

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Дунаєва І. П.

*Харківський національний медичний університет
inmasolnishko@ukr.net*

Ішемічна хвороба серця (ІХС), відповідно до Рекомендацій Української асоціації кардіологів, є головною медико-соціальною проблемою сьогодення [1]. Незважаючи на достатній прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування, ІХС залишається найпоширенішим тяжким серцево-судинним захворюванням із численними ускладненнями як в Україні, так і в усьому світі. [2]. На теперішній час все частіше констатується сполучення порушень ІХС з ендокринними розладами. Зокрема, ІХС зустрічається у 50–70 % хворих на цукровий діабет (ЦД) [3, 4]. Своєчасна діагностика та ефективне лікування хворих на ІХС із супутнім ЦД тісно пов'язані з визначенням патогенетичних факторів та пошуком новітніх схем лікування.

До недавнього часу патофізіологічні процеси, які призводять до розвитку ІХС, розглядались, головним чином, з позиції нейрогуморальної гіпотези, в основі якої полягає гіперекспресія нейрогормонів, що ініціюють ремоделювання та прогресуючу дисфункцію лівого шлуночка [5, 6]. Але на сьогодні є очевидним, що, нарівні з надлишковою активністю ренін-ангіотензін-альдостеронової та симпатно-адреналової систем, істотний внесок в розвиток та прогресування ІХС можуть робити імунозапальні механізми, представлені цитокінами [7].

У сучасній кардіології особливе значен-

ня надається запальному синдрому й серцевій кахексії у хворих на ІХС, а імунна теорія патогенезу залучає все більше число прихильників. Відповідно до цієї концепції, неспецифічна активація макрофагів і моноцитів у плазмі та міжтканинній рідині, що реалізується при важких розладах мікроциркуляції, є індуктором синтезу прозапальних цитокінів, що обумовлюють еволюцію дисфункції лівого шлуночка. Механізм реалізації гемодинамічного й клінічного впливу прозапальних цитокінів при ІХС є предметом спеціальних досліджень.

У контексті розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД 2 типу значний інтерес представляє фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , який належить до прозапальних цитокінів і має широкий спектр біологічної дії. Проведеними дослідженнями встановлена пряма залежність між ступенем втрати ваги і концентрацією ФНП- α в плазмі крові.

На відміну від ФНП- α , інтерлейкін (ІЛ)-6 виказує свою активність не лише в жировій тканині, але й системно [8, 9]. Доведено, що рівень експресії гена ІЛ-6 у жировій тканині позитивно корелює як зі ступенем активування утилізації глюкози, так і з виразністю інсулінорезистентності.

Разом з тим, незважаючи на виявлений тісний взаємозв'язок між рівнем гіперглікемії і виразністю ускладнень ЦД, до теперішнього часу чітко не визначені механізми

ушкоджуючої дії надлишку глюкози на тканини за наявності ЦД, зокрема на судинну стінку. Розглядається і вивчається вплив інтенсифікованого процесу неферментативного глікозилювання, активації поліолового шунту і протейнінази С, оксидативного стресу, дилатації лівого передсердя, дисбалансу чинників транскрипції та цитокінів,

ендотеліальної дисфункції в процесі формування та прогресування серцево-судинних ускладнень.

У зв'язку з цим метою дослідження, що подається, стало визначення особливостей прозапальної цитокінової ланки у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 56 хворих (32 жінки та 24 чоловіки), які страждають на ІХС та ЦД 2 типу, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та терапевтичному відділеннях Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України). Хворі були розподілені на групи в залежності від наявності ЦД 2 типу: групу 1 склали хворі на ІХС з супутнім ЦД 2 типу ($n = 30$), до групи 2 увійшли хворі на ІХС без ознак ЦД 2 типу ($n = 26$). Вік хворих становив від 51 до 79 років ($69,88 \pm 1,14$ років в середньому).

Діагноз ІХС було встановлено на підставі даних анамнезу, показників електрокардіографії (ЕКГ), Ехо-кардіографії (Ехо-КГ), рентгенологічного обстеження, добового моніторингу артеріального тиску (АТ) та ЕКГ, визначення ліпідного спектру крові проводилось відповідно до наказу № 436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим на ІХС».

Хворі групи 1 страждали на ЦД 2 типу середнього та важкого ступеня в стані субкомпенсації (глікемія натще $< 7,6$ ммоль/л, постпрандіальна

$< 9,0$ ммоль/л, $HbA_{1c} < 8,5\%$). Тривалість ЦД 2 типу — від одного до 10 років. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали у відповідності до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD). Цільовими показниками у лікуванні хворих на ЦД були рекомендації EASD 2009 року.

До груп, що були відібрані для обстеження, не входили пацієнти з тяжкою супутньою патологією, яка могла би вплинути на показники дослідження.

До контрольної групи було включено 15 практично здорових осіб аналогічного віку, в яких не було діагностовано ІХС та ЦД.

Рівень ІЛ-6 в сироватці крові (норма — 50–80 нг/мл) вимірювали імуноферментним методом із використанням набору реагентів А-8768 виробництва «Вектор-Бест» (Росія). ФНП- α (норма — 55,8–90,1 пг/мл) визначали за допомогою набору Альфа-ФНО-ИФА-Бест, виробництва «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Отримані дані подано у вигляді середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати численних міжнародних досліджень засвідчують, що ліпоцитокіни відіграють одну з ключових ролей у патогенезі ЦД 2 типу. Саме ФНП- α та ІЛ-6, які утворюються в жировій тканині, здатні впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Є також дослідження щодо ролі прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6

в патогенезі інсулінорезистентності, що полягають в основі патогенезу ЦД та його судинних ускладнень, у тому числі й розвитку ІХС [10].

Прозапальний цитокін ІЛ-6 секретується не тільки ліпоцитами жирової тканини, але й багатьма типами клітин — лімфоцитами, макрофагами, ендотеліальними клітина-

ми [11]. На відміну від ФНП- α , ІЛ-6 проявляє свою активність не тільки в жировій тканині, а й системно, що пов'язано з його здатністю виділятися з жирової тканини в кровоток і через порталну систему потрапляти безпосередньо в печінку. Показано, що даний цитокін змінює метаболізм глюкози в печінці, блокуючи інсуліновий сигнальний каскад. Індукована ІЛ-6 активація глікогенфосфорілази супроводжується збільшенням виходу глюкози з печінки.

Багато дослідників розглядають ФНП- α як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні. ФНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилування тирозину — субстрату інсулінового рецептора, а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози GLUT-4 [12].

Визначення рівня ФНП- α та ІЛ-6 в си-

роватці крові нами проводилося всім пацієнтам при первинному обстеженні (табл. 1).

Було встановлено, що у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу рівень ФНП- α є значуще вищим (на 29,11%), ніж у хворих без діабету. Рівень ІЛ-6 також був вищим у хворих групи 1 порівняно з хворими без діабету.

Окремо було проведено аналіз рівня цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 в залежності від віку хворих, а також в залежності від тривалості хвороби на ІХС (табл. 2). Проведений аналіз довів зменшення рівня ФНП- α та ІЛ-6 у хворих старшого віку та з більшою тривалістю захворювання.

Взявши до уваги той факт, що ФНП- α та ІЛ-6 мають велике значення в розвитку ожиріння, ми провели порівняльний аналіз їх вмісту у сироватці крові у хворих на ІХС та ЦД 2 типу за наявності ожиріння та з нормальною масою тіла (табл. 3).

Таблиця 1

Рівні ФНП- α та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу

Показник	Група	
	ІХС з ЦД 2 типу (n = 30)	ІХС (n = 26)
ФНП- α , пг/мл	193,7 \pm 7,5	137,32 \pm 4,5*
ІЛ-6, пг/мл	183,3 \pm 12,3	154,14 \pm 10,4*

Примітка. * — статистично значущі відмінності між групами (p < 0,05).

Таблиця 2

Рівні ФНП- α та ІЛ-6 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу в залежності від віку хворих та тривалості хвороби

Показник	Вік хворих, роки		Тривалість хвороби, роки	
	51–60 (n = 10)	61–70 (n = 17)	до 5 (n = 15)	5,1–10 (n = 16)
ФНП- α , пг/мл	193,64 \pm 6,06	170,44 \pm 4,71*	189,35 \pm 5,36	164,21 \pm 5,27*
ІЛ-6, пг/мл	169,25 \pm 5,66	148,47 \pm 6,74*	176,12 \pm 5,24	147,61 \pm 4,86*

Примітка. Як в табл. 1.

