

Ефективність імуотропної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом в умовах йодного дефіциту

Н.В. СКРИПНИК

/ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»/

Резюме

Ефективність імуотропної терапії у больних сахарним діабетом 2-го типа с метаболіческим синдромом в условиях йодного дефіцита

Н.В. Скрипник

В статье проанализировано комплексное влияние тимомиметика аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин-гексапептида у больных сахарным диабетом 2-го типа со стойкими иммунологическими расстройствами. Доказана эффективность, безопасность и патогенетическое действие препарата у больных сахарным диабетом 2-го типа. Препарат достоверно нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, улучшает качество фагоцитоза у больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболіческим синдромом. Современные возможности иммунодиагностики позволяют своевременно обнаруживать иммунную дисфункцию, а иммунокорректирующие препараты способны эффективно потенцировать базисное лечение и вторичную профилактику при метаболіческом синдроме.

Ключевые слова: метаболіческий синдром, иммунная система, тимомиметик, йодный дефицит

Summary

The Effectiveness of Immunotropic Therapy in Patients Diabetes Mellitus of Type 2 with Metabolic Syndrome with in Iodine Deficiency

N.V. Skrypnyk

The manual covers analysis of a complex influence of timomimetic arhynyl-alpha-aspartyl-lyzyl-plunged-tyrosyl-arhynyn-heksapeptyda, on sufferers from type 2 diabetes with persistent immunological disorders. Proved is the effectiveness, safety and pathogenetic influence of on sufferers from type 2 diabetes. The drug reliably normalizes indexes of cellular, humoral immunity, improves the quality of phagocytosis in patients suffering sugar diabetes with metabolic syndrome. Present-day capabilities of immunodiagnosis allow to detect the immune dysfunction in time, and the immune correcting preparation can effectively potentiate the basic treatment and secondary prophylaxis at metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, timomimetic, immune system, iodine deficiency

Згідно з однією із гіпотез, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу розвивається внаслідок порушень нормального функціонування механізмів неспецифічної резистентності організму. Ступінь і глибина імунопатологічних змін залежать від важкості, тривалості хвороби і є прогностичним критерієм розвитку ускладнень при ЦД 2-го типу [2, 3, 4]. Стійкі імунологічні відхилення в значній мірі торкаються порушень Т-клітинної ланки імунітету, гуморальної ланки імунітету, стійкого дисбалансу цитокінового профілю в бік гіперактивності окремих прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF-α) та гострофазних протеїнів (СРБ) [6]. Адипоцити продукують низку адипоцитокінів (лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, TNF-α, ІЛ-6), що відіграють важливу роль в регуляції енергетичного балансу, інсулінової чутливості, імунологічної відповіді та стану кровоносних судин [2]. Надмірний рівень ІЛ-6, TNF-α, СРБ, з одного боку, створюють умови до пролонгації запальних процесів (є маркерами хронічного запалення), а з іншого, як доведено, відіграють провідну роль у формуванні ендотеліальної дисфункції, яка і є причиною багатьох ускладнень ЦД (ІХС, АГ, нефропатії, ангіопатії) [7]. Активність системи цитокінів відіграє суттєву роль у патогенезі метаболічного синдрому (МС), ІХС та є маркером важкості та предиктором прогресування цих захворювань. Гіперглікемія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність (ІР) і адаптивна гіперінсулінемія впливають на клітини імунної системи, сприяють розвитку

метаболічної імунодепресії, формуючи стійке імунологічне порушення [1, 5, 6, 8]. Стійкі відхилення в імунній системі є основою для формування та прогресування ускладнень ЦД 2-го типу. У зв'язку з цим постає необхідність поглибленого вивчення вказаної проблеми, а також дослідження терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів порушень імунної системи в умовах йодного дефіциту.

Мета дослідження – оцінити вплив імунокоригуючого засобу, що містить аргиніл-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінин-гексапептид, на показники клітинного, гуморального імунітету, ступінь ІР, рівень адипоцитокінів та прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2-го типу з МС.

