приєднуються зміни в імунній системі, що значно обтяжує перебіг захворювання. Величина показника ТКІМ у хворих на АГ I стадії не мала вірогідних відмінностей між групами ($p>0,1$).

Проведеним нами дослідженням також встановлено, що у хворих на АГ II ст із МС спостерігаються більш виражені порушення ліпідного обміну, імунного статусу та ТІМ. Дані наведені в таблиці 2.

Аналіз даних, представлених в таблиці 2, показав, що навіть у групі хворих на АГ II ст без компонентів МС спостерігаються порушення ліпідного профілю крові, які проявилися підвищеним на 13,5% ($p<0,05$) вмістом ЗХС, при цьому індивідуальні коливання його рівня по групі досягали максимальних величин 6,11–6,13 ммоль/л. Отримані дані обумовлені, на наш погляд, єдиними патогенетичними механізмами формування атеросклерозу та АГ, роллю атеросклеротичних процесів у механізмах підвищення АТ та, безумовно, вимагають динамічного спостереження за такими пацієнтами, а також призначення в разі потреби не тільки дієти, але й специфічної гіполіпідемічної терапії.

Таблиця 2
Вміст ліпідів, цитокінів та величина ТІМ у хворих на АГ II ст. (М+м)

Показник	АГ без МС (n=60)	АГ з МС (n=60)	Контрольна група (n=30)
ЗХС, ммоль/л	5,56±0,48	6,93±0,54*, **	4,90±0,41
ТГ, ммоль/л	1,61±0,11	2,65±0,18*, **	1,18±0,12
ХС ЛПНІЦ, ммоль/л	3,22±0,16	4,74±0,21*, **	2,81±0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,09	0,94±0,03*, **	1,39±0,38
ФНП-2, пг/мл	84,7±3,3*	112,6±5,2*, **	42,3±4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	85,8±5,1*	104,6±6,2*, **	39,7±4,5
ІЛ-6, пг/мл	22,5±1,1*	65,3±3,6*, **	10,3±2,3
ІЛ-8, пг/мл	15,4±1,1	27,8±1,4*, **	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	27,9±2,5	13,2±1,4*, **	25,42±3,3
ТКІМ, мм	1,08±0,02*	1,18±0,04*, **	0,74±0,06

Примітки * - вірогідність різниці показника з даними контрольної групи ($p<0,05$);

** - вірогідність різниці показника між підгрупами ($p<0,05$);

n - кількість хворих.

В групі хворих на АГ II ст із МС нами виявлено значні зміни рівня ЗХС та його фракцій як у порівнянні з хворими на АГ II ст без МС, так і відносно групи хворих на АГ I ст із МС. Рівень ЗХС перевищував аналогічний показник в третій групі хворих на 24,6% ($p<0,001$), а в контрольній групі – на 41,4% ($p<0,001$). Виявлено значне підвищення кількості високопатогенних фракцій ліпідів: вміст ХС ЛПНІЩ перевищував показник третьої групи на 47,2% ($p<0,001$), контрольної групи – на 68,7% ($p<0,001$). Значно зниженням був рівень ХС ЛПВІЩ, який складав 23,6% від аналогічного показника третьої групи ($p<0,001$) та 32,4 % контрольної групи ($p<0,001$). Таким чином, у більшості хворих – 55,0% – виявлено На тип гіперліпідемії, а у 30,0% – ІІв тип.

Аналіз сироваткових маркерів запалення – прозапальних цитокінів – показав, що у хворих на АГ II ст без супутнього МС спостерігається помірна вираженість процесів системного імунного запалення, при цьому встановлено вірогідне у порівнянні з показниками здорових осіб зростання вмісту ФНП- α в 2,01 рази ($p<0,001$), IL-1 β – в 2,18 разів ($p<0,001$) та IL-6 – в 2,18 разів ($p<0,001$).

У пацієнтів із АГ II ст та МС нами виявлено виражений дисбаланс цитокінового статусу за рахунок переважання прозапальних IL, при цьому всі показники мали статистично значиму відмінність від показників у хворих на АГ II ст без МС: вміст ФНП- α був вищим за аналогічну величину здорових осіб в 2,66 рази ($p<0,001$) та на 32,9% вищим ($p<0,001$), ніж в третій групі хворих; IL-1 β – відповідно в 2,65 разів ($p<0,001$) та на 21,9% ($p<0,001$); IL-6 – в 6,33 рази ($p<0,001$) та в 2,95 рази; IL-8 – в 2,19 рази ($p<0,001$) та в 2,14 рази. В даній групі пацієнтів виявлено компенсаторне зниження протизапального IL-4 в 1,93 рази ($p<0,001$) у порівнянні з його рівнем у здорових осіб. Дослідження величини TKIM в групі хворих на АГ II стадії виявило вірогідне збільшення даного показника в обох підгрупах хворих, причому наявність МС призводила до більш вираженого потовщення КІМ. Порівнюючи величини TKIM із аналогічними даними у пацієнтів з АГ I ст, нами виявлено вірогідно вищі значення даного показника в групі хворих на АГ II ст із МС порівняно із пацієнтами із АГ I ст та МС ($p<0,05$), що відображає ураження органів-мішеней (судин) при АГ II стадії.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідного обміну та сироватковою концентрацією цитокінів у хворих на АГ I ст із МС була встановлена позитивна кореляційна залежність між рівнем ЗХС та ФНП- α ($r=0,71$), IL-

