

## Характер змін прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ) у хворих на нестабільну стенокардію із супутнім цукровим діабетом 2 типу

О.М.Біловол, П.Г.Кравчун, Н.С.Трифорова

Харківський національний медичний університет  
Харків, Україна

У роботі проаналізовано стан прозапальної ланки цитокінів, а саме інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих з нестабільною стенокардією в залежності від наявності або відсутності супутнього цукрового діабету 2 типу.

Зростання вираженості інсулінорезистентності у хворих з нестабільною стенокардією та цукровим діабетом 2 типу супроводжується підвищенням активності прозапальної ланки цитокінів, представленої інтерлейкіном-6, фактором некрозу пухлин- $\alpha$ , що може розглядатись як тригер дестабілізації ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, прозапальні цитокіни.

### ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) в теперішній час займає значне положення у структурі захворюваності багатьох соціально та економічно розвинених країн. В основі ІХС лежить порушення кровообігу в коронарних судинах, що призводить до недостатнього кровопостачання серцевого м'яза. Переважно ІХС зумовлюється атеросклерозом, і саме вона є основним предиктором розвитку гострого коронарного синдрому у вигляді нестабільної стенокардії (НС) або навіть гострого інфаркту міокарда [1, 3]. Причини прогресуючого перебігу ІХС обумовлені змінами з боку атеросклеротичної бляшки, ендотелію

і тромбоцитів [5, 6, 7]. До факторів, що сприяють ушкодженню атеросклеротичної бляшки, можуть бути віднесені: артеріальна гіпертензія, підвищення активності симпатoadреналової системи, вазоконстрикція (спазм коронарних артерій), наявність градієнта тиску до і після стенозу, що призводить до ослаблення структури бляшки [4]. Згідно з результатами досліджень, наявність коморбідної патології, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2 типу, має неабиякий вплив на перебіг ІХС та обумовлює несприятливий прогноз у хворих цієї когорти. Дестабілізація стенокардії у хворих на ЦД 2 типу – це яскравий прояв вже dokonаних макросудинних ускладнень, коли стає доречним обговорювати можливості максимального гальмування прогресування їх і профілактики провокування більш тяжких наслідків, включаючи і летальні [8, 11].

Розрив чи надрив ендотелію в місті розташування чи на межі з атеросклеротичною бляшкою, тромбоз в місті розриву, коронарна вазоконстрикція є основними ланками патогенезу НС [9, 10].

Дискутабельними і до теперішнього часу залишаються зміни рівнів прозапальних цитокінів у хворих з НС та ЦД 2 типу, тому що судинне запалення є основним учасником патологічних змін, що спостерігаються при атеросклерозі вінцевих артерій. Ступінь активності запалення при атеросклерозі можна роздивлятись як найбільш важливу характеристику процесів, що сприяють розвитку деструктивних змін атеросклеротичної бляшки. Вивчення цих змін має велике значення для пошуку предикторів гострого коронарного синдрому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР)

Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Метою дослідження було оцінити змін прозапальної ланки цитокінів шляхом визначення ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 у хворих з нестабільною стенокардією на фоні супутнього цукрового діабету 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами біло проведено обстеження 104 хворих на НС, які були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу. 1 групи склали 60 хворих на НС із супутнім ЦД 2 типу, 2 групу склали 44 пацієнти з НС, у яких було виключено діагноз ЦД 2 типу. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб. Серед обстежених було 58 жінок та 46 чоловіків. Середній вік обстежених склав  $65,6 \pm 7,4$  року.

Діагноз верифікували згідно з чинними критеріями МОЗ України (наказ №436 від 03.07.2006 р. МОЗ України «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST»).

Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом у капілярній крові, взятій натще-серце. Нормальним вважався рівень глюкози 3,3-5,5 ммоль/л. При значенні даного показника більш 5,6 ммоль/л, виявленому після дворазового вимірювання протягом 2-3 днів, призначалася консультація ендокринолога.

Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору «ELISA» (США). Очікуваний діапазон значень інсуліну в нормі 2,0-25,0 мкОд/мл.

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

могою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Концентрацію ФНП- $\alpha$  визначали за допомогою набору «Альфа-ФНО-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для визначення інсулінорезистентності (ІР) використовували індекс НОМА (homeostasis model assessment). Цей критерій був запропонований на підставі визначення рівня верхнього квартиля розподілу даних у дослідженні NHANES III [6]. Мірою ІР вважалася значення індексу НОМА більш 2,68.

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на НС та ЦД 2 типу спостерігається вірогідне підвищення рівня ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  при співставленні як з групою порівняння, представленою пацієнтами з НС без ЦД 2 типу, так і з контрольною групою. Для визначення стану вуглеводного обміну визначено концентрації глюкози, інсуліну та рівень інсулінорезистентності з використанням індексу НОМА. Дослідження рівня глюкози у хворих основної групи, представленої пацієнтами з НС та ЦД 2 типу, показало достовірне підвищення досліджуваного показника в порівнянні з хворими групи співставлення, до якої увійшли пацієнти з НС без ознак ЦД 2 типу, та контрольної групи.

