

# 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

**П**роблема 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  $56,7 \pm 4,8$  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  $11,3 \pm 6,6$  года). У всех пациентов имела субкомпенсация (уровень HbA1c  $7,0 \pm 0,4\%$ ). 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 гиподислипидемическое и противовоспалительное влияние, которым обладают некоторые пероральные сахароснижающие препараты. В исследование не включали больных с тяжелым те-

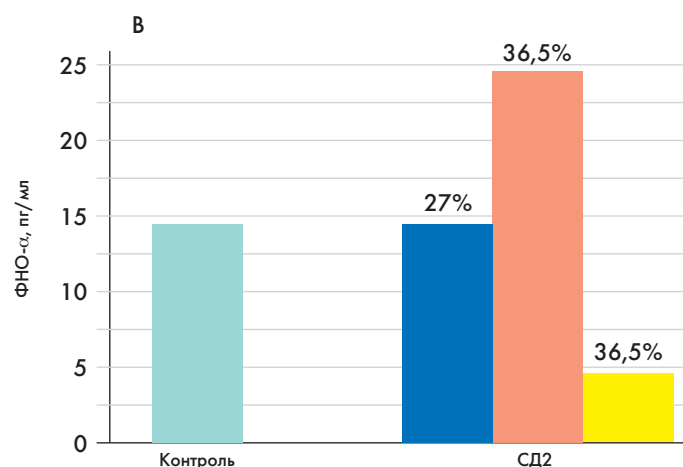
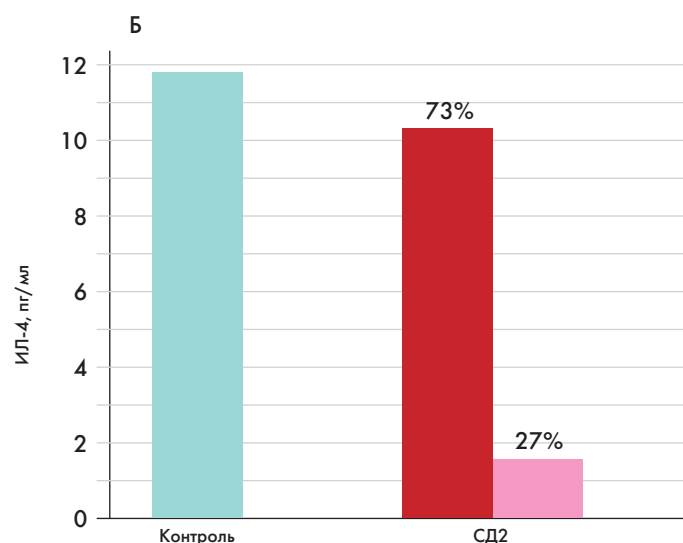
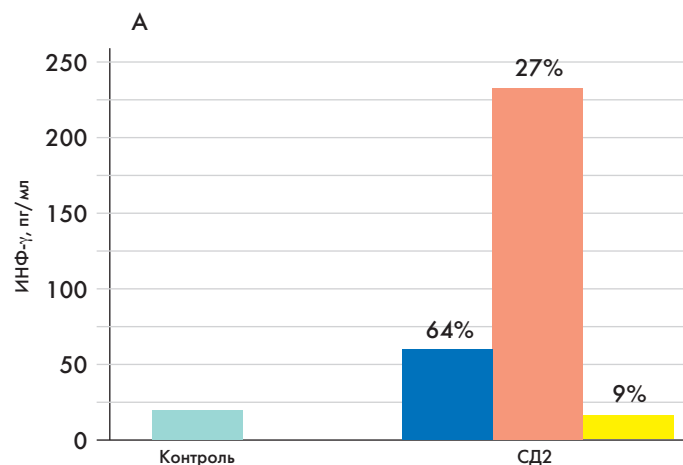
чением ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность III-IV ФК), перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, имеющие системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания, а также пациенты с обострениями очагов хронической 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  $\gamma$ -интерферона (ИНФ- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). 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- $\gamma$  значительно превышал нормальные показатели ( $p < 0,001$ ). При этом в 64% случаев содержание ИНФ- $\gamma$  было в 1,5–4,5 раза выше нормы (средний уровень  $67,06 \pm 23,04$  пг/мл), в 27% — в 5,9–13,3 раза (в среднем  $235,97 \pm 90,89$  пг/мл) и лишь в 8,3% было нормальным (см. рисунок, А).

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



Частота и выраженность нарушений уровня ИФН-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 ( $M \pm m$ )

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

\* 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  $1,6 \pm 0,14$  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 ИФН-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 ИФН-γ в крови обследованных больных СД2 с ОАСНК. Выявленное более чем 6-кратное увеличение соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 (15,5 против 2,4) свидетельствует о доминировании Т-хелперов 1-го типа, проявляющемся повышенной выработкой ИФН-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  $26,88 \pm 9,82$  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- $\alpha$ , сколько увеличением соотношения ФНО- $\alpha$ /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 ( $5,93 \pm 2,19$  против  $2,83 \pm 0,85$  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- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  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 противовоспалительными цитокинами определяет дальнейшее развитие атерогенеза. С этих позиций ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  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- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  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\\_i/2001/D2/lutay.htm](http://rql.net.ua/cardio_i/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 распространенности атеросклероза и их динамика на фоне терапии медостатином //Региональное 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.