Матеріали та методи дослідження

Для виявлення ознак МС у обстежуваних осіб використовувалися критерії Міжнародної діабетичної федерації (2005 р.). Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу НОМА-ІР. Показник НОМА-ІР обчислювався за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22.5}$. Використовуючи показники індексу маси тіла (ІМТ), ступінь загального ожиріння оцінювали згідно з рекомендаціями ВОЗ (1997). ІМТ вважався у межах норми при його значенні < 24 кг/м²; окруж-

ність талії (ОТ) < 80 см у жінок і < 94 см у чоловіків, показник НОМА ІR в нормі не повинен перевищувати 2,77. Проводилось дослідження рівня глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії глюкозооксидазним методом за допомогою апарату «Ексан». Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи D-10™ компанії «Bio-Rad» (USA). Визначення концентрації ендогенного інсуліну (ЕІ), кортизолу проводили методом імуноферментного аналізу з використанням аналізатора «Stat Fax – 303» набором реактивів DRG (USA). С-реактивний білок (СРБ) ELISA визначали твердофазовим ферментним зв'язаним імуносорбентним аналізом реактивами фірми «DAI» (USA). Визначення концентрації інтерлейкіну-6 (ІL-6) та фактору некрозу пухлин-α (ТNF-α) методом ELISA проводилось з використанням набору реактивів Diaclone (France). Проведено стандартні тести на оцінку функції клітинного, гуморального імунітету та фагоцитарної активності. Кількість CD3, CD4, CD16, CD22, CD8, CD4/CD8 визначали за методом імунофлуоресценції (Статус) набором моноклональних і поліклональних антитіл ООО «Сорбент»; рівні імуноглобулінів: ІgM, ІgG, ІgA визначали методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ; ІgЕ сироватки крові за методом, запропонованим Желтавою В.В, Чекотило В.М., із застосуванням анти-ІgЕ сироватки в реакції зв'язування комплекменту; активності фагоцитозу (ФЧ, ФІ) – за методом аналізу внутрішньоклітинного кілінгу з використанням *Candida albicans*. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу у даних «STATISTICA» на персональному комп'ютері Pentium-IV та із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних результатів.

