

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ЦИТОКІНОВИЙ ДИСБАЛАНС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕ-Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА*

Алтуніна Н. В.

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
alt-natalia@yandex.ua*

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є широко розповсюдженою метаболічною патологією, асоційованою з високою серцево-судинною захворюваністю та смертністю. Патологічні механізми, що лежать в основі ЦД та його макросудинних ускладнень, включають оксидативний стрес і запалення [1]. Висока прооксидантна активність призводить до окислювального ушкодження тканин вільними радикалами і утворення високотоксичних речовин, таких як маломовий діальдегід та продукти перекисного окислення ліпідів, що сприяє інсулінорезистентності (ІР). За даними деяких дослідників окислювальний стрес та ІР пов'язані з підвищенням рівня фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного білку (СРБ) та інших маркерів системного запалення [2–4].

Прозапальні цитокіни при ЦД впливають не лише на формування інсулінорезистентності периферичних тканин, але й відіграють важливу роль у зниженні інсулінопродукуючої здатності підшлункової залози [5]. Деякі автори вважають, що активація системи цитокінів відіграє суттєву роль в патогенезі метаболічних порушень, ішемічної хвороби серця (ІХС), та є маркером важкості і предиктором прогресування цих захворювань [6].

Так, активовані цитокіни, підсилюючи продукцію глюкокортикоїдів, зумовлюють лейкоцитоз, сприяють збільшенню швидкості осідання еритроцитів, активації каскадів комплементу та коагуляції, що відіграє важливу роль у патогенезі і прогресуванні процесів судинного ураження, виникненні та дестабілізації атеросклеротич-

*Роботу виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця «Порушення ліпідного, вуглеводного та білкового обміну у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією, можливість медикаментозної корекції» (державний реєстраційний №0113U004672).

Установою, що фінансує роботу, є МОЗ України. Частково дослідження виконано за власні кошти автора статті.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 26.07.2016.

них бляшок і тромботичній оклюзії судин [7–9]. В проспективному дослідженні В. J. Scholten та співдосл. [10] було виявлено асоціацію маркерів запалення у хворих на ЦД 2 типу з кардіоваскулярною захворюваністю і смертністю та з прогресуванням кальцинозу коронарних артерій.

З огляду на вищезазначене, метою даного дослідження стало вивчення вмісту СРБ, прозапальних ІЛ-6 та ФНП- α та протизапального ІЛ-10 у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 115 хворих (74 чоловіки та 41 жінка, середній вік хворих — $60,98 \pm 0,96$ р.), серед них 50 — пацієнти з ЦД 2 типу, які перенесли не-Q-ІМ (основна група), 33 хворих з ІМ в анамнезі без супутнього ЦД (група 1) та 32 пацієнти з ЦД 2 типу без перенесеного ІМ (група 2). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена у таблиці 1.

Критеріями включення хворих у дослідження були наступні: 1) ЦД 2 типу у стадії компенсації/субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) перенесений в анамнезі не-Q-ІМ; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність у хворого ЦД 1 типу; 2) декомпенсований ЦД 2 типу; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III–IV ФК; 7) захворювання печінки та нирок.

На момент обстеження хворі отримували базисну терапію: інгібітори АПФ,

β -адреноблокатори, статини, антиагреганти та пероральну гіпоглікемічну терапію.

Всім включеним у дослідження хворим проводили визначення концентрації СРБ у сироватці крові методом латекс-турбідиметрії на аналізаторі Cobas 6000 (Швейцарія). Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α та протизапального ІЛ-10 у сироватці крові вимірювали імуноферментним методом із використанням наборів реагентів А-8768 ІЛ-6-ИФА-БЕСТ, А-8756 альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ та А-8774 ІЛ-10-ИФА-БЕСТ виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) на аналізаторі «HUMAREADER» (Німеччина). Одиниці вимірювання для СРБ — мг/л, а для ІЛ — пг/мл.

