



УДК 616.379-008.64:616-002+578.245

© 2012

Д. А. Ефимов, Н. М. Жолобак,
член-корреспондент НАН України **Н. Я. Спивак,**
академик НАН України **А. С. Ефимов**

Изменения уровня интерферона у больных сахарным диабетом с различной степенью осложнений

Исследуется зависимость между наличием сердечно-сосудистых осложнений и уровнем интерферона в плазме крови больных сахарным диабетом. Показано, что у больных с тяжелыми осложнениями уровень интерферона в плазме крови значительно выше, чем у здоровых доноров и у больных с осложнениями легкой и средней степени тяжести. Сделан вывод о том, что высокий уровень интерферона в плазме крови больных сахарным диабетом может быть предиктором развития сердечно-сосудистой патологии.

Интерфероны — низкомолекулярные биологически активные гликопротеиды, синтезируемые клетками организма в процессе защитной реакции на чужеродную информацию: вирусную/бактериальную инфекцию, антигенное или митогенное воздействие. Способность интерферонов участвовать в регуляции синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках обуславливает их антивирусный, противомикробный, антипролиферативный, противоопухолевый и иммуномодулирующий эффекты [1].

В норме интерфероны всех типов синтезируются в определенной пропорциональной зависимости, и титры циркулирующего в крови интерферона не превышают фоновых значений (≤ 4 ед/мл). Однако при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) отмечается высокий уровень интерферона (ИФН) в организме, что свидетельствует о развитии патологического процесса. Большой интерес представляет исследование роли ИФН в патогенезе сахарного диабета (СД) и его осложнений. Имеются данные, что экспрессия ИФН- α на β -клетках поджелудочной железы вызывает их повреждение, а введение антител к ИФН- α способно предотвращать развитие СД. Персистирующая вирусная инфекция может быть ответственной за синтез ИФН- α , который обнаруживается в большинстве островков Лангерганса у инсулинзависимых больных СД с последующим развитием аутоиммунного процесса. Развитие СД может быть также

обусловлено чрезмерной активацией перекисного окисления липидов и индукцией оксида азота; инициаторами этих процессов являются ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1, а также, что проявляется особенно сильно, фактор некроза опухоли (ФНО). Это может приводить к деструкции и дисфункции островковых клеток и развитию СД [1–6].

Вопросы патогенеза и эффективности лечения сахарного диабета и его хронических осложнений представляют собой одну из важнейших проблем современной диабетологии. Особое внимание уделяется задачам ранней диагностики диабета. В последние годы приобрела значение теория, рассматривающая как возникновение диабета, так и развитие его осложнений вследствие острых/хронических воспалительных процессов в организме. Показатели воспаления могут быть использованы как прогностические признаки для предупреждения развития патологии [1, 4, 6, 7].

С учетом литературных данных в задачу работы входило изучение уровня интерферона у больных СД в зависимости от степени тяжести осложнений.

С этой целью предварительно проводилось комплексное обследование 59 больных СД первого и второго типа в возрасте от 20 до 70 лет как с впервые выявленным сахарным диабетом, так и с длительностью болезни от 5 до 10–20 лет. Изучалась клиническая симптоматика, проводились клинико-лабораторные исследования (определялся уровень гликемии, глюкозурии и т. д.). У большинства больных обнаружены различные стадии ангиопатий. Для выявления связи между развитием сосудистых осложнений и тяжестью течения СД больные были разделены на три группы (табл. 1).

I группа — без осложнений или с функциональными обратимыми нарушениями в виде диабетических ангионейропатий (25 чел.). Это больные с первым типом сахарного диабета и длительностью заболевания не более 5–7 лет, молодого или среднего возраста. Из осложнений в клинике преимущественно преобладали ангиопатии нижних конечностей, без органической патологии со стороны почек, глаз (нефропатии или ретинопатии), при отсутствии атеросклероза коронарных, церебральных или периферических сосудов.

II группа — с осложнениями средней тяжести (22 чел.). Это больные, преимущественно со вторым типом диабета, в возрасте 40 лет и старше с длительностью основного заболевания от 10 лет и более с различными полиорганными осложнениями: как микроангиопатии (нефропатии и ретинопатии), так и макроангиопатиями. Однако, в отличие от III группы больных с тяжелыми осложнениями, эти поражения с помощью лечения могут быть компенсированы или стабилизированы.

III группа — с тяжелыми осложнениями. Эта группа наиболее демонстративна, ибо половину составляют больные с первым типом сахарного диабета, сравнительно молодого и среднего возраста (от 30 до 40 лет). Длительность диабета у всех превышает 10–15 и 20 лет. У всех без исключения выявляли тяжелые органические изменения сосудов. У большинства больных — тяжелая ретинопатия со снижением или потерей зрения.