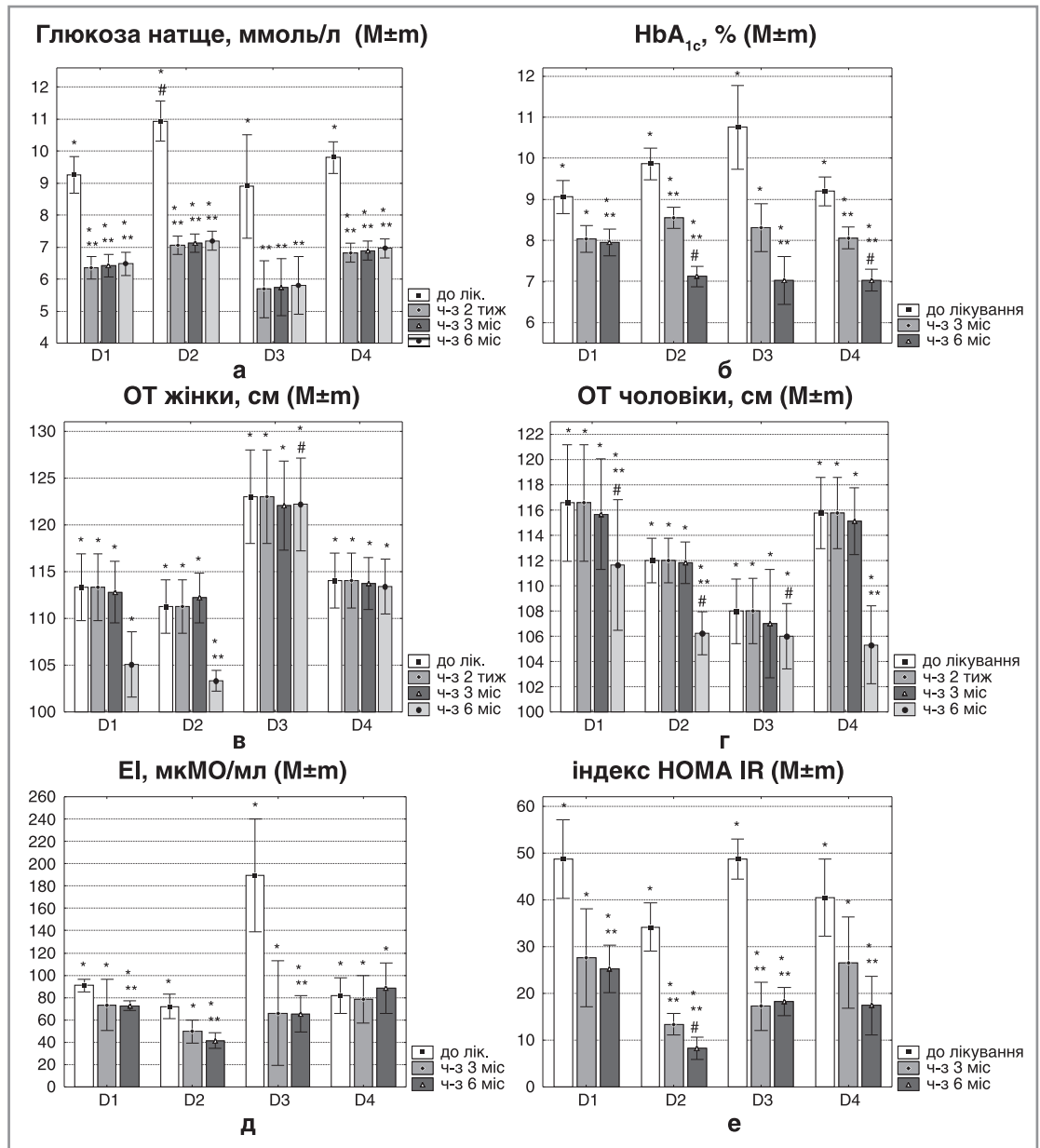


Рис. 1. Динаміка зміни показників вуглеводного обміну при застосуванні тимоміметика на фоні базової терапії: а – глюкоза натще; б – глікозильований гемоглобін; в – обвід талії у жінок; г – обвід талії у чоловіків; д – ендогенний інсулін; е – індекс НОМА-ІR

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (P<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (P<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи А (P<0,05).

Результати та їх обговорення

Обстежений 61 хворий на ЦД 2-го типу з МС (група D), які отримували препарати базової терапії із застосуванням імунокоригуючого засобу, тимоміметика, що містить аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептид – 0,005% розчин 1,0 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів, далі 1,0 мл внутрішньом'язово через день 5 разів, а в подальшому 1,0 мл внутрішньом'язово – 1 раз на 21 день тривало, здійснюючи імунологічний контроль 1 раз на три місяці. Хворі були також розподілені на чотири репрезентативні за віком, статтю, ступенем компенсації ЦД підгрупи: 1 підгрупа – хворі з МС і наявністю йодного дефіциту (ІД)