Для дослідження вуглеводного обміну визначали рівень глюкози натще (ГН) та постпрандіальну глікемію (ППГ) глюкозооксидантним методом, рівень HbA_{1c} імунотурбідиметричним методом та рівень інсуліну імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 (Швейцарія). Одиниці вимірювання для глюкози — ммоль/л, HbA_{1c} — %

Т а б л и ц я 1

Загальна клінічна характеристика обстежених хворих (M \pm m)

Показники	Основна група (n = 50)	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 32)
Вік, M \pm m років	61,71 \pm 1,59	61,09 \pm 1,13	60,61 \pm 1,21
Стать (n, %):			
чоловіча	32 (64,0 %)	22 (66,7 %)	20 (62,5 %)
жіноча	18 (36,0 %)	11 (33,3 %)	12 (37,5 %)
Давність ІМ, M \pm m років	4,72 \pm 0,48	5,09 \pm 0,50	—
Давність ЦД, M \pm m років	8,23 \pm 0,69	—	7,66 \pm 0,71

П р и м і т к а. Різниця показників між групами статистично недостовірна ($p > 0,05$).

та інсуліну — мкОд/мл. Індекс інсулінорезистентності НОМА розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ІН} \cdot \text{ГН}}{22,5},$$

де ІН — інсулін натще (мкОд/мл), ГН — глюкоза натще (ммоль/л).

Забір крові у пацієнтів здійснювався натщесерце (останній прийом їжі становив > 10 годин до забору крові).

Обстеження пацієнтів проводили на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі отриманих даних в основній групі хворих виявлено зростання вмісту СРБ у 2,9 рази ($p < 0,001$), прозапальних ІЛ-6 ($p < 0,001$) і ФНП- α ($p < 0,001$) у 4,5 і 3 рази відповідно, а також концентрації протизапального ІЛ-10 у 1,7 ($p < 0,001$) відносно показників у осіб контрольної групи (табл. 2).

При цьому, співставлення показників у постінфарктних хворих страждаючих на ЦД з такими ж пацієнтами без ЦД (група 1) показало вищий у 1,7 рівень СРБ ($p < 0,001$) та у 1,5 ФНП- α ($p < 0,01$) в основній групі хворих. Рівень ІЛ-6 мав лише тенденцію ($p < 0,1$) до вищих значень у цих пацієнтів.

Порівняння хворих основної групи з пацієнтами страждаючих на ЦД без ІМ в анамнезі (група 2) за рівнем маркерів запалення, показало достовірно вищу у 1,9 р. концен-

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням параметричних методів. Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою t -критерія Стюдента (p) з поправкою Бонфероні. Значення досліджуваних показників представлені у вигляді $M \pm m$, де M — середня арифметична величина, m — стандартна помилка. Для оцінки залежностей застосували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Різницю вважали значущою при $p < 0,05$.

трацію ІЛ-6 ($p < 0,05$) в основній групі. За рівнем СРБ та ФНП- α відмічалась тенденція до зростання ($p < 0,2$) у хворих з ЦД та перенесеним ІМ.

В нашому дослідженні не було виявлено відмінностей у концентрації протизапального ІЛ-10 між групами досліджуваних пацієнтів.

Отже, отримані результати свідчать про вищий ступінь активності системного запалення при поєднанні ЦД 2 типу та ІХС, ніж при окремому перебігу даних нозологій. Аналіз отриманих даних дозволяє припустити більшу залежність ФНП- α від порушень вуглеводного обміну, ніж концентрації ІЛ-6 від ІХС.