Для изучения возможности стабилизации и нормализации ранних изменений сосудов выявлялись предвестники — предикторы сосудистых осложнений сахарного диабета, в частности — интерферон (ИФН). Для его определения использовалась полученная и подготовленная плазма крови больных и применялся биологический метод в культуре переливаемых клеток человека М-19 с использованием лабораторного стандарта активности ИФН. Вирусом-индикатором служил вирус везикулярного стоматита (штамм Индиана). За титр ИФН принимали значение, обратное разведению сыворотки крови, вызывающему 100%-ную задержку развития цитопатического эффекта вируса в культуре клеток. Статистическую обработку данных проводили, используя непараметрический U -критерий

Таблица 1. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом

Группа	Пол		Возраст					Тип СД		Тяжесть		Состояние компенсации			Длительность заболевания, лет				Осложнения						АД		Лечение				
	ж	м	20-30	31-40	41-50	51-60	> 60	1	2	ср.	тяж.	компенсированный	субкомпенсированный	декомпенсированный	до 5	до 10	до 20	> 20	N	Ангиопатия н/к			Альбуминурия		Окулист		N	↑	инсулин	таблетки	инсулин + таблетки
																				I-II	II	II-III	N	альбуминурия	N	д / ретинопатия					
I	12	10	11	5	3	3	—	16	6	2	20	2	2	18	10	9	3	—	3	4	15	—	15	7	22	—	19	3	17	5	—
II	14	12	3	1	4	7	11	10	16	—	26	1	4	21	2	7	10	7	—	2	22	2	4	22	2	24	13	13	9	7	10
III	7	4	—	1	2	4	4	3	8	—	11	—	—	11	—	1	7	3	—	—	5	6	—	11	—	11	2	9	5	1	5
Всего	33	26	14	7	9	14	15	29	30	2	57	3	6	50	12	17	20	10	3	6	42	8	19	40	24	35	34	25	31	13	15

Таблица 2. Уровень интерферона в плазме крови больных в процессе развития осложнений сахарного диабета

Группа обследованных	Уровень интерферона, ед/мл	P_u
Доноры, $n = 15$	3,5	
I группа — начальные сосудистые осложнения, $n = 25$ пациентов	22,8 (16–32)	< 0,001
II группа — осложнения средней степени тяжести, $n = 22$ пациента	30,4 (16–32)	< 0,001
III группа — тяжелые осложнения, $n = 12$ пациентов	36,0 (16–64)	< 0,001

Примечание. Значения представлены как медиана, первый и третий квартиль, P_u — сравнение с контрольной группой (доноры).

Вилкоксона–Манна–Уитни [8]. Полученные результаты уровня ИФН в плазме крови больных с различной степенью осложнений сахарного диабета представлены в табл. 2.

Установлено, что во всех исследованных группах больных сахарным диабетом уровень ИФН в плазме крови достоверно повышен. Необходимо отметить, что увеличение количества ИФН в плазме крови больных коррелирует со степенью тяжести течения, наличия сосудистых осложнений сахарного диабета. Если в первой и второй группах больных с сосудистыми осложнениями начальной и средней степени тяжести уровень ИФН повышен по сравнению с контрольной группой пациентов в 6,5–8,7 раз соответственно, то у больных с тяжелыми сосудистыми осложнениями выявлено резкое, достоверное относительно всех исследованных групп, повышение количества ИФН в плазме крови.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной зависимости уровня интерферона от наличия и тяжести осложнений у больных сахарным диабетом и могут быть использованы для оценки возможности развития сосудистых осложнений.

1. Белоцкий С. М., Спивак Н. Я. Интерфероны: биологические и клинические эффекты. — Киев: Фитосоцицентр, 2006. — 288 с.
2. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathol. — 2000. — **90**. — P. 244–254.
3. Smiley S. T., King J. A., Hancock W. W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor // J. Immunol. — 2001. — **1**, No 167(5). — P. 2887–2894.
4. Mandrup T., Pulsan T. The role of interleukin 1 in the pathogenesis of IDDM // Diabetologia. — 1996. — **39**, No 9. — P. 1005–1029.
5. Hussain M. J. et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM // Diabetologia — 1996. — **39**, No 1. — P. 60–69.
6. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. — Киев: Наук. думка, 1998. — 315 с.
7. Lefebvre P., Ledent T., Ducobi J. Recent progress in the fibrinogen hypothesis // Rev. Med. Brux. — 2003. — **24**, No 2. — P. 82–87.
8. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. А. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2001. — 408 с.

Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев
Институт микробиологии и вирусологии
им. Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев

Поступило в редакцию 01.11.2011

Д. А. Єфімов, Н. М. Жолобак, член-кореспондент НАН України **М. Я. Співак**, академік НАН України **А. С. Єфімов**

Зміни рівня інтерферону у хворих на цукровий діабет з різним ступенем ускладнень

Досліджено зв'язок між наявністю серцево-судинних ускладнень та рівнем інтерферону у плазмі крові хворих на цукровий діабет. Показано, що у хворих з важкими ускладненнями рівень інтерферону у плазмі крові значно вищий, ніж у здорових донорів та у хворих з ускладненнями легкого та середнього ступеня. Зроблено висновок, що високі рівні інтерферону у плазмі крові хворих на цукровий діабет можуть бути предикторами розвитку серцево-судинної патології.

D. A. Efimov, N. M. Zholobak,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **M. Y. Spivak**,
Academician of the NAS of Ukraine **A. S. Efimov**

Changes of the interferon level in patients with diabetes mellitus with various degrees of complications

The relationship between the presence of cardiovascular complications and the level of interferon in blood plasma of patients with diabetes mellitus is investigated. It is shown that the level of interferon in the blood plasma in patients with severe complications is significantly higher than that in healthy donors and patients with complications of mild or moderate severity. It is concluded that a high level of interferon in blood plasma of patients with diabetes mellitus can be a predictor of cardiovascular disease.