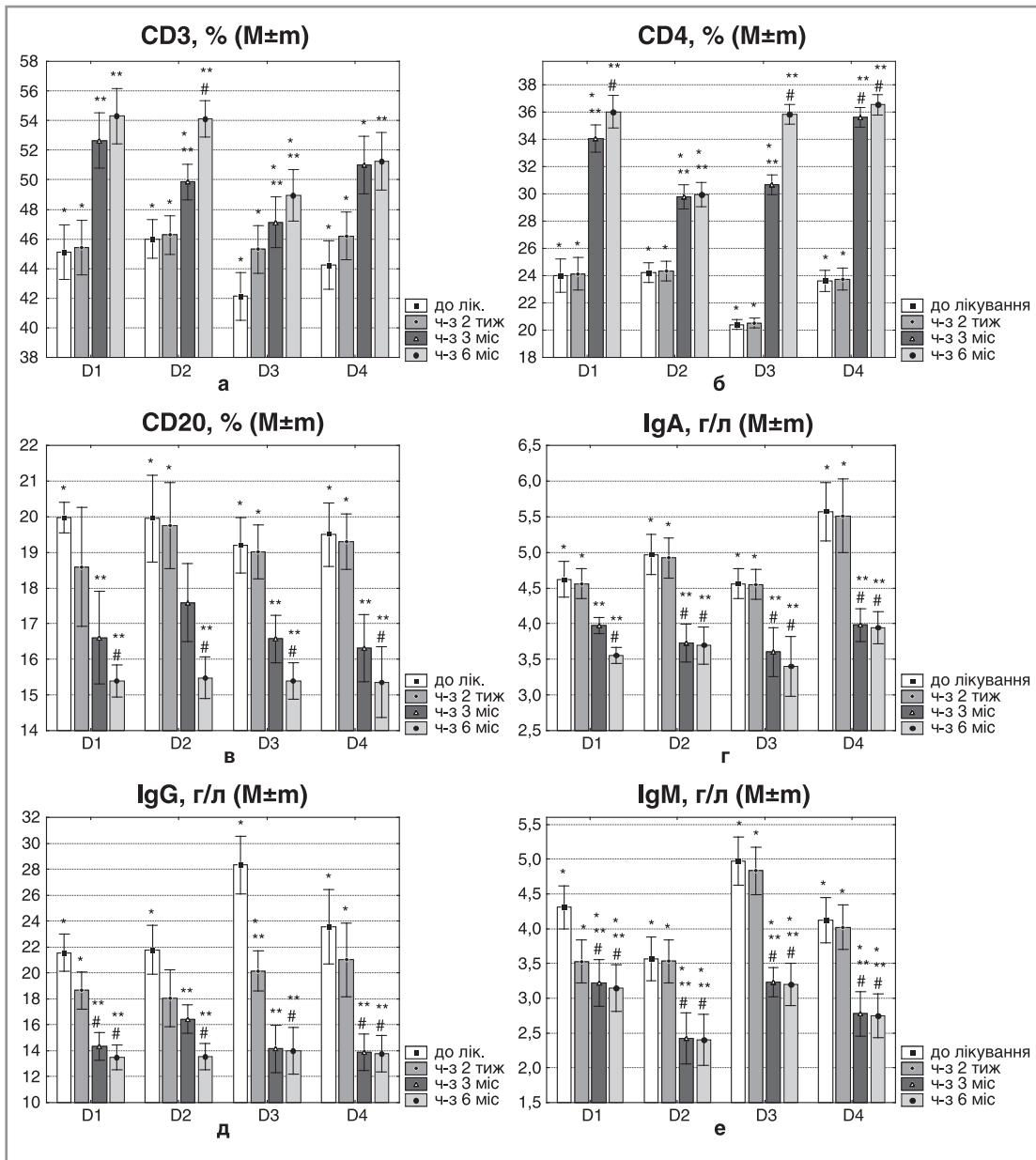


Рис. 2. Динаміка зміни показників клітинного, гуморального імунітету при застосуванні тимоміметика на фоні базової терапії: а – Т-лімфоцити (CD₃); б – Т-лімфоцити хелпери (CD₄); в – В-лімфоцити (CD₂₀); г – імуноглобулін А; д – імуноглобулін G; е – імуноглобулін М

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (P<0,05); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (P<0,05); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи А (P<0,05).

(1D), 2 підгрупа – хворі з МС без ЙД (2D), 3 підгрупа – хворі з МС та гіпотиреозом (3D), 4 підгрупа – хворі з МС та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) (4D). Контрольна група (група А: підгрупи 1А, 2А, 3А, 4А) складалася із 64 хворих на ЦД 2-го типу з МС, які отримували базову терапію: дієтичне харчування (стіл № 9); цукрознижуючі препарати бігуанідів: метформін до 2550 мг/добу та препарати групи сульфонілсечовини: гліметірид до 4 мг на добу. У випадках необхідності призначалась інсулінотерапія. Хворі отримували також гіпотензивні препарати: інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів ангіотензину II, діуретики, ацетилсаліцилову кислоту, препарати магнію, хворі

підгрупи 3А отримували L-тироксин. Стан хворих оцінювали при поступленні у стаціонар на 14-й день лікування та через 3 і 6 місяців.