За результатами нашого дослідження, очікувано, показники вуглеводного обміну, а саме, рівні ГН ($p < 0,001$), НbA_{1c}

Т а б л и ц я 2

Показники С-реактивного білка та цитокиновий статус у обстежених осіб ($M \pm m$)

Показник	Основна група ($n = 50$)	Група 1 ($n = 33$)	Група 2 ($n = 32$)	Контрольна група ($n = 30$)
СРБ, мг/л	4,67 ± 0,51 ^{###ΔΔ}	2,69 ± 0,37 [#]	3,40 ± 0,70 [#]	1,61 ± 0,36
ІЛ-6, пг/мл	7,07 ± 1,18 ^{###*}	4,21 ± 0,94 [#]	3,74 ± 0,71 [#]	1,58 ± 0,63
ФНП- α , пг/мл	6,13 ± 0,68 ^{###Δ}	3,84 ± 0,57	4,98 ± 0,54 ^{###}	2,06 ± 0,71
ІЛ-10, пг/мл	5,45 ± 0,52 ^{###}	5,30 ± 0,79 ^{##}	5,31 ± 0,85 [#]	3,20 ± 0,22

П р и м і т к а. Δ — $p < 0,01$, $\Delta\Delta$ — $p < 0,001$ порівняно з хворими, що перенесли ІМ без ЦД; * — $p < 0,05$ порівняно з хворими на ЦД без ІМ в анамнезі; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ порівняно з особами контрольної групи.

($p < 0,001$), інсуліну ($p < 0,001$) та індексу НОМА-IR ($p < 0,001$) були достовірно вищими у пацієнтів основної групи в порівнянні з хворими 1 групи (табл. 3).

Для встановлення залежностей між цитокінами та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів основної групи був проведений кореляційний аналіз. Встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем СРБ та HbA_{1c} ($r = 0,40$; $p < 0,01$) і індексом НОМА-IR ($r = 0,32$; $p < 0,05$). ІЛ-10 прямо залежав від концентрації HbA_{1c} ($r = 0,37$; $p < 0,02$), тоді як ІЛ-6 та ФНП- α мали пряму залежність з індексом інсулінорезистентності НОМА $r = 0,34$; $p < 0,05$ і $r = 0,30$; $p < 0,05$ відповідно.

Отже, встановлені кореляційні зв'язки підтверджують взаємодію між цитокінами та показниками вуглеводного обміну. При цьому, рівень глікемії впливає на концентрацію СРБ та протизапальний захист, тоді як ІР напряму залежить від активності маркерів запалення. Отже, створюється замкнуте коло, в якому запалення призводить до ІР, що зумовлює підвищення глікемії, яка у свою чергу стимулює подальший запальний процес.

За літературними даними більшість проведених досліджень присвячені вивченню активності маркерів запального процесу та протизапальних цитокінів у хворих з ізольованим ЦД 2 типу та їх результати співпадають з нашими [11–15]. Роботи, в яких когорту обстежуваних складали пацієнти з поєднанням ЦД 2 типу та ІХС [16, 17], за

більшістю показників, зокрема рівнем ІЛ-6, ФНП- α та СРБ, відповідають результатам нашого дослідження і підтверджують їх вищу концентрацію порівняно з особами контрольної групи. Хоча мають місце і деякі розбіжності. За даними Горшунської М. Ю. та співдослід. [16] у групі пацієнтів з ЦД 2 типу та ІХС концентрація ІЛ-10 не відрізнялась від осіб контрольної групи і була нижчою ніж у пацієнтів з ізольованим ЦД. Меншим виявився і рівень ФНП- α порівняно з хворими страждаючими тільки на ЦД, що не збігається з нашими даними. Однак, аналіз обстежених пацієнтів виявив, що всі включені у дослідження хворі мали супутню артеріальну гіпертензію, субкомпенсований або декомпенсований ЦД. Невизначеними є форми ІХС у досліджуваних, що могло вплинути на результати роботи. Відмінності з дослідженням Y. Li [17] стосуються рівня СРБ, який виявився вищим в групі хворих з ізольованим перебігом ІХС порівняно з ІХС на фоні ЦД. В даному дослідженні приймали участь госпіталізовані до відділення кардіоваскулярної хірургії хворі зі стенокардією та багатосудинним ураженням коронарних артерій, третина з яких мали супутній різний за важкістю і анамнестично нетривалий ЦД, що могло позначитись на отриманих даних.

