

Інтерлейкін-33 та особливості ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок рівня інтерлейкіну-33 сироватки крові з антропометричними параметрами та особливостями обміну ліпідів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 80 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (34 чоловіки та 46 жінок) середнім віком ($59,2 \pm 8,2$) року, з них 26 хворих з ожирінням 1 ступеня та 27 – з ожирінням II–III ступенів. Контрольну групу склали 10 практично здорових, відповідних за статтю та віком осіб.

Результати та обговорення. Досліджено рівень інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β сироватки крові у хворих на гіпертонічну хворобу. Виявлено вірогідне збільшення концентрації обох цитокінів у всіх групах обстежених у порівнянні зі здоровими особами з тенденцією до подальшого підвищення за приєднання ожиріння.

Висновки. Переважне підвищення рівня інтерлейкіну-33 асоціювалося з більшим індексом маси тіла, окружністю талії та стегон, але виявляло протективний ефект у відношенні стану ліпідного обміну. Переважне збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β не було значущо пов'язане зі змінами антропометричних параметрів, але асоціювалося з найбільшою вираженістю дисліпідемії.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, інтерлейкін-33, дисліпідемія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — один із провідних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань, які складають 66,7 % у структурі загальної смертності населення України [1, 7]. Особливо несприятливим з огляду на підвищений ризик агресивного перебігу хвороби зі швидким розвитком ураження органів-мішеней визнано поєднання АГ з ожирінням [2, 3, 6]. У низці досліджень показано наявність зв'язку між підвищеною масою тіла та гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, розвитком інфаркту міокарда, мозкового інсульту, термінальної серцевої та ниркової недостатності [2, 8, 9].

Доведена значна роль у патогенезі серцево-судинної патології імунно-запальних процесів: каскадна активація системи прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та ін.) призводить до розвитку оксидантного стресу — викиду великої кількості вільних радикалів, що руйнують фосфоліпіди мембран кардіоміоцитів і призводять до дисфункції міокарда, ендотелія та гладенької мускулатури судин [2, 4, 5].

Інтерлейкін-33 — нещодавно відкритий цитокін сімейства інтерлейкіну-1 β , що синтезується переважно адипоцитами, преадипоцитами та ендотеліоцитами жирової тканини та відіграє суттєву роль у різноманітних як фізіологічних, так і патофізіологічних процесах, зокрема в модуляції процесів запалення шляхом регуляції диференціації та функціонування Т-хелперів і макрофагів, ремоделювання тканин і зростання клітин, впливає на ангиогенез, атерогенез, перебіг ожиріння [10, 11].



**О.В. Гончарь,
О.М. Ковальова**

Харківський національний
медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Гончарь Олексій Володимирович
аспірант кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини № 1

61050, м. Харків,
пров. Ш. Руставелі, 10
E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
12 листопада 2013 р.

Таблиця 1. Рівень інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β сироватки крові в обстежених пацієнтів залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Контрольна група, n = 10	Хворі на АГ без ожиріння, n = 27	Хворі на АГ з ожирінням I ст., n = 26	Хворі на АГ з ожирінням II–III ст., n = 27
Інтерлейкін-33, пг/мл	54,8 (50,2; 58,4)	60,8 (57,5; 67,1) p* = 0,011	68,6 (58,1; 73,8) p* < 0,001 p ^o = 0,072	64,8 (59,6; 73,7) p* < 0,001 p ^o = 0,049
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	14,2 (12,1; 15,8)	18,3 (15,0; 21,8) p* = 0,002	20,9 (16,5; 23,9) p* < 0,001 p ^o = 0,087	18,6 (16,2; 25,3) p* < 0,001 p ^o = 0,205

Примітка. p* — порівняно з контрольною групою; p^o — порівняно з хворими на АГ без ожиріння.