При лікуванні хворих основної групи було застосовано імуномодулюючий препарат, тимоміметик, що містить аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валіл-тирозил-аргінін-гексапептид і належить до четвертої генерації тимоміметичних препаратів, є синтетичним аналогом поліпептидів гормонів тимусу. Основними показаннями до призначення імунокоригуючого засобу були: стійка тривала лейкопенія, нейтропенія, стійке зниження абсолютного числа лімфоцитів (АЧЛ): в період ремісії – <1,5×10⁹, в період декомпенсації – <2,0×10⁹; порушення клітинного імунітету: зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3+) < 45%, Тх (CD4+) < 20%, порушення ІРІ (CD4+/CD8+) – <1,5 в період ремісії та < 2,0 в період декомпенсації; порушення гуморального імунітету – гіпогаммаглобулінемія (зниження рівня антитіл ІgG, ІgМ), чи дисгаммаглобулінемія; порушення неспецифічного імунітету – зниження показників фагоцитарної активності – фагоцитарне число (ФЧ) < 4, фагоцитарний індекс (ФІ) < 40%; цитокіновий дисбаланс – надмірно високі рівні TNF-α, IL-6 у поєднанні з низьким рівнем адипонектину.

Після проведеного лікування за клінічними та лабораторними показниками встановлено, що більш ефективними були результати лікування хворих основної групи (група D) у порівнянні з контрольною (група А). Нами встановлено, що під впливом лікування тимоміметиком – аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валіл-тирозил-аргінін-гексапептидом на фоні базової терапії рівень глюкози крові та постпрандіальна гікемія вірогідно знижувались уже через 2 тижні лікування, 3 та 6 місяців (p<0,05), але не вірогідно нижчими від показників у групі контролю (група А) (p₁₋₄<0,05) (рис. 1). Аналіз результатів дослідження ступеня глікування гемоглобіну (HbA_{1c}) показав, що під впливом терапії препаратом, що

містить тимоміметик, на фоні базової терапії вміст глікозильованого гемоглобіну крові через 6 місяців лікування вірогідно знизився в групі 1D на 12,3%, 2D – на 27,8%, 3D – на 34,8% та 4D – на 23,6% ($p_{1-4} < 0,05$). Слід також констатувати метаболічний вплив даної терапії у відношенні корекції вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з МС, що підтверджується вірогідною різницею показників HbA_{1c} після лікування у хворих в 2D та 4D групах від показників групи контролю ($p_{2,4} < 0,05$). Водночас, через 6 місяців після лікування рівень інсуліну в крові хворих 1D, 2D та 3D групах знизився відповідно на 20%, 42,5% та 65,4% ($p_{1,2,3} < 0,05$), але не був вірогідно нижчим від показників відповідних груп контролю ($p > 0,05$). Одночасно було виявлено, що індекс IP – індекс НОМА-IR у хворих досліджуваної D групи після проведеного курсу лікування знизився через 6 місяців: у 1D групі в 1,9 разу, 2D групі – у 4,1 разу; 3D групі – у 2,7 разу, 4D групі – у 2,3 разу ($p_{1-4} < 0,05$) і був вірогідно нижчим від показників у групах контролю ($p_2 < 0,05$). Одночасно спостерігалось також вірогідне зменшення ОТ у жінок та чоловіків через 6 місяців лікування тимоміметиком на фоні базової терапії ($p_{1-4} < 0,05$) і був вірогідно нижчим від показників у групах контролю ($p_{1,2,3} < 0,05$). Наведені дані вказують на істотний внесок терапії аргініл-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептидом щодо компенсації ЦД та подоланні IP в цілому.

Аналізуючи показники клітинного, гуморального імунітету у хворих на ЦД 2-го типу з МС в динаміці лікування тимоміметиком на фоні базової терапії (рис. 2), слід констатувати потужний імунорегулюючий вплив у відношенні корекції вторинного набутого не-СНІД асоційованого метаболічного імунодефіциту з комбінованими порушеннями в усіх обстежених групах: суттєве покращення значень імунологічних показників (підвищення кількості CD3, CD4, CD8,

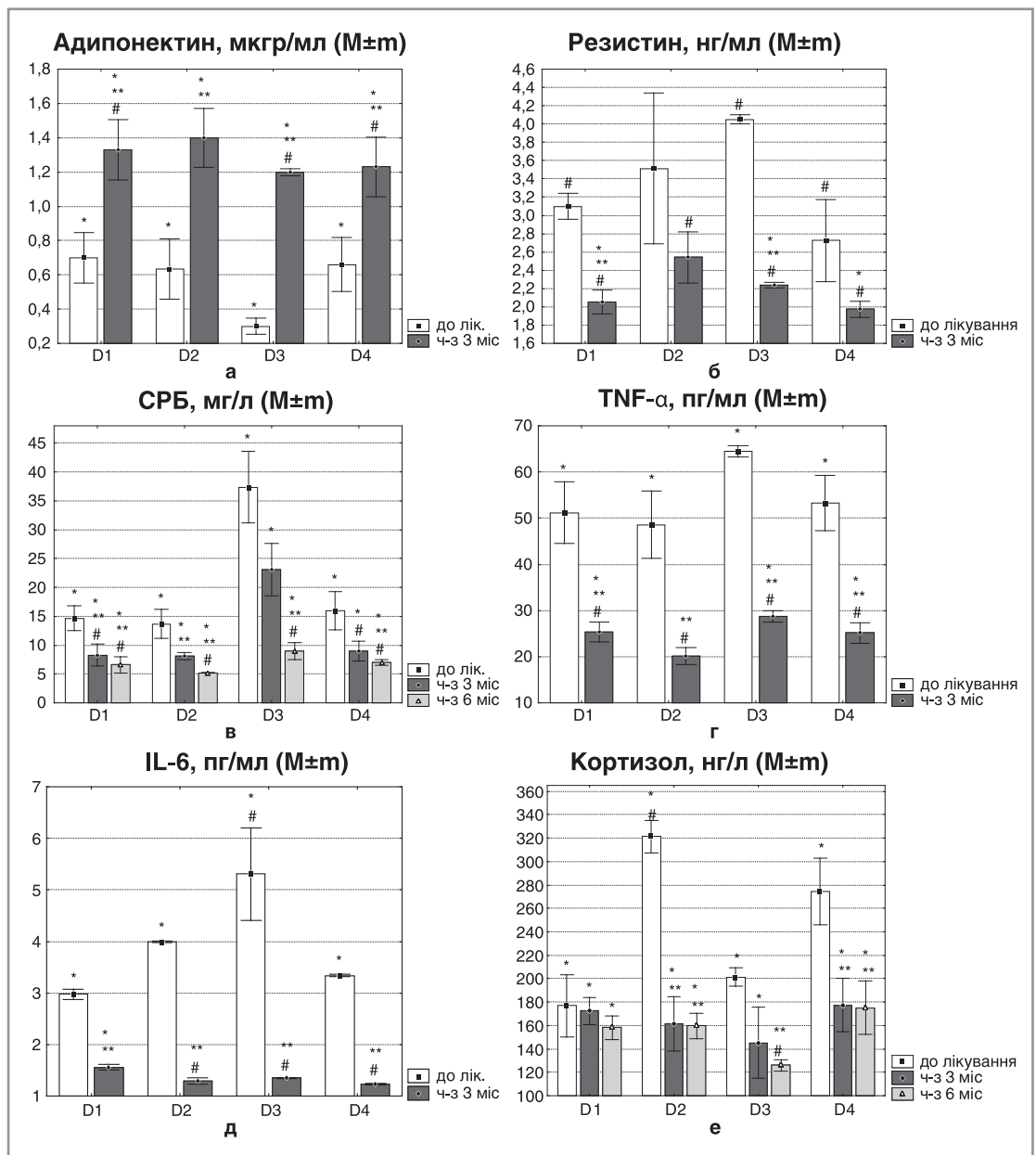


Рис. 3. Динаміка рівня показників адипонектину, резистину, прозапальних цитокінів, СРБ та кортизолу при застосуванні тимоміметика на фоні базової терапії: а – адипонектин; б – резистин; в – С-реактивний білок; г – фактор некрозу пухлин-α; д – інтерлейкін-6; е – кортизол

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($P < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($P < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи А ($P < 0,05$).