Беззаперечним фактом всіх проведених досліджень є вищий ступінь активності прозапальних цитокінів при наявності ЦД 2 типу. Розуміння механізмів, що лежать в основі прозапального стану при діабеті, має вели-

Т а б л и ц я 3

Показники вуглеводного обміну у обстежених хворих (M \pm m)

Показники	Основна група (n = 50)	Група 1 (n = 33)	Група 2 (n = 32)
ГН, ммоль/л	9,39 \pm 0,52 ^Δ	4,83 \pm 0,21 ^{##}	8,96 \pm 0,63
ППГ, ммоль/л	11,24 \pm 0,38	—	10,19 \pm 0,44
HbA _{1c} , %	8,04 \pm 0,29 ^Δ	5,46 \pm 0,12 ^{##}	7,39 \pm 0,36
Інсулін, мкМЕ/мл	18,19 \pm 1,27 ^Δ	9,58 \pm 0,75 [#]	15,68 \pm 1,49
Індекс НОМА-IR	7,92 \pm 0,73 ^{Δ*}	2,06 \pm 0,24 ^{##}	5,82 \pm 0,61

П р и м і т к а. ^Δ — $p < 0,001$ порівняно з хворими, що перенесли ІМ без ЦД; * — $p < 0,05$ порівняно з хворими на ЦД без ІМ в анамнезі; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ порівняно з хворими на ЦД без ІМ.

ке значення для профілактики і лікування ЦД 2 типу та його макросудинних ускладнень.

Цікавим у з'ясуванні можливих механізмів запальної активності при ЦД виявилось дослідження J. C. Waag та співдослід. [18], в якому було виявлено, що при ЦД 2 типу імунні клітини резистентні або гіпоактивні до протизапального ефекту ІЛ-10, який полягає у інгібуванні макрофагальної активності та пригніченні секреції ФНП- α . Експеримент на макрофагальній моделі клітин дозволив встановити необхідність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) для активації протизапальної дії ІЛ-10, активність якої знижується зі зростанням глюкози. В іншому досліджен-

ні [17] в групі хворих з ЦД були встановлені негативні кореляційні зв'язки між прозапальними реагентами ІЛ-6, ФНП- α та СРБ і білком сіртуїном 1 (SIRT1), експресія якого була достовірно нижчою у хворих на ЦД та ІХС. SIRT1 бере участь у широкому спектрі фізіологічних та патологічних процесів. Зокрема, пригнічує експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах, запобігає формуванню макрофагальних піністих клітин, регулює метаболізм глюкози та ліпідів, зменшуючи атерогенність та прояви ЦД. На сьогодні SIRT1 розглядається як перспективна мішень для розробки нових медикаментів. Таким чином, вищезазначені механізми можуть пояснювати отримані нами дані.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу, котрі перенесли не-Q-інфаркт міокарда, характерна вища концентрація С-реактивного білка, прозапальних інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлин- α та протизапального інтерлейкіну-10 порівняно з особами контрольної групи.
2. Встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу та не-Q-інфаркт міокарда спостерігається вищий ступінь активності

маркерів системного запалення, ніж за окремого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу, при співставному протизапальному захисті.

3. Встановлено, що рівень глікемії прямо впливає на концентрацію С-реактивного білку та інтерлейкіну-10, а інсуліно-резистентність напряму залежна від концентрації запальних маркерів.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hu Y, Zhou X, Guo DH, et al. *Int J Endocrinol Metab* 2016; 14 (1): e34400. doi: <http://dx.doi.org/10.5812/ijem.34400>
2. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74(2):12-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.06.007>
3. Senn J, Klover P, Nowak I, et al. *Diabetes* 2002; 51:3391-3399. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3391>
4. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, et al. *J. Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:88-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802187>
5. Greenberg AS, McDaniel ML. *Europ J Clin Invest* 2002; 32(3):24-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.32.s3.4.x>
6. Pavlikova EP, Merai IA. *Kardiologija* 2003; 8:68-71.
7. Gontsariuk DO, Khristich TM, Fediv OI, et al. *Praktychna Angiologija* 2012; 3/4:26-30.
8. Kravchun PP, Bilovol OM. *Liky Ukrain'ny* 2010; 8(144):101-103.
9. Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. *World J Diabetes* 2014; 5(4):444-470. doi: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i4.444>
10. Scholten BJ, Reinhard H, Hansen TW, et al. *J Diabetes Complications* 2016; 30(2):248-255. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.11.005>
11. Zhuravleva LV, Sokolnikova NV. *Mezhdunar Endokrinol Zhurn* 2012; 5(45):13-17.
12. Borowska M, Dworacka M, Wesolowska A, et al. *Pharmacology* 2016; 97(3-4):189-194. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000443897>

