

Інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлин- α у хворих на нестабільну стенокардію залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу

Ключові слова:

нестабільна стенокардія, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, прозапальні цитокіни.

Пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), найтяжчі вияви якої — гострий коронарний синдром у вигляді нестабільної стенокардії (НС) або навіть гострого інфаркту міокарда, із кожним роком стає більше [3]. Хворі на ІХС досі потребують більш ретельного спостереження, діагностики та визначення прогнозу, ніж пацієнти без ІХС.

НС за клінічними виявами і прогностичним значенням займає проміжне положення між основними клініко-морфологічними формами ІХС — стабільною стенокардією та гострим інфарктом міокарда [3]. Причини прогресивного перебігу ІХС зумовлені змінами з боку атеросклеротичної бляшки, ендотелію і тромбоцитів. Необхідна наявність вразливої бляшки, особливості якої — велике ліпідне ядро й тонка покришка [8, 11, 12]. До чинників, що сприяють пошкодженню атеросклеротичної бляшки, можна зарахувати артеріальну гіпертензію, підвищення активності симпатoadrenalової системи, вазоконстрикцію (спазм коронарних артерій), наявність градієнта тиску до й після стенозу, що поряд із періодами «розгинання — стиснення» в місцях розгалуження й вигинів судин призводить до ослаблення структури бляшки [14]. Згідно з результатами досліджень, наявність коморбідної патології, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2 типу, має неабиякий вплив на перебіг ІХС та зумовлює несприятливий прогноз у хворих цієї когорти. Дестабілізація стенокардії у хворих із ЦД 2 типу — це яскравий вияв уже доведених макросудинних ускладнень, коли стає доречним обговорювати можливості максимального гальмування прогресування їх і профілактики провокування тяжких наслідків, зокрема й летальних [2].

У патогенезі розвитку НС виокремлюють такі фактори: розрив чи надрив ендотелію в місці розташування чи на межі з атеросклеротичною бляшкою, тромбоз у місці розриву, коронарна вазоконстрикція [1, 3].

Судинне запалення виступає основним учасником патологічних змін, які спостерігаються при атеросклерозі вінцевих артерій, зокрема найбільш ранніх, що викликають формування атеросклеротичної бляшки; крім того, судинне запалення лежить в основі патологічних змін, які провокують її зміни та утворення тромбу. Таким чином, ступінь активності запалення при атеросклерозі варто розглядати як найважливішу характеристику процесів, що сприяють розвитку деструктивних змін атеросклеротичної бляшки. Вивчення цих змін може мати велике значення для пошуку предикторів гострого коронарного синдрому.



Н.С. Трифонова

Харківський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Трифонова Наталія Сергіївна
аспірант кафедри внутрішньої
медицини № 2, клінічної імунології
та алергології

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 336-22-25
E-mail: energyna1@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції
5 лютого 2013 р.

Дослідження останніх років свідчать про патологічне залучення імунної системи до патогенезу ЦД 2 типу [6, 18]. Своєю чергою, імунізація на активація відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ІХС. Наявність високої активності рівня прозапальних цитокінів у хворих на ІХС не викликає сумніву [6]. За даними деяких авторів, підвищення рівнів прозапальних цитокінів за наявності інсулінорезистентності безсумнівне [6, 10], водночас, згідно із спостереженнями інших дослідників, змін рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у хворих із порушенням вуглеводного обміну та НС, а також у пацієнтів з НС без порушень вуглеводного обміну виявлено не було, однак спостерігалось підвищення рівнів прозапальних цитокінів у хворих на ІХС [4, 5]. Саме тому залишається дискусійним характер взаємовідносин рівня інсулінорезистентності й прозапальної цитокінової ланки у хворих з гострим коронарним синдромом у вигляді НС та супутнім ЦД 2 типу.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету і становить собою фрагмент теми науково-дослідної роботи «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Мета дослідження — оцінити характер змін прозапальної ланки цитокінів на підставі визначення фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 у хворих на нестабільну стенокардію залежно від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 104 хворих на НС, яких розподілили на групи залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу. Першу групу склали 60 хворих на НС із супутнім ЦД 2 типу, другу групу склали 44 пацієнти з НС, у яких було виключено діагноз ЦД 2 типу. До групи контролю ввійшло 20 практично здорових осіб. Серед обстежених було 58 жінок та 46 чоловіків, середній вік пацієнтів — $(65,6 \pm 7,4)$ року.

