

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© 2019 г. К. С. Савчук^{1*}, Л. В. Рябова², К. В. Никушкина²,
И. Л. Батурина²

*E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

¹Муниципальное автономное учреждение здравоохранения ордена трудового Красного Знамени
Городская клиническая больница № 1, Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Поступила: 21.05.2019. Принята: 27.06.2019

В настоящей статье представлены результаты исследования иммунного статуса у 43 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Из них были сформированы две группы в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС). С целью оценки характера иммунологических изменений определяли уровни иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов в сыворотке крови. Установлено, что пациенты с СД2 без ИБС в сравнении с пациентами с ИБС статистически значимо отличались большими уровнями интерлейкина-8. Не показано высокого содержания маркеров хронического воспаления – иммуноглобулинов классов IgA, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 в исследуемых группах

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз артерий нижних конечностей, иммунный статус, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210007264-5

Адрес: 454048, Челябинск, улица Воровского, 16, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения ордена трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1. Савчук Ксения Сергеевна.
Тел./факс: +7(351) 7284926, 8951 452 1969 (моб.).

E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

Авторы:

Савчук К. С., заведующая отделением эндокринологии, врач-эндокринолог МАУЗ ОТКЗ ГКБ№ 1, Челябинск, Россия;

Рябова Л. В., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Никушкина К. В., в.н.с. НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Батурина И. Л., ст.н.с. НИИ Иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз и сахарный диабет (СД) – медико-социальные проблемы, существенно со-

крашающие продолжительность жизни и значительно ухудшающие её качество. Более раннее начало и агрессивное течение атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) часто связано с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. В настоящее время атерогенез рассматривается и как хроническая воспалительная реакция [2]. Отмечено участие цитокинов в регуляции клеточного цикла, дифференцировке и апоптозе, ангиогенезе, в реализации процессов регуляции сосудистого тонуса, дисфункции эндотелия [3]. Установлено, что СД2 ассоциируется с провоспалительным иммунным статусом и увеличением уровня циркулирующих маркеров воспаления. В многочисленных работах показано, что такие цитокины как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 рассматриваются в качестве маркеров хронического воспаления сосудистой стенки, являясь предикторами сосудистых катастроф, их оценка позволяет выявить

индивидуумов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4].

Цель работы. Изучить состояние иммунной системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и атеросклеротическим процессом в артериях нижних конечностей в зависимости от наличия ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 пациента с СД 2 типа, страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 5,76$ лет.

В зависимости от наличия ИБС пациенты распределены на две группы: 22 пациента имели ИБС в сочетании с СД 2 типа (группа 1), у 21 пациента сопутствующая ИБС не была верифицирована (группа 2). Число мужчин и женщин оказалось примерно равным в сравниваемых группах и статистически не различалось: 8 мужчин и 14 женщин в группе 1, 7 мужчин и 14 женщин в группе 2. Средний возраст пациентов в группе 1 составил $64,6 \pm 1,11$ и значимо не отличался в группе 2— $59,6 \pm 1,16$ ($p < 0,05$).

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты, которые в анамнезе имели острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, реконструктивные операции на сосудах, а также пациенты с установленным диагнозом синдрома диабетической стопы.

Иммунологическое обследование включало определение уровней иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов в сыворотке крови.

Количественное содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Seramun Diagnostica» (Германия). Определение интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкинов-6 (ИЛ-6), интерлейкинов-8 (ИЛ-8), интерлейкинов-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) выполнено с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа согласно инструкции фирм-производителей («Цитокин», Россия) на ИФА-анализаторе «Personal Lab» (Италия). Количественное исследование циркулирующих иммунных комплексов проводили с использованием набора «IBL-INTERNATIONAL» (Германия).

При статистической обработке данных использовали ПО IBM SPSS Statistics, Version 19. Различия распределения величин между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также по стажу сахарного диабета 2 типа. Длительность СД в группе сочетанной патологии составила $11,6 \pm 0,97$ лет, в группе изолированного СД— $10,6 \pm 1,28$ лет ($p < 0,05$).

Из осложнений СД у всех пациентов были выявлены диабетическая макроангиопатия нижних конечностей и диабетическая нейропатия. На втором месте находились цереброваскулярные заболевания, на третьем — диабетическая нефропатия. Ишемическая болезнь сердца была представлена стенокардией напряжения II—III ФК. Достоверных различий по сопутствующим заболеваниям в исследуемых группах получено не было.

Частота назначения сахароснижающей терапии, в том числе инсулина, была сопоставимой в обеих группах. Анализ сопутствующей терапии также не выявил статистических различий в частоте назначения бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция, статинов, антиагрегантов.

В результате анализа полученных нами данных установлено, что у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей не выявлено выраженной дисиммуноглобулинемии. И достоверных различий между группами не получено (**Таблица 1**).

Также, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в обеих группах выявлено нормальное содержание циркулирующих иммунных комплексов (**Таблица 2**). Однако это не исключает участие последних в повреждении сосудистой стенки и возникновении пролиферативно-стенозных процессов. Сходные данные получены и Кузнецовым М. Р. и соавт. [5], показавших ведущую роль циркулирующих иммунных комплексов в определении вероятности развития стеноза артерий нижних конечностей.

Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые рас-

Таблица 1. Показатели концентрации иммуноглобулинов в исследуемