Содержание некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей

В.Г. Чобитько, Т.И. Родионова, Н.Б. Захарова

Саратовский государственный медицинский университет

Проблема сахарного диабета 2 типа (СД2) и проблема атеросклероза являются актуальнейшими в современной медицине. Для сахарного диабета характерно раннее вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс с возникновением атеросклеротических изменений в сосудистой стенке, бурное прогрессирование, приводящее к раннему (или ускоренному) развитию сосудистых осложнений, являющихся ведущей причиной летальности данного контингента больных. Патогенез атеросклероза – многофакторный процесс. В последние годы появляется все больше данных в пользу воспаления и инфекции в его развитии [3,4]. Иммунный ответ на воспаление имеет очень сложную природу и контролируется целой системой цитокинов.

Целью настоящего исследования явилось изучение продукции ряда про- и противовоспалительных цитокинов у больных СД 2 типа с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК).

Объект и методы исследования

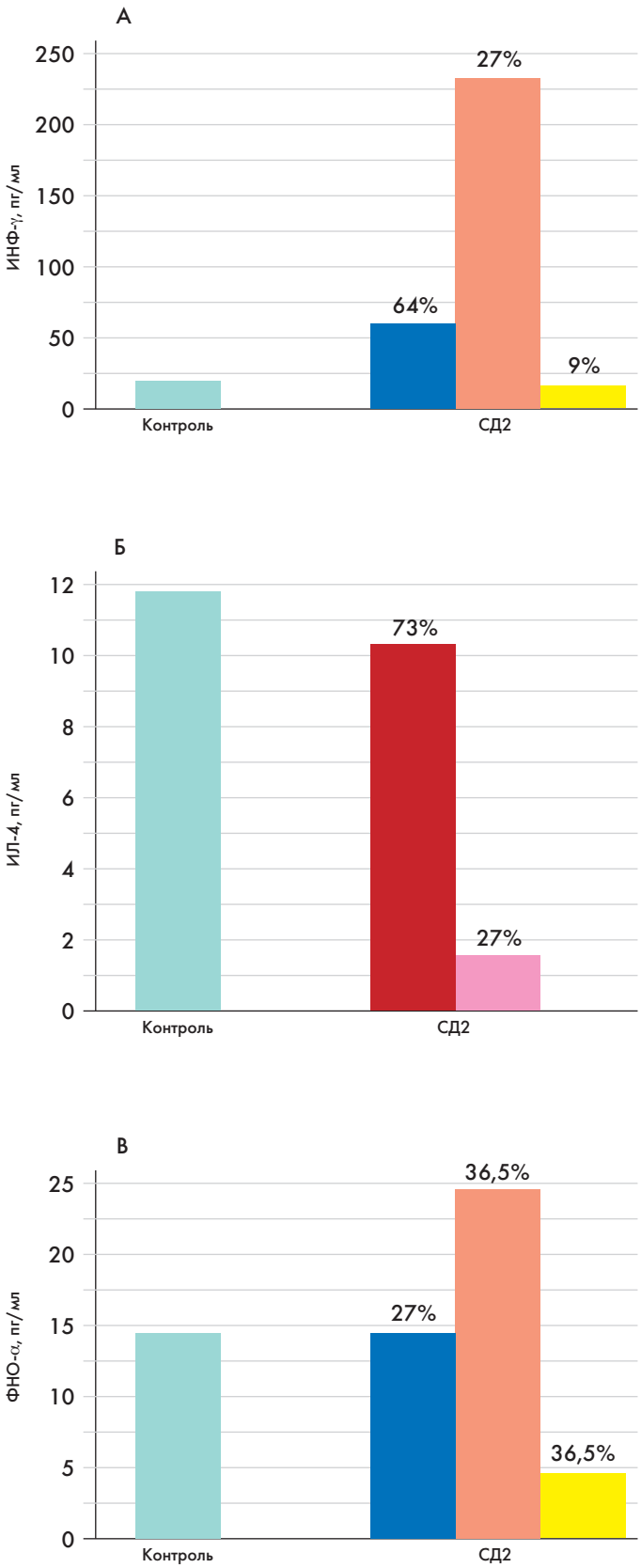
Обследовано 24 больных СД2 (9 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст 56,7±4,8 лет) с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК), стадия субкомпенсации кровообращения (II б стадия по А.В. Покровскому). Длительность СД варьировала от 3 до 20 лет (в среднем 11,3±6,6 года). У всех пациентов имелась субкомпенсация (уровень HbA1c 7,0±0,4%). Больные с декомпенсацией в исследование не включались, поскольку известно, что дислипидемия, нередко выявляемая у больных СД на фоне неудовлетворительного гликемического контроля, может значительно уменьшаться при снижении уровня гипергликемии [1]. В качестве сахароснижающей терапии все пациенты получали инсулин, что позволило исключить гиполипидемическое и противовоспалительное влияние, которым обладают некоторые пероральные сахароснижающие препараты. В исследование не включали больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III-IV ФК), перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеющие системные заболевания соеденительной ткани, онкологические заболевания, а также пациенты с обострениями очагов хронической инфекции. Группу контроля составили 20 человек в возрасте от 40 до 60 лет.