Діагноз верифікували згідно з чинними критеріями МОЗ України (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST»). Функціональний клас хронічної серцевої недостатності встановлювали згідно із класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допо-

могою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6—ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ). ФНП- α визначали за допомогою набору «Альфа-ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Росія). Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом у капілярній крові, узятій натще. Нормальним вважався рівень глюкози 3,3–5,5 ммоль/л. При значенні цього показника більше 5,6 ммоль/л, виявленому після дворазового вимірювання протягом 2–3 днів, призначали консультацію ендокринолога. Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з очікуваним діапазоном значень інсуліну в нормі 2,0–25,0 мкОД/мл.

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) використовували індекс НОМА (homeostasis model assessment), який розраховували за формулою: інсулін сироватки натще (мкОД/мл) \times глюкоза плазми натще (ммоль/л)/22,5. Цей критерій був запропонований на підставі визначення рівня верхнього квартиля розподілу даних у дослідженні D. Matthews [15].

Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього ($M \pm m$). Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням пакета «Statistica», версія 8.0. Оцінку різниць між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили параметричними методами за допомогою F-критерію Фішера. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляції Пірсона (r). Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами нашого дослідження у хворих на НС та ЦД 2 типу спостерігається вірогідне підвищення рівня ІЛ-6 на 24,14 % порівняно з групою хворих на НС без ЦД 2 типу та на 48,39 % порівняно з контрольною групою.

Дослідження рівня ФНП- α показало достовірне підвищення цього показника на 17,8 % при зіставленні як із групою порівняння, представленою пацієнтами з НС без ЦД 2 типу, так і з контрольною групою (на 22,84 %) (таблиця).

Нами було проведено дослідження вуглеводного обміну у хворих на НС із супутнім ЦД 2 типу та без нього. Дослідження рівня глюкози у хворих основної групи, представленої пацієнтами з НС та ЦД 2 типу, показало достовірне підвищення досліджуваного показника — на 50,3 % при порівнянні з хворими групи зіставлення, до якої ввійшли пацієнти з НС без ознак ЦД 2 типу, та на 53,67 % порівняно з хворими контрольною групою.

Таблиця. Показники ІЛ-6 і ФНП- α у хворих на НС залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу (M \pm m)

Показник	Хворі на НС із ЦД 2 типу (n = 60)	Хворі на НС без ЦД 2 типу (n = 46)	Контрольна група (n = 25)	p
ІЛ-6, пкг/мл	53,21 \pm 3,89	40,36 \pm 3,57	27,46 \pm 3,56	< 0,05
ФНП- α , пкг/мл	73,22 \pm 4,43	60,18 \pm 4,31	56,49 \pm 4,69	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	9,8 \pm 0,10	4,87 \pm 0,03	4,54 \pm 0,14	< 0,05
Інсулін, мкОД/мл	43,35 \pm 2,54	20,46 \pm 0,39	9,67 \pm 0,58	< 0,05
Індекс НОМА	16,47 \pm 1,18	4,48 \pm 0,28	2,12 \pm 0,10	< 0,05

Рівень інсуліну сироватки крові був вірогідно вищим у хворих з НС та супутнім ЦД 2 типу — на 52,8 % порівняно з групою зіставлення, представленою пацієнтами з НС без ознак ЦД 2 типу, та на 77,69 % порівняно з хворими контрольної групи.

Визначення індексу НОМА показало достовірне зростання ІР на 72,79 % у хворих основної групи, представленої пацієнтами з НС та ЦД 2 типу, порівняно з хворими, що мали НС без ознак діабету, та на 87,12 % порівняно з контрольною групою, що й характерно для ЦД 2 типу та не суперечить результатам інших досліджень [12, 15].

У результаті численних міжнародних досліджень засвідчено, що цитокіни відіграють одну із ключових ролей у патогенезі ЦД 2 типу [7, 13]. Є також дослідження щодо ролі прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6) у патогенезі ІР, судинних ускладнень ЦД 2 типу, зокрема й розвитку ІХС [4, 9, 18].

Отримані нами дані дають усі підстави вважати ІЛ-6 та ФНП- α важливою ланкою патогенезу метаболічних порушень у хворих на НС. Саме ФНП- α та ІЛ-6, за даними багатьох авторів, здатні впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну, а також ІР [9, 16, 17]. Доведено, що хронічне субклінічне запалення виступає частиною синдрому ІР, а зазначені щойно цитокіни — предикторами судинних ускладнень.