13. Moretini M, Storm F, Sacchetti M, et al. *Prev Med Rep* 2015; 2:538-547. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.06.012>
14. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Marek B, Okopień B. *Endokrynologia Polska* 2016; 67(2):190-196. doi: <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2016.0021>
15. Francisco CO, Catai AM, Moura-Tonello SC, et al. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(4):e5062.
16. Gorshunskaya MYu, Krasova NS, Karachentsev YuI, et al. *Probl Endokryn Patol* 2009; 1:5-11.
17. Li Y, Ni J, Guo R, et al. *BioMed Res Intern* 2016; 2016:8734827. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8734827>
18. Barry JC, Shakibakho S, Durrer C, et al. *Sci Rep* 2016; 6:21244. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep21244>

ЦИТОКИНОВИЙ ДИСБАЛАНС У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕ-Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

Алтуніна Н. В.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
alt-natalia@yandex.ua

У статті представлені результати дослідження рівнів С-реактивного білку, інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-10 у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу. Виявлено достовірно вищу концентрацію С-реактивного білку, прозапальних інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлин- α та протизапального інтерлейкіну-10 порівняно з особами контрольної групи. У дослідженні встановлено, що при поєднанні постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу спостерігається вищий ступінь активності маркерів системного запалення, ніж за окремого перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, при співставному протизапальному захисті. Отримані дані показали, що рівень глікемії прямо впливає на концентрацію С-реактивного білку та інтерлейкіну-10, тоді як інсулінорезистентність напряму залежна від активності маркерів запалення.

К л ю ч о в і с л о в а : цукровий діабет 2 типу, постінфарктний кардіосклероз, цитокиновий дисбаланс.

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕ-Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА

Алтуніна Н. В.

Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, г. Київ
alt-natalia@yandex.ua

В статье представлены результаты исследования уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-10 у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2 типа. Выявлена достоверно более высокая концентрация С-реактивного белка, провоспалительных интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α , а также противовоспалительного интерлейкина-10 сравнительно с лицами контрольной группы. В исследовании установлено, что при сочетании постинфарктного кардиосклероза с сахарным диабетом 2 типа, наблюдается более высокая степень активности маркеров системного воспаления, чем при изолированном течении ишемической болезни сердца и сахарного диабета, при сопоставимой противовоспалительной защите. Полученные данные показали, что уровень гликемии прямо воздействует на концентрацию С-реактивного белка и интерлейкина-10, тогда как инсулинорезистентность напрямую зависит от активности маркеров воспаления.

К л ю ч е в ы е с л о в а : сахарный диабет 2 типа, постинфарктный кардиосклероз, цитокиновый дисбаланс.

CYTOKINE DYSBALANCE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

N. V. Altunina

*A. Bohomolets Kyiv National Medical University, Kyiv
alt-natalia@yandex.ua*

The article presents the results of the study of C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-10 levels in postmyocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. It was identified significantly higher concentrations of C-reactive protein, proinflammatory interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and anti-inflammatory interleukin-10 in comparison with the control group. The study found that the combination of postinfarction atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus shows higher degree of activity of markers of systemic inflammation than in isolated course of disease, when identical anti-inflammatory protection. The data shows that the blood glucose levels directly affect the concentration of C-reactive protein and interleukin-10, whereas insulin resistance directly depends on the activity of inflammation markers.

Key words: type 2 diabetes mellitus, postinfarction atherosclerosis, cytokine dysbalance.