Досить добре вивчено участь інтерлейкіну-33 у патогенезі алергічних і аутоімунних захворювань; особливості ж його ролі в розвитку метаболічних змін, які супроводжують серцево-судинну патологію, залишаються предметом дискусії та потребують подальших досліджень у цьому напрямку.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок рівня інтерлейкіну-33 сироватки крові з антропометричними параметрами та особливостями обміну ліпідів у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 80 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (34 чоловіки та 46 жінок) середнім віком (59,2 \pm 8,2) року, з них 26 хворих з ожирінням I ступеня та 27 — з ожирінням II–III ступенів. Контрольну групу склали 10 практично здорових, відповідних за статтю та віком осіб.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1]. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ [2, 6]. Критеріями вилучення хворих із дослідження були наявність нестабільної стенокардії, постійної форми фібриляції передсердь, ниркової недостатності, декомпенсованих захворювань печінки (підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази, загальнобілірубіну — більше ніж у 2 рази), гіпер- або гіпофункції щитоподібної залози, онкопатології. Обстеження пацієнтів проводили за стандартним протоколом; додатково визначали концентрацію в сироватці крові інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β імуноферментним методом із використанням наборів реактивів Human IL-33 ELISA Kit (Bender Medsystems, Австрія) та ІНТЕРЛЕЙКІН-1 β ета-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Росія).

Статистичну обробку даних виконували з використанням непараметричних критеріїв Манна–Уїтні (U) та Пірсона (χ^2), коефіцієнта

кореляції Спірмена (ρ) внаслідок особливостей розподілу, що відрізнявся від нормального хоча б в одній групі хворих для переважної більшості параметрів; кластерний аналіз здійснювали за методом К-середніх із 50-кратною крос-перевіркою. Результати подані як Me (LQ; UQ), де Me — медіана ознаки, LQ — нижній квартиль, UQ — верхній квартиль.

Результати та обговорення

Здійснено аналіз концентрації інтерлейкінів-33 та -1 β у сироватці крові обстежених хворих (табл. 1).

Як видно з табл. 1, рівень обох цитокінів у всіх групах хворих на АГ був вірогідно підвищеним порівняно з контрольною групою. Спостерігалася також тенденція до збільшення концентрації інтерлейкіну-33 та, дещо меншою мірою, інтерлейкіну-1 β у групах хворих з ожирінням порівняно з пацієнтами з ізольованим плинном АГ.

З метою докладнішого вивчення взаємозв'язку активності інтерлейкінів-33 та -1 β сироватки крові, антропометричних параметрів і метаболічного профілю серед масиву обстежених із ГХ було проведено кластеризацію обстежених хворих за значеннями рівня інтерлейкінів-33 та -1 β сироватки крові; отримано 4 кластери, що не перетинаються, з похибкою навчання $p = 0,128$ (рисунок).

З'ясовано, що найбільша кількість хворих ($n = 38$, або 47,5 %) була зарахована до кластеру 3, який характеризувався найнижчими концентраціями обох інтерлейкінів, що вірогідно не відрізнялися від контрольної групи. Кластери 2 ($n = 20$, або 25,0 %) та 1 ($n = 10$, або 12,5 %), яким було притаманне збільшення рівня цитокінів, що вивчаються, виявилися менш численними. Також звертає на себе увагу сильний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією двох цитокінів серед хворих, котрі були зараховані до 1–3 кластерів ($\rho = +0,73$, $p < 0,05$); у наведену картину дещо гірше вписуються показники хво-

Таблиця 2. Характеристика обстежених хворих, що були зараховані до різних кластерів за рівнем інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β сироватки крові