Під час нашого дослідження у хворих основної групи виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 і глюкози ($r = 0,58$, $p < 0,05$), ІЛ-6 та інсуліном ($r = 0,61$, $p < 0,05$), ІЛ-6 та індексом НОМА ($r = 0,68$, $p < 0,05$); а також прямі кореляційні зв'язки між ФНП- α і рівнем глюкози ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ФНП- α та інсуліном ($r = 0,67$, $p < 0,05$), ФНП- α та індексом НОМА

($r = 0,71$, $p < 0,05$). Тобто зростання виразності ІР у хворих на НС та ЦД 2 типу супроводжується підвищенням активності прозапальної ланки цитокінів, представленої ІЛ-6, ФНП- α , що може розглядатись як тригер дестабілізації ІХС на тлі коморбідної патології у вигляді ЦД 2 типу.

Висновки

1. При дестабілізації ішемічної хвороби серця на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу спостерігається більш виразне підвищення прозапальної цитокінової ланки у вигляді підвищення ІЛ-6 та ФНП- α , ніж у хворих на нестабільну стенокардію без супутнього цукрового діабету 2 типу.

2. При поєднанні нестабільної стенокардії та цукрового діабету 2 типу підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- α пов'язане з виявами інсулінорезистентності та порушеннями вуглеводного обміну: ІЛ-6 пов'язаний зі зростанням рівня глюкози ($r = 0,58$, $p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,61$, $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,68$, $p < 0,05$); ФНП- α — зі зростанням рівня глюкози ($r = 0,47$, $p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,67$, $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,71$, $p < 0,05$). Таким чином, цитокіни справляють як прямий, так й опосередкований вплив на процеси патогенезу цукрового діабету 2 типу у хворих на нестабільну стенокардію.

Перспективи подальших досліджень. Перспективами дослідження є аналіз взаємозв'язків між рівнем прозапальних цитокінів та показниками центральної кардіогемодинаміки у хворих на НС залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу.

Список літератури

- Бейшенкулов М.Т., Кудайбергенова Н.Т., Бондарева Л.Л., Балтабаев Т.Б. Прогнозирование сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда // Кардиология.— 2005.— Т. 45, № 5.— С. 53—54.
- Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семенов О.И. Клинико-инструментальные предикторы выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Лік. справа.— 2003.— № 7.— С. 28—31.
- Кравчун П.Г., Шелест О.М. Нестабільна стенокардія: клініка, діагностика, диференційне лікування: Навч. посіб. для студ. мед. ВНЗ / МОЗ України, Харк. держ. мед. ун-т.— Х.: Нове слово, 2006.— 267 с.
- Кравчун П.П., Біловол О.М. Активність некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу // Ліки України.— 2010.— № 8 (144).— С. 101—103.
- Сакалош В.Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів «Серцево-судинний ризик під контролем» // Медікс. Антиейджинг.— 2010.— № 2.— С.40—42.

6. Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая форма CD 14 при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа и без него // Украинский терапевтический журнал.— 2011.— № 4 (125).— С. 35—40.
7. Тронько Н.Д., Маньковский Б.Н. Государственная программа // Цукровий діабет. Лікування та діагностика.— 2011.— № 1.— С. 58—59.
8. Тригулова Р.Х. Оптимизация терапии больных нестабильной стенокардией с сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал.— 2010.— № 6.— С. 5—9.
9. Dmarello C.A. Proinflammatory cytokines // Blood.— 2000.— Vol. 118.— P. 1268—1297.
10. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // Nat. Rev. Immunol.— 2011.— Vol. 11, N 2.— P. 98—107.
11. Falk E., Shan P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circul.— 2005.— N 92.— P. 657—671.
12. Ford E.S., Giles W.H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions // Diabetes Care.— 2003.— Vol. 26, N 3.— P. 575—581.
13. Haffner S.M., D'Agostino R. J., Mykkanen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes Care.— 2009.— N 22.— P. 562—568.
14. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // Circul.— 2010.— N 91.— P. 2844—2850.
15. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. // Diabetology.— 1985.— Vol. 28.— P. 412—419.
16. VanderWal A.C., Becker A.E., Van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // Ibid.— 2009.— N 89.— P. 36—44.
17. Sharma K., Fyte B., Bongu R. et al. Lipid rich plaque with thrombus are common in unstable rest angina: observation from atherectomy tissue analysis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2008.— N 25.— P. 768—776.
18. Suskin M. Insulin resistance and risk of congestive heart failure // Eur. Heart J.— 2010.— N 21.— P. 1368—1375.

Н.С. Трифонова

Интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей- α у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа

В работе проанализировано состояние провоспалительного звена цитокинов, а именно интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей- α , у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

N.S. Trifonova

Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with unstable angina, depending on the presence or absence of type 2 diabetes mellitus

The article presents the analysis of the level of proinflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with unstable angina, depending on the presence or absence of concomitant type 2 diabetes mellitus.