лімфоцитів, IRI, фагоцитарної активності, показників ФІ, ФЧ, нормалізація продукції IgM, IgG. У окремих хворих (26%) імунологічні показники досягли рівня здорових осіб. Позитивна динаміка відмічена і у хворих з гіпотиреозом. У цьому зв'язку слід також підкреслити, що під впливом тимоміметика на фоні базової терапії через 6 місяців лікування показник CD3 в 1D групі підвищився на 20,4%, в 2D групі – на 17,6%, в 3D групі – на 16,2%, в 4D групі – на 15,8% ($p_{1-4} < 0,05$) та був вірогідно вищим у порівнянні з показниками контролю ($p_2 < 0,05$); показник CD4 в 1D групі збільшився на 50%, в 2D групі – на 23,7%, в 3D групі – на 30,5%, в 4D – на 15,8% ($p_{1-4} < 0,05$) та був вірогідно вищим у порівнянні з показниками контролю

($p_{1,3,4} < 0,05$), а показник CD8 в 1D групі збільшився на 41,2%, в 2D групі – на 20,2%, в 3D групі – на 40,2%, в 4D – на 17,5% ($p_{1-4} < 0,05$) та був теж вірогідно вищим у порівнянні з показниками контролю ($p_{1-4} < 0,05$). Особливо позитивним було відновлення фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів. У цьому зв'язку також доведено не лише вірогідне збільшення фагоцитарного числа (ФЧ) під впливом терапії тимоміметиком вже через 3 місяці лікування в 1D групі на 17,4%, в 2D групі – на 9,6%, в 3D групі – на 19,4%, в 4D групі – 19,6% ($p_{1-4} < 0,05$), але й збільшення його у порівнянні з показниками контролю ($p_{2,4} < 0,05$). Одночасно виявлено подальше збільшення ФЧ через 6 місяців лікування в усіх групах спостереження. Цікавим фактом виявилася і динаміка рівня імуноглобулінів на фоні лікування. Так, відзначено, що рівень імуноглобуліну IgG на фоні прийому тимоміметика вирівнюється незалежно від вихідного рівня (гіпер- чи гіпопродукція). Водночас нормалізується рівень IgM, але залишається дещо підвищеним рівень IgA. Крім того, нами виявлено не лише вірогідне зниження рівня IgA вже через 3 місяці лікування аргінін-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептидом на фоні базової терапії та подальше їх зниження через 6 місяців у 1D групі на 23%, в 2D групі – на 25,8%, в 3D групі – на 25,4%, в 4D – 29,3% ($p_{1-4} < 0,05$), але й збільшення їх у порівнянні з показниками контролю ($p_{1-4} < 0,05$). Водночас констатовано вірогідне зменшення рівня IgG вже через 3 місяці лікування та подальше їх зниження через 6 місяців в 1D групі на 37,4%, в 2D групі – на 37,9%, в 3D групі – на 49,4%, в 4D – 41,5% ($p_{1-4} < 0,05$) та підвищення їх у порівнянні з показниками контролю ($p_{1-4} < 0,05$). При цьому також констатовано зменшення рівня IgM вже через 3 місяці лікування та подальше їх зниження через 6 місяців в групі 1D на 27%, в групі 2D – на 32,8%, в групі 3D – на 30%, в групі 4D – 33,3% ($p_{1-4} < 0,05$) та підвищення їх у порівнянні з показниками контролю ($p_{1-4} < 0,05$). У хворих контрольної групи (група А), які отримували тільки базову терапію, рівні імуноглобулінів мали тенденцію до нормалізації, проте різниця до і після лікування не була достовірною.

Оцінюючи рівень гормонів жирової тканини – адипонектину та резистину, прозапальних цитокінів – TNF- α , IL-6 та СРБ, EI, кортизолу у хворих на ЦД 2-го типу з МС (рис. 3.) в умовах йодного дефіциту в динаміці лікування аргінін-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептидом на фоні базової терапії, нами виявлені наступні результати: через 3 місяці від початку лікування було зареєстровано збільшення рівня адипонектину у хворих 1D групи – в 1,9 разу, 2D групи – у 2,2 разу, 3D групи – у 4 рази, 4D – в 1,9 разу у порівнянні з показниками до лікування ($p_{1-4} < 0,05$) з вірогідною різницею показників в групах контролю ($p_{1,3,4} < 0,05$). Водночас констатовано також вірогідне зниження рівня резистину у хворих 1D групи – в 1,5 разу, 2D групи – в 1,4 разу, 3D групи – в 1,8 разу, 4D групи – в 1,4 разу у порівнянні з показниками до лікування ($p_{1,3} < 0,05$).