ТАБЛИЦЯ 1

Показники ІЛ-6 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у хворих на нестабільну стенокардію в залежності від наявності ЦД 2 типу ( $M \pm m$ )

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на НС із ЦД 2 типу (n=60)	Хворі на НС без ЦД 2 типу (n=46)	p
Інтерлейкін-6, пкг/мл	53,21 $\pm$ 3,89	40,36 $\pm$ 3,57	<0,05
Фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , пкг/мл	73,22 $\pm$ 4,43	60,18 $\pm$ 4,31	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	10,8 $\pm$ 0,10	4,87 $\pm$ 0,03	<0,05
Інсулін, мкОд/мл	43,35 $\pm$ 2,54	20,46 $\pm$ 0,39	<0,05
Індекс НОМА	16,47 $\pm$ 1,18	4,48 $\pm$ 0,28	<0,05

Рівень інсуліну сироватки крові був вірогідно вищим у хворих на НС та із супутнім ЦД 2 типу порівняно з групою зіставлення, представленою пацієнтами з НС без ознак ЦД 2 типу, та контрольною групою.

Визначення індексу НОМА показало достовірне зростання інсулінорезистентності у хворих основної групи, представленої пацієнтами з НС та ЦД 2 типу, порівняно з хворими, що мали НС без ознак діабету, та контрольною групою (табл. 1).

У літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про дослідження ІЛ-6 у хворих на ЦД 2 типу. При цьому так і не було виявлено змін рівня ІЛ-6 у хворих із порушенням вуглеводного обміну та НС, також у хворих з НС без порушень вуглеводного обміну. У той же час виявлено підвищення ІЛ-6 у хворих з ІХС [2].

Представляє інтерес визначення характеру кореляційних зв'язків у хворих основної групи. Знайдено прямі зв'язки між ІЛ-6 і рівнем глюкози ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-6 та інсуліном ( $r=0,61$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-6 та індексом НОМА ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ); ФНП- $\alpha$  і рівнем глюкози ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  та інсуліном ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  та індексом НОМА ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ). Тобто зростання вираженості інсулінорезистентності у хворих на НС та ЦД 2 типу супроводжується підвищенням активності прозапальної ланки цитокінів, представленої ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , що може розглядатись як тригер дестабілізації ІХС.

## ВИСНОВКИ

1. Наявність супутнього цукрового діабету 2 типу у пацієнтів з нестабільною стенокардією характеризується присутністю елементів інсулінорезистентності за даними індексу НОМА.

2. У хворих на нестабільну стенокардію за наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу спостерігається висока активність ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6.

3. Поєднання нестабільною стенокардією та цукрового діабету 2 типу характеризується більш вираженим зростанням активності прозапальної цитокінової ланки, представленої ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6.

Перспективами дослідження є аналіз взаємозв'язків між рівнем прозапальних цитокінів та показниками центральної кардіогемодинаміки у хворих з нестабільною стенокардією в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кравчун Н.О. Роль окремих компонентів метаболічного синдрому у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Н.О.Кравчун // Ендокринологія. — 2005. — Т. 10, №2. — С. 156-164.
2. Кравчун П.П. Активність некрозу пухлин- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу / О.М.Біловол, П.П.Кравчун // Ліки України. — 2010. — №8 (144). — С. 101-103.
3. Бейшенкулов М.Т. Прогнозирование сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда / М.Т.Бейшенкулов, Н.Т.Кудайбергенова, Л.Л.Бондарева, Т.Б.Балтабаев // Кардиология. — 2005. — Т. 45, №5. — С. 53-54.
4. Воронков Л.Г. Клинико-инструментальные предикторы выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка / Л.Г.Воронков, Г.В.Яновский, Е.В.Устименко, О.И.Семененко // Лік. справа. — 2003. — №7. — С. 28-31.
5. Серкова В.К. Вміст цитокінів та С-реактивного протеїну у хворих з хронічною серцевою недостатністю / В.К.Серкова, О.В.Майко // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — №3. — С. 64-67.
6. Falk E. Coronary plaque disruption / E.Falk, P.K.Shan, V.Fuster // Circul. — 2005. — №92. — P. 657-671.
7. Van der Wal A.C. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology / A.C.VanderWal, A.E.Becker, C.M.Van der Loos [et al.] // Ibid. — 2009. — №89. — P. 36-44.
8. Sharma K. Lipid rich plaque with thrombus are common in unstable rest angina: observation from atherectomy tissue analysis / K.Sharma, B.Fyte, R.Bongu [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — №25. — P. 768-776.
9. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P.Libby // Circul. — 2010. — №91. — P. 2844-2850.
10. Ford E.S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / E.S.Ford, W.H.Giles // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, №3. — P. 575-581.
11. Suskin M. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / M.Suskin // Eur. Heart J. — 2010. — №21. — P. 1368-1375.

**А.Н.Біловол, П.Г.Кравчун, Н.С.Трифорова.**  
**Интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, провоспалительные цитокины.

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

Нарастание выраженности инсулинорезистентности у больных с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа сопровождается повышением активности провоспалительного звена цитокинов, представленного интерлейкином-6, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , что может рассматриваться как триггер дестабилизации ишемической болезни сердца.

**O.M.Bilovol, P.G.Kravchun, N.S.Trifonova.**  
**The level of proinflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with unstable angina, depending on the presence or absence of concomitant diabetes mellitus type 2 is analyzed in the article. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** unstable angina, type 2 diabetes, chronic heart failure, insulin resistance, and proinflammatory cytokines.

Increase the severity of insulin resistance in patients with unstable angina and type 2 diabetes is accompanied by increased activity of proinflammatory cytokines links provided by interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , which can be regarded as a trigger dестабилизация of coronary artery disease.

Надійшла до редакції 19.02.2013 р.