Таблиця 3

Показники ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу з ожирінням та з нормальною масою тіла

Показник	ІХС + ЦД 2 типу + ожиріння (n = 32)	ІХС + ЦД 2 типу без ожиріння (n = 16)
ФНП- α , пг/мл	189,53 \pm 6,4	137,32 \pm 4,5*
ІЛ-6, пг/мл	174,41 \pm 10,1	172,21 \pm 9,5

Примітка. Як в табл. 1.

У хворих на ІХС та ЦД 2 типу з ожирінням знайдено статистично значуще збільшення рівня ФНП- α , що засвідчує роль цього цитокіна як важливого чинника формування метаболічних порушень на тлі підвищення маси тіла. Разом із тим, аналіз рівня ІЛ-6 в залежності від маси тіла не виявив статистично значущих відмінностей

між групами. Хоча деякі автори встановили позитивні кореляції зростання ІЛ-6 в осіб з ожирінням, але ми не отримали подібних результатів.

Таким чином, більш високі рівні цитокинів є закономірним явищем, що зберігається при прогресуванні ІХС та ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу встановлено підвищення рівнів прозапальних цитокинів, а саме, ФНП- α та ІЛ-6, що свідчить про активацію імунного запалення у даної когорти хворих.
2. Активність ФНП- α та ІЛ-6 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу пов'язана з більш тривалим перебігом хвороби та наявністю ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kovalenko VM, Ozhischenko OV, Ryabenko DV. *Ukr Med Chasopis* 2008; 4:32–36.
2. Dorogoj AP. *Ukr Kardiolog Zhurn* 2010; 2:183–184.
3. Amosova EN. *Ukr Med Chasopis* 2001; 3(23):12–17.
4. Tron'ko ND, Man'kovskiy BN. *Tsukrovij Diabet. Likuvannya ta Diagnostyka* 2011; 1:58–59.
5. Belovol AN, Knyaz'kova YY. *Liky Ukrayiny* 2009; 2(128):65–72,125.
6. Schannwell CV, Schneppenheim M, Perings, et al. *Diabetologia* 2010; 46:267–275.
7. Bastard JP, Lagathu C, Maachi M, et al. *J Ann Diabetol l'Hôtel-Dieu* 2012:29–37.
8. Shai I, Schulze MB, Manson JE, et al. *Diabet Care* 2005; 28(6):1376–1382.
9. Sttensberg A, Fischer P, Christian F, et al. *J Physiol* 2003; 548(2): 631–638.
10. Bilovol OM, Kravchun PP. *Liky Ukrayiny* 2010; 8(144):101–103.
11. Wen YR, Chang LP, Chen HL, et al. *Diabetes Nutr Metabol* 2004; 17(6):368–370.
12. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, et al. *Hepatology* 2008; 27:1296–1303.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЦИТОКИНОВОЇ ЛАНКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет
innasolnishko@ukr.net

У хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу встановлено підвищення рівнів прозапальних цитокинів ФНП- α та ІЛ-6, що свідчить про активацію імунного запалення у даної когорти хворих. Активність ФНП- α та ІЛ-6 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу пов'язана з більш тривалим перебігом хвороби та наявністю ожиріння.

К л ю ч о в і с л о в а: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ФНП- α , ІЛ-6.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дунаева И. П.

*Харьковский национальный медицинский университет
innasolnishko@ukr.net*

У больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа обнаружено повышение уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, что свидетельствует об активации иммунного воспаления у данной категории больных. Активность ФНО- α и ИЛ-6 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа связана с большей продолжительностью заболевания и с наличием ожирения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, ФНО- α , ИЛ-6.

FEATURES OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE PART IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES

I. P. Dunayeva

*Kharkiv National Medical University
innasolnishko@ukr.net*

In patient with ischemic heart disease and type 2 diabetes are revealed increase of levels pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 that testifies to activation of an immune inflammation at this category of patients. The activity of the TNF- α and IL-6 in blood plasma in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes is connected with the bigger duration of the disease and with obesity presence.

K e y w o r d s: ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, TNF- α , IL-6.