Показник	Кластер 1, n = 10	Кластер 2, n = 20	Кластер 3, n = 38	Кластер 4, n = 12
Вік, роки	61 (55; 69)	62 (54; 71)	58 (52; 63)	60 (51,5; 62)
Стать:				
чол., абс. (%)	6 (60,0)	6 (30,0)	18 (47,4)	4 (33,3)
жін., абс. (%)	4 (40,0)	14 (70,0)	20 (52,6)	8 (66,7)
Зріст, см	171 (160; 180)	165 (160,5; 168)	168 (163; 175)	166 (163; 170)
Вага, кг	92,7 (77,0; 102,0)	84,1 (79,5; 103,8)	91,2 (76,8; 107,6)	95,1 (88,8; 102,2)
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,8 (26,0; 38,9)	30,9 (29,6; 36,5)	31,1* (27,7; 35,4)	35,1 (30,9; 38,8)
Наявність ожиріння:				
немає, абс. (%)	3 (30,0)	5 (25,0)	17 (44,7)	2 (16,7)
I ст., абс. (%)	4 (40,0)	9 (45,0)	9 (23,7)	4 (33,3)
II—III ст., абс. (%)	3 (30,0)	6 (30,0)	12 (31,6)	6 (50,0)
Окружність талії, см	109,5* (98,0; 116,0)	107,0* (102,0; 115,0)	110,0* (101,0; 118,0)	116,0 (112,5; 120,8)
Окружність стегон, см	108,5* (96,0; 126,0)	116,5* (107,0; 122,0)	110,0** (106,0; 120,0)	124,0 (112,5; 129,5)
Співвідношення ОТ/ОС	0,984 (0,931; 1,022)	0,933 (0,904; 1,031)	0,962 (0,928; 1,028)	0,940 (0,904; 0,994)

Примітка. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з кластером 4.

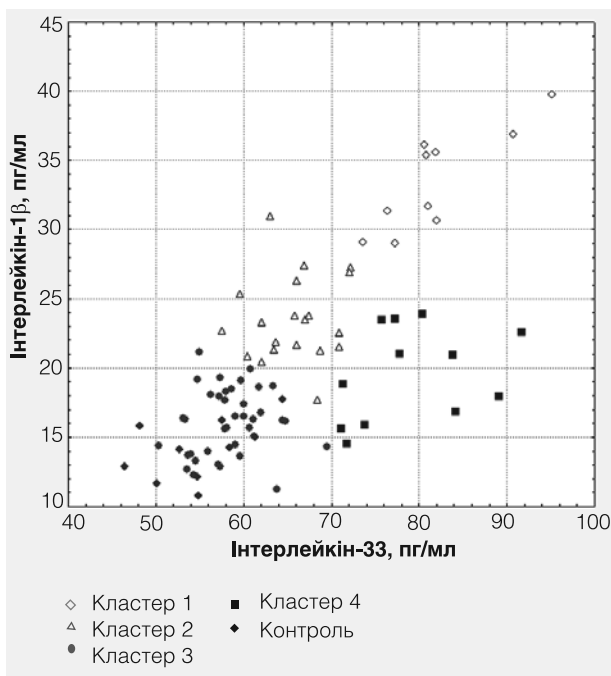


Рисунок. Результати кластеризації хворих на АГ за значеннями рівня інтерлейкінів-33 та -1 β сироватки крові

рих 4-ї групи ($n = 12$, або 15,0%), що перебувають осторонь від уявної лінії регресії для кластерів 1–3.

Антропометричні показники хворих, що були зараховані до різних кластерів, наведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, виокремлені кластери хворих мало відрізнялися між собою за такими показниками, як вік і зріст; унаслідок значної варіабельності ознак усередині груп не вдалося також виявити вірогідних відмінностей у статевій структурі та масі тіла обстежених, що були

зараховані до різних кластерів. Індекс маси тіла практично не відрізнявся у кластерах 1–3; в останній же, 4-й групі пацієнтів названий показник вірогідно підвищувався порівняно із середніми значеннями по кластерах 1–3 (30,9 (27,8; 35,8) кг/м², $p = 0,048$). Схожа залежність спостерігалась і стосовно окружності талії та стегон обстежених пацієнтів: незначні коливання середніх значень поміж групами 1–3 змінювалися з вірогідним підвищенням при аналізі 4-го кластеру, при цьому розбіжності з масивом хворих, що були зараховані до кластерів 1–3, досягла досить високого рівня значущості — $p = 0,028$ для окружності талії та $p = 0,009$ для окружності стегон. Співвідношення окружності талії та стегон вірогідно не відрізнялися поміж усіма чотирма кластерами; наявні коливання пояснювалися статистично незначущою різницею у статевій структурі.