Кровь из кубитальной вены брали утром натощак в пробирку «Vacuette» с активатором свертывания кремнеземом и разделительным гелем, образующим барьер между сывороткой и свернувшейся кровью после центрифугирования. В выделенной сыворотке методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» определяли содержание γ-интерферона (ИНФ-γ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли с помощью наборов фирмы Diasys Diagnostic Systems GmbH на биохимическом анализаторе Stat Fax. Полученные данные использовали при расчете содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (Ка).

Результаты и их обсуждение

Содержание исследованных про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных СД2 с ОАСНК отличалось от показателей контрольной группы. Уровень ИНФ-γ значительно превышал нормальные показатели ($p<0,001$). При этом в 64% случаев содержание ИНФ-γ было в 1,5–4,5 раза выше нормы (средний уровень 67,06±23,04 пг/мл), в 27% – в 5,9–13,3 раза (в среднем 235,97±90,89 пг/мл) и лишь в 8,3% было нормальным (см. рисунок, А).

При изучении концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у большинства обследован-



Частота и выраженность нарушений уровня ИНФ-γ (А), ИЛ-4 (Б) и ФНО-α (В) у больных СД-2 с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей по сравнению с контрольной группой.

Показатели липидного состава крови у больных сахарным диабетом типа 2 с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (M±m)

Показатель	Больные сахарным диабетом типа 2 с ОАСНК	Контрольная группа
Общий ХС, моль/л	5,236±1,594	5,443±1, 073
ТГ, моль/л	1,230±0,164*	0,727±0,220
ХС ЛПВП, моль/л	0,805±0,226*	1,425±0,215
ХС ЛПОНП, моль/л	0,579±0,088*	0,331±0,100
ХС ЛПНП, моль/л	3,845±1,566	3,667±1,075
Ка	5,931±2,188*	2,829±0,852

* Достоверность различий по сравнению с контролем.

ных больных (73%) не было выявлено значимых отклонений от контрольных показателей. У 27% пациентов уровень ИЛ-4 был существенно (в 6–8 раз) снижен по сравнению с нормой и составлял в среднем 1,6±0,14 пг/мл ($p<0,001$) (см. рисунок, Б). При этом следует отметить, что низкий уровень ИЛ-4 наблюдался в группе больных с наиболее значительным повышением концентрации ИНФ-γ. Известно, что интерфероны являются одним из основных факторов противоинфекционной защиты, поэтому, несмотря на имеющиеся в литературе указания, что инфекционно-воспалительные заболевания у больных сахарным диабетом не сопровождаются значительным повышением уровня интерферонов в крови [5], мы исключили из группы обследованных лиц с частыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в анамнезе, а также лиц, имевших обострения хронической инфекции. Поэтому даже предположение о возможном наличии недиагностированных латентных очагов хронической инфекции не может объяснить столь значительное, на несколько порядков по сравнению с контролем, повышение содержания ИНФ-γ в крови обследованных больных СД2 с ОАСНК. Выявленное более чем 6-кратное увеличение соотношения ИНФ-γ/ИЛ-4 (15,5 против 2,4) свидетельствует о доминировании Т-хелперов 1-го типа, проявляющемся повышенной выработкой ИНФ-γ. Последний угнетает противоположный клон Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа, что проявляется либо отсутствием повышения продукции ИЛ-4 (73% обследованных), либо уменьшением его образования (23% обследованных). Таким образом, наблюдается сдвиг цитокинового баланса в сторону провоспалительных медиаторов.