Аналізуючи динаміку рівнів прозапальних цитокінів та СРБ, слід також констатувати наявність впливу терапії тимоміметиком на активацію системи прозапальних цитокінів та формування мікрозапалення у хворих з МС та ЦД 2-го типу в усіх обстежених групах, через 6 місяців від початку лікування було зареєстровано зниження рівня СРБ у хворих 1D групи – у 2,2 разу, 2D групи – у 2,6 разу, 3D групи – у 4,1 разу, 4D групи – у 2,3 разу у порівнянні з показниками до лікування ($p_{1-4} < 0,05$) з вірогідною різницею показників в групах контролю ($p_{1-4} < 0,05$). Водночас виявлено також вірогідне зменшення рівня TNF- α через 3 місяці від початку лікування у хворих 1D групи – у 2 рази, 2D групи – у 2,4 разу, 3D групи – у 2,2 разу, 4D групи – у 2,1 разу у порівнянні з показниками до лікування

($p_{1-4} < 0,05$). Слід також відзначити, що нами спостерігались вірогідні зміни рівня IL-6 у хворих 1D групи – в 1,9 разу, 2D групи – у 3 рази, 3D групи – у 3,9 разу, 4D групи – у 2,7 разу у порівнянні з показниками до лікування ($p_{1-4} < 0,05$). Слід також наголосити, що при цьому було виявлено вірогідне зменшення рівня СРБ, TNF- α , IL-6 з показниками в усіх групах контролю ($p_{1-4} < 0,05$). Крім того, слід також відзначити, що встановлено істотне зниження рівня кортизолу під впливом терапії тимоміметиком на фоні базового лікування через 3 і 6 місяців: у хворих 2D групи – на 50,3%, у хворих 3D групи – на 37,4%, 4D групи – 36,2% у порівнянні з показниками до лікування ($p_{1,3,4} < 0,05$) та були вірогідно нижчими в 3D групі від показників у контролі ($p_3 < 0,05$).

Як результат, при порівнянні динаміки імунологічних показників у хворих основної (група D) та контрольної (група А) груп після лікування виявлено, що у хворих, котрі отримували імунотерапію, відмічено значне покращання імунологічних показників після лікування. Базова терапія, яку традиційно отримують хворі на ЦД 2-го типу з МС, не може у повній мірі покращити стан імунної системи. Хворим на ЦД 2-го типу показано та патогенетично обґрунтовано призначення імунокоригуючої терапії. Під впливом комплексного лікування (поєднання базової терапії з імунокорекцією тимоміметиком) було досягнуто покращення метаболічних показників, зменшення ознак ІР, отримано позитивний імунокоригуючий результат. Імунокоригуючий препарат у даній ситуації має прямий патогенетичний вплив через ряд механізмів: активація антиоксидантних резервів, протизапальна дія, відновлення фагоцитарної активності та завершеності фагоцитозу, нормалізація профілю цитокінів тощо. Імунокоректор аргінін-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептид показаний при гіпотиреозі в складі комбінованої терапії як нейрорегуляторний пептид.

Висновки

1. Застосування імунокоригуючої терапії препаратом, що містить аргінін-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептид у хворих на ЦД 2-го типу з МС достовірно нормалізує показники клітинного та гуморального імунітету, при зростанні рівня адипонектину, зниженні рівня резистину, TNF- α , IL-6, СРБ та ознак ІР.
2. Констатовано метаболічний вплив терапії тимоміметиком у відношенні корекції вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з МС, що підтверджується вірогідною різницею показників Hb_{A1c} індексу HOMA-IR в результаті лікування хворих з використанням імунопрепарату від показників контролю, що вказує на суттєву роль терапії аргінін-альфа-аспартил-лізіл-валил-тирозил-аргінін-гексапептидом щодо компенсації ЦД та подолання ІР в цілому.

Перспективою подальших досліджень є вивчення корелятивних взаємозв'язків показників клітинного, гуморального імунітету у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом з критеріями йодної недостатності в Карпатському регіоні.

Перелік літератури знаходиться в редакції