1 β ($r=0,74$), IL-6 ($r=0,82$), а також між вмістом ХС ЛПНІЩ та ФНП- α ($r=0,72$), IL-1 β ($r=0,77$), IL-6 ($r=0,78$), СРП ($r=0,69$). В результаті проведених досліджень встановлено від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПВІЩ та сироватковою концентрацією IL-6 ($r=-0,75$). У хворих на АГ II ст із МС при проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідного обміну та імунного статусу встановлено високий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та ФНП- α ($r=0,70$), IL-1 β ($r=0,72$), IL-6 ($r=0,78$); між вмістом ТГ та ФНП- α ($r=0,76$), IL-1 β ($r=0,73$), IL-6 ($r=0,76$); встановлено від'ємну кореляцію між вмістом IL-4 та ЗХС ($r=-0,73$), ХС ЛПНІЩ ($r=-0,72$), ТГ ($r=-0,74$).

Таким чином, нами встановлено, що у пацієнтів, хворих на АГ із супутнім МС, поряд із порушеннями ліпідного обміну спостерігаються зміни в імунній системі, що проявляються імуно-запальними та аутоімунними реакціями. Це обумовлено, в першу чергу, тим, що клітиною – мішенню при артеріальній гіпертензії як основній складовій МС, є ендотеліальна клітина, яка, в той же час, має властивості із імунокомпетентної. Її пошкодження призводить до гіперпродукції прозапальних цитокінів та підвищення експресії активаційних молекул на лімфоцитах, що, в свою чергу, ініціює апоптоз. Крім того, активація лейкоцитів та клітин ендотелію з посиленням саме адгезії сприяє збільшенню експресії CD54 антигену на лейкоцитах, мембронах ендотеліальних клітин, лімфоцитів і призводить до ураження судин та розвитку ендотеліальної дисфункції, що проявляється збільшенням величини TIM при АГ II ст із МС.

Висновки

1. У хворих на АГ I–II ст із МС наявні порушення ліпідного обміну, які проявляються підвищенням рівня ЗХС та його патогенних фракцій – ХС ЛПНІЩ та ТГ, а також зниженням вмісту ХС ЛПВІЩ.
2. Для пацієнтів із АГ та МС характерним є підвищення вмісту прозапальних цитокінів сироватки крові, яке має прямопропорційну залежність від стадії АГ. Відмічена вірогідна кореляція між показниками ліпідного обміну та рівнем прозапальних цитокінів.
3. У хворих на АГ I та II стадії не виявлено вірогідних відмінностей у величині TIM залежно від наявності або відсутності МС, проте у пацієнтів АГ II стадії із МС показник ендотеліальної дисфункції був вірогідно вищим за аналогічний у осіб із АГ I стадії та МС.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Красюк А.А., Бычкова С.А.

Украинская военно-медицинская академия

Резюме. В статье приведены данные об изменении показателей липидного обмена, уровня про- и противовоспалительных цитокинов, толщины комплекса интима-медиа у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от ее стадии и наличия метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, липидный обмен, цитокины, эндотелиальная дисфункция, толщина комплекса интима - медиа.

THE VALUATION OF LIPID INDICES, SYSTEMIC INFLAMATION AND ENDOTELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Krasnyuk O.A., Bychkova S.A.

Ukrainian military-medical academy

Abstract. Article presents data of disturbances in lipid metabolism and levels of inflammatory cytokines, relationship between intima-media thickness in patients with arterial hypertension in accordance to its stage and the presence of metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, lipid metabolism, cytokines endothelial dysfunction, intima-media thickness.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез/ М.И.Лутай // Український кардіологічний журнал.-2003.-№1.-С.12-16.
2. Мітченко О.І. Оптимізація лікування дисліпідемії та порушень вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом та дисфункцією щитоподібної залози / О.І.Мітченко, А.О.Логвиненко, В.Ю.Романов// Український кардіологічний журнал.-2010.-№2.-С.58-65.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів "Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань" / Київ, 2009.-40с.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. проф. В.М.Коваленка, проф. Т.І.Лутая, проф. Ю.М.Сіренка.-Асоціація кардіологів України.-2008.-Київ, ППВМБ.-128с.
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н.Титов// Біохімія.-2000.-№4.-С.3-10.