

СОСТОЯНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРАДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Акад. НАМН Украины А. Н. БЕЛОВОЛ, проф. П. Г. КРАВЧУН,
Н. С. ТРИФОНОВА, канд. мед. наук Н. Г. РЫНДИНА

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализировано состояние провоспалительного звена цитокинов у больных с нестабильной стенокардией (НС) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН). Нарастание проявлений сердечной декомпенсации у больных с НС и СД 2-го типа ассоциируется с высокой активностью провоспалительного цитокинового звена, представленного фактором некроза опухоли- α и интерлейкином-6. Повышение функционального класса ХСН характеризуется увеличением инсулинорезистентности у больных с НС и СД 2-го типа.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, провоспалительные цитокины.

Нестабильная стенокардия (НС) — наиболее тяжелый период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), угрожающий развитием инфаркта миокарда или внезапной смерти. НС по клиническим проявлениям и прогностическому значению занимает промежуточное положение между основными клинико-морфологическими формами ИБС: стабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Причины прогрессирующего течения ИБС обусловлены изменениями со стороны атеросклеротической бляшки, эндотелия и тромбоцитов. Необходимо наличие «ранимой» бляшки, особенностями которой являются большое липидное ядро и тонкая покрывка [1–3]. К факторам, которые способствуют повреждению атеросклеротической бляшки, могут быть отнесены артериальная гипертензия, повышение активности симпатoadrenalной системы, вазоконстрикция (спазм коронарных артерий), показатель градиента давления до и после стеноза, что наряду с периодами «разгибания — сжатия» в местах разветвления и изгибов сосудов приводит к ослаблению структуры бляшки [4].

Согласно результатам исследований, наличие коморбидной патологии, в частности сахарного диабета (СД) 2-го типа, играет не последнюю роль в течении ИБС и обуславливает неблагоприятный прогноз у больных этой когорты. Дестабилизация стенокардии у больных СД 2-го типа — это яркое проявление уже имеющихся макрососудистых осложнений, когда становится необходимым определение возможностей максимального торможения прогрессирования их и профилактики про-воцирования более тяжелых осложнений, включая летальные [5].

В патогенезе развития НС выделяют следующие факторы: разрыв или надрыв эндотелия в месте расслоения или на границе с атеросклеротической бляшкой, тромбоз в месте разрыва, коронарная вазоконстрикция.

Сосудистое воспаление является основным участником патологических изменений, которые наблюдаются при атеросклерозе венечных артерий, включая наиболее ранние, вызывающие формирование атеросклеротической бляшки, кроме того, оно лежит в основе патологических процессов, провоцирующих изменение бляшки и образование тромба. Таким образом, степень активности воспаления при атеросклерозе можно рассматривать в качестве наиболее важной характеристики процессов, которые способствуют развитию деструктивных изменений в атеросклеротической бляшке. Выявление этих изменений может играть большую роль в поиске предикторов острого коронарного синдрома.

Несмотря на заинтересованность исследователей, дискуссионным остается вопрос об изменении уровней провоспалительных цитокинов у больных с НС и СД 2-го типа в зависимости от проявлений сердечной декомпенсации.

Цель работы — оценить характер изменений провоспалительного цитокинового звена путем определения фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных с НС и СД 2-го типа в зависимости от функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также проанализировать наличие связей между провоспалительными цитокинами и показателями углеводного обмена.

Было обследовано 104 больных с НС (58 женщин и 46 мужчин), средний возраст которых составил $65,6 \pm 7,4$ года. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия СД 2-го типа. Основную группу составили 60 больных с НС и сопутствующим СД 2-го типа, группу сравнения – 44 пациента с НС, у которых диагноз СД 2-го типа выставлен не был.

Диагноз верифицировали согласно действующим критериям МЗ Украины (приказ МЗ Украины от 03.07.2006 г. № 436 «Протокол оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом без элевации ST»). ФК ХСН устанавливались согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Нормальным считался уровень глюкозы $3,3-5,5$ ммоль/л. При значении данного показателя более $5,6$ ммоль/л, выявленном после двухкратного определения в течение 2–3 дн, назначалась консультация эндокринолога.

Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора «ELISA» (США). Ожидаемый диапазон значений инсулина в норме $2,0-25,0$ мкЕД/мл.

Концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 устанавливали иммуноферментным методом при помощи набора реагентов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РОР).

Для определения инсулинорезистентности (ИР) находили индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment). Этот критерий был предложен на основании определения уровня верхнего квартиля распределения данных в исследовании NHANES III [6]. Мерой ИР считалось значение индекса НОМА более 2,68.

Данные представлены в виде средних величин и отклонения среднего ($M \pm m$). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica, версия 8.0. Оценку разницы между группами при распределении, близком к нормальному, проводили параметрическими методами при помощи критерия F-Фишера.

Наличие взаимосвязей между исследуемыми показателями определялось при помощи корреляций Спирмена (r). Статистически достоверными считались отличия при $p < 0,05$.

Из числа обследуемых основной группы ХСН II ФК диагностирована у 22 больных, III ФК – у 20 и IV ФК – у 18. В основной группе, представленной больными с НС и СД 2-го типа с ХСН разных ФК, при сопоставлении с группой сравнения, в которую вошли больные с НС без признаков СД 2-го типа, выявлено достоверное повышение концентрации глюкозы, инсулина, индекса НОМА, ИЛ-6 и ФНО- α (таблица).

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 повышается у больных основной группы параллельно нарастанию тяжести ХСН (отличия достоверны при сравнении II и III ФК с IV ФК, $p < 0,01$). Относительно активности ФНО- α у больных с НС и СД 2-го типа, то у них наблюдается повышение данного показателя с нарастанием явлений сердечной декомпенсации.

С целью оценки состояния углеводного обмена у пациентов с НС и СД 2-го типа были проанализированы уровни глюкозы, инсулина, индекса НОМА. У больных основной группы концентрации глюкозы, инсулина, индекса НОМА повышаются параллельно нарастанию явлений сердечной декомпенсации и достигают максимума при наличии ХСН IV ФК.

Полученные результаты соответствуют данным литературы. По мнению Suskin et al. [7], ИР у больных с ХСН ассоциируется с более тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом.

Представляет интерес определение характера корреляционных связей у больных основной группы. Выявлена прямая зависимость между ИЛ-6 и уровнем глюкозы ($r = 0,58, p < 0,05$); ИЛ-6 и инсулином ($r = 0,61, p < 0,05$); ИЛ-6 и индексом НОМА ($r = 0,68, p < 0,05$); ИЛ-6 и суммарным ФК ХСН ($r = 0,62, p < 0,05$); ФНО- α и уровнем глюкозы ($r = 0,47, p < 0,05$); ФНО- α и инсулином ($r = 0,67, p < 0,05$), ФНО- α и индексом НОМА ($r = 0,71, p < 0,05$); ФНО- α и суммарным ФК ХСН ($r = 0,57, p < 0,05$). Следовательно нарастание

Показатели углеводного обмена, ИЛ-6 и ФНО- α у больных с нестабильной стенокардией и СД 2-го типа в зависимости от ФК хронической сердечной недостаточности, %

Показатель	Основная группа, $n = 60$			Группа сравнения, $n = 46$
	ХСН II ФК, $n = 22$	ХСН III ФК, $n = 20$	ХСН IV ФК, $n = 18$	
ИЛ-6, пкг/мл	$16,17 \pm 1,2^{*#}$	$21,7 \pm 0,94^{*#}$	$50,59 \pm 1,8^{\#}$	$6,18 \pm 1,2$
ФНО- α , пкг/мл	$25,19 \pm 1,4^{*#}$	$51,7 \pm 0,84^{*#}$	$70,39 \pm 1,5^{\#}$	$15,18 \pm 1,3$
Глюкоза, ммоль/л	$6,18 \pm 0,5^{*#}$	$9,28 \pm 0,6^{*#}$	$12,1 \pm 0,11^*$	$4,87 \pm 0,03$
Инсулин, мкЕд/мл	$18,41 \pm 0,2^{*#}$	$28,48 \pm 1,4^{*#}$	$44,9 \pm 2,7^{*#}$	$7,406 \pm 0,39$
Индекс НОМА	$3,4 \pm 0,17^{*#}$	$9,62 \pm 0,11^{*#}$	$15,2 \pm 0,7^{*#}$	$2,48 \pm 0,28$

* $p < 0,05$ при сопоставлении с ХСН IV ФК у больных с НС и СД 2-го типа;

$p < 0,05$ при сопоставлении больных с НС и СД 2-го типа с разными ФК ХСН и группой пациентов с НС без наличия СД 2-го типа.

выраженности ИР на фоне сердечной декомпенсации у больных с НС и СД 2-го типа сопровождается повышением активности провоспалительного звена цитокинов, представленного ИЛ-6, ФНО- α , что может быть рассмотрено в качестве триггера дестабилизации ИБС.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

Нарастание проявлений сердечной декомпенсации у больных с НС и СД 2-го типа ассоциируется с высокой активностью провоспали-

тельного цитокинового звена, представленного ФНО- α и ИЛ-6.

Повышение ФК ХСН характеризуется нарастанием ИР у больных с НС и сопутствующим СД 2-го типа.

Перспективами исследования предусмотрено определение характера взаимосвязей между провоспалительным звеном цитокинов и показателями липидного профиля у больных с НС в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД 2-го типа.

Список литературы

1. Falk E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P. K. Shan, V. Fuster // *Circul.*— 2005.— № 92.— P. 657–671.
2. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology / A. C. Van der Wal, A. E. Becker, C. M. Van der Loos [et al.] // *Ibid.*— 2009.— № 89.— P. 36–44.
3. Lipid rich plaque with thrombus are common in unstable rest angina: observation from atherectomy tissue analysis / S. K. Sharma, B. Fyfe, R. Bongu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— № 25.— P. 768–776.
4. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // *Circul.*— 2010.— № 91.— P. 2844–2850.
5. Тригулова Р. Х. Оптимизация терапии больных нестабильной стенокардией с сахарным диабетом 2-го типа / Р. Х. Тригулова // *Международ. эндокринологический журн.*— 2010.— № 6.— С. 5–9.
6. Ford E. S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions / E. S. Ford, W. H. Giles // *Diabetes Care.*— 2003.— Vol. 26, № 3.— P. 575–581.
7. Suskin M. Insulin resistance and risk of congestive heart failure / M. Suskin // *Eur. Heart J.*— 2010.— № 21.— P. 1368–1375.

СТАН ПРОЗАПАЛЬНОЇ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ У ХВОРИХ ІЗ НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

О. М. БІЛОВОЛ, П. Г. КРАВЧУН, Н. С. ТРИФОНОВА, Н. Г. РИНДИНА

Проаналізовано стан прозапальної ланки цитокінів у хворих із нестабільною стенокардією (НС) та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності (ХСН). Наростання проявів серцевої декомпенсації у хворих із НС та СД 2-го типу асоціюється з високою активністю прозапальної цитокінової ланки, представлені фактором некрозу пухлин- α та інтерлейкіном-6. Підвищення функціонального класу ХСН характеризується зростанням інсулінорезистентності у хворих із НС та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, цукровий діабет 2-го типу, хронічна серцева недостатність, прозапальні цитокіни.

THE STATE OF THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE LEVEL IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE

A. N. BELOVOL, P. G. KRAVCHUN, N. S. TRIFONOVA, N. G. RYNDINA

The state of pro-inflammatory cytokines in patients with unstable angina (UA) and associated type 2 diabetes mellitus (DM) was analyzed depending on the functional class of chronic heart failure (CHF). The increase in manifestations of cardiac decompensation in patients with UA and type 2 DM is associated with high activity of pro-inflammatory cytokine level represented by tumor necrosis factor- α and interleukin-6. Increase of functional class of CHF is characterized by increased insulin resistance in patients with UA and type 2 DM.

Key words: unstable angina, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, pro-inflammatory cytokines.

Поступила 25.02.2013