Анализ содержания в крови больных СД2 с ОАСНК еще одного провоспалительного цитокина – ФНО-α выявил разнонаправленные изменения (см. рисунок, В). Примерно у 1/3 обследованных (36,5%) обнаружено повышение концентрации ФНО-α в крови в 1,4–2,9 раза (в среднем 26,88±9,82 пг/мл; $p<0,001$). У остальных пациентов продукция ФНО-α была снижена (36,5%) либо не изменена (27%). Следует отметить, что

доминирование воспалительной активности проявляется не столько повышенным уровнем ФНО-α, сколько увеличением соотношения ФНО-α/ИЛ-4 (2,7 против 1,2 в контрольной группе).

Дислипидемия и проникновение атерогенных липопротеидов в субэндотелиальный слой являются одним из пусковых факторов активации клеток иммунного надзора сосудистой стенки, приводящей к развитию системной иммунологической дисфункции, запуску провоспалительного цитокинового каскада, развитию воспаления, играющего важную роль в патогенезе дальнейшего повреждения сосудов. У обследованных больных с ОАСНК, развившемся на фоне СД 2, липидный обмен характеризовался прежде всего повышенным уровнем ТГ и изменением соотношения фракций антиатерогенных и атерогенных липопротеидов с преобладанием последних (см. таблицу). Несмотря на отсутствие статистически значимого повышения уровня ХС ЛПНП, коэффициент атерогенности был достоверно повышен (5,93±2,19 против 2,83±0,85 в контрольной группе, $p<0,001$), что свидетельствует о высокой атерогенной активности крови обследованных больных. Последнее может быть объяснено снижением протекторного влияния на сосудистую стенку ХС ЛПВП, дефицит которых выявлен в крови больных с ОАСНК. Кроме того, несмотря на нормальную концентрацию ХС ЛПНП, не исключается повышение в крови больных содержания наиболее метаболически агрессивного ХС окисленных ЛПНП. Воспаление в субэндотелиальном слое артерий, особенно в атеросклеротических бляшках, также могут поддерживать повышенная продукция различных супероксидов, аутоантигенов, например белков теплового шока, активированные макрофаги, активированные Т-лимфоциты, воспалительные цитокины [2]. Следовательно, обнаруженная в настоящем исследовании повышенная продукция провоспалительных цитокинов ИНФ-γ и ФНО-α в сочетании со сниженной выработкой противовоспалительного ИЛ-4 потенцирует процесс повреждения сосудистой стенки. Иммуновоспалительный процесс в сосудистой стенке в свою очередь еще больше усиливает выработку медиаторов воспаления, подтверждением чего является обнаружение иммуногистохимическими методами провоспалительных цитокинов в большинстве атеросклеротических бляшек [6,7]. По-видимому, именно нарушение баланса между про- и антивоспалительными цитокинами определяет дальнейшее развитие атерогенеза. С этих позиций ИНФ-γ и ФНО-α можно рассматривать в качестве проатерогенных медиаторов.

Выводы

1. У больных СД 2 типа, осложнившимся развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, имеется цитокиновый дисбаланс, характеризующийся преобладанием продукции провоспалительных цитокинов ИНФ-γ и ФНО-α над выработкой противовоспалительного ИЛ-4.

2. Выявленный дисбаланс цитокинов демонстрирует подавление активности Т-хелперов 2-го типа, доминирование Т-хелперов 1-го типа, способствует поддержанию каскада иммуновоспалительных реакций в сосудистой стенке.

3. Провоспалительный цитокиновый каскад является одним из основных факторов развития гипоксии нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, страдающих СД 2 типа.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. // Под. ред. Р.Г. Оганова. – М., 2004.
2. Лутай, М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? /М.И.Лутай // (http://rql.net.ua/cardio_j/2001/D2/lutay.htm).
3. Решетников О.В., Никитин Ю.П., Малютина С.К. и др. Инфекция и острый инфаркт миокарда: есть ли между ними связь? //Новости «Вектор-Бест». – 2005. - № 3(37). – С.11-14.
4. Сергеева Е.Г. Провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени распространённости атеросклероза и их динамика на фоне терапии медостатином //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т.1.- С.40-43.
5. Сидорова Л.Д., Бондарь И.А., Евстропов А.Н. и др. О значении интерферона в патогенезе поздних осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет.-1999, №4, С.15-18.
6. Frostegard J.,Ulfgren A.K., Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques : dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 145. – P. 33-43.
7. Lusis A.J. Atherosclerosis // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 233-241.