З метою вивчення впливу рівня інтерлейкінів-33 та -1 β сироватки крові на метаболічний портрет обстежених хворих ми проаналізували деякі біохімічні параметри в пацієнтів, що були зараховані до різних кластерів. Отримані дані наведено в табл. 3.

Як бачимо з табл. 3, найбільш вираженими порушення ліпідного обміну виявилися у хворих 2 кластеру, який характеризувався абсолютно найвищими значеннями холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також загального холестерину (ХС), тригліцеридів, найнижчим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і, як наслідок, найбільш несприятливими значеннями коефіцієнта атерогенності. Пацієнти, що були зараховані до кластерів 3 і 4, були дуже близькі за згаданими показниками та

Таблиця 3. Метаболічні особливості хворих, що були зараховані до різних кластерів за рівнем інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β сироватки крові

Показник	Кластер 1, n = 10	Кластер 2, n = 20	Кластер 3, n = 38	Кластер 4, n = 12
Глюкоза крові, ммоль/л	4,75 (4,10; 5,20)	4,60 (4,30; 5,15)	4,70 (3,90; 5,40)	4,90 (4,10; 5,60)
Загальний ХС, ммоль/л	5,45 (4,80; 6,60)	5,87 (5,46; 6,51)	5,40* (4,80; 6,20)	5,50* (4,97; 5,76)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,26 (2,99; 4,83)	4,00 (3,33; 4,70)	3,35* (2,55; 4,05)	3,39* (2,80; 3,78)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,62 (0,54; 0,75)	0,72 (0,62; 0,81)	0,68 (0,49; 0,91)	0,59 (0,44; 0,89)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,43 (1,17; 1,50)	1,22 (1,12; 1,37)	1,30 (1,13; 1,47)	1,36* (1,32; 1,46)
Тригліцериди, ммоль/л	1,36 (1,19; 1,64)	1,58 (1,37; 1,79)	1,50 (1,07; 2,00)	1,29 (0,98; 1,95)
Коефіцієнт атерогенності	3,38 (2,20; 3,65)	3,93 (2,91; 4,50)	2,93* (2,49; 3,89)	2,92** (2,58; 3,25)
Сечова кислота, ммоль/л	322,0 (292,0; 357,0)	355,0 (311,1; 381,5)	370,7 (306,0; 389,0)	330,5 (284,9; 381,4)

Примітка. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з кластером 2.

вірогідно відрізнялися у «кращий» бік від хворих 2-ї групи за середнім рівнем загального ХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ та холестероловим індексом. Хворі 1-го кластеру за значеннями згаданих показників були ближчі до кластерів 3 і 4. Вірогідних розбіжностей у рівні глюкози та сечової кислоти сироватки крові виявлено не було.

Висновки

Для обстежених хворих на гіпертонічну хворобу характерним було вірогідне підвищення рівнів інтерлейкіну-33 та інтерлейкіну-1 β сироватки крові з тенденцією до більш високих значень за наявності супутнього ожиріння. Концентрації обох цитокінів позитивно корелювали між собою ($r = +0,68$, $p < 0,05$), проте проведений кластерний аналіз виявив особливості їх розподілу, що вірогідно впливали як на антропометричні дані, так і на метаболічний портрет пацієнтів. Так, пацієнти кластеру 4 характеризувалися вірогідно найвищими значеннями індексу

маси тіла, окружності талії та стегон. Характерне для хворих 2-го кластеру підвищення рівня інтерлейкіну-1 β вище 20 пг/мл за концентрації інтерлейкіну-33 нижче за 71 пг/мл асоціювалося з найбільш несприятливим станом ліпідного обміну. Підвищення рівня інтерлейкіну-33 вище 71 пг/мл виявляло протективний ефект щодо ступеня вираженості дисліпідемії, який був найбільш виражений за відсутності значного супутнього підвищення концентрації інтерлейкіну-1 β (кластер 4).

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших досліджень полягає у поглибленому вивченні ролі інтерлейкіну-33 у патогенезі серцево-судинних захворювань шляхом встановлення взаємозв'язку між його концентрацією в сироватці крові та вираженістю структурно-функціональних змін лівого шлуночка й загальних сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням.

Список літератури

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія.— 2012.— № 1 (21).— С. 96—152.
2. Біловол О.М., Ковальова О.М., Попова С.С. та ін. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога.— Тернопіль, 2009.— 620 с.
3. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации.— М., 2009.— 392 с.
4. Ковалёва О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутрішня медицина.— 2009.— № 3.— С. 18—26.
5. Ковальова О.М., Кочубей О.А. Онкостатин М, інтерлейкін-6 та ліпідний профіль у пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2 типу // Клінічна та експериментальна патологія.— 2012.— Т. XI, № 2 (40).— С. 55—59.
6. Ожирение и избыточный вес: Информационный бюллетень ВООЗ №311, май 2012 г. // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія.— Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2010.— 384 с.
8. Cepeda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Corral A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality—fat or fiction? // Nat. Rev. Cardiol.— 2011.— N 8 (4).— С. 233—237.
9. Donini L.M., Savina C., Gennaro E. et al. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly // J. Nutr. Health Aging.— 2012.— N 16 (1).— С. 89—98.
10. Miller A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease // J. Inflamm. (Lond).— 2011.— N 8 (1).— С. 22.
11. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S. et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue // Int. J. Obes. (Lond).— 2012.— Doi: 10.1038/ijo.2012.118. [Epub ahead of print].

А.В. Гончарь, А.М. Ковалева

Харьковский национальный медицинский университет

Интерлейкин-33 и особенности липидного обмена у больных гипертонической болезнью с ожирением

Цель работы — изучить взаимосвязь уровня интерлейкина-33 сыворотки крови с антропометрическими параметрами и особенностями обмена липидов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с гипертонической болезнью (34 мужчины и 46 женщин) средним возрастом ($59,2 \pm 8,2$) года, из них 26 больных с ожирением I степени и 27 — с ожирением II—III степени. Контрольную группу составили 10 практически здоровых, соответствующих полу и возрасту лиц.

Результаты и обсуждение. Исследован уровень интерлейкина-33 и интерлейкина-1 β сыворотки крови у больных гипертонической болезнью. Выявлено достоверное увеличение концентрации обоих цитокинов во всех группах обследованных в сравнении со здоровыми лицами с тенденцией к дальнейшему повышению при присоединении ожирения.

Выводы. Преимущественное повышение уровня интерлейкина-33 ассоциировалось с большим индексом массы тела, окружностью талии и бедер, но оказывало протективный эффект в отношении состояния липидного обмена. Преимущественное повышение концентрации интерлейкина-1 β , напротив, не было значимо связано с изменениями антропометрических параметров, но ассоциировалось с наибольшей выраженностью дислипидемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, интерлейкин-33, дислипидемия.

O.V. Gonchar, A.M. Kovaleva

Kharkiv National Medical University

Interleukin-33 features and lipid metabolism in patients with essential hypertension and obesity

Objective. To examine the relationship of serum levels of interleukin-33 with anthropometric parameters and characteristics of lipid metabolism in patients with hypertension and obesity.

Materials and methods. The study involved 80 patients with essential hypertension (34 men and 46 women), mean age (59.2 ± 8.2) years, including 26 patients with obesity of I degree and 27 with obesity of the II—III degrees. The control group consisted of 10 healthy age- and sex-matched subjects.

Results and discussion. Interleukin-33 and interleukin-1 β serum levels in patients with essential hypertension have been investigated. The significant increase of both cytokines' concentrations compared to healthy persons has been revealed in all groups of patients, with a tendency to further increase in case of accompanying obesity.

Conclusions. Prevalent increase in interleukin-33 level was associated with higher body mass index, waist and hips circumference, but also had protective influence to lipid metabolism. Prevalent increase in interleukin-1 β did not influence on anthropometric indices but was associated with the severest dyslipidemia.

Key words: hypertension, obesity, interleukin-33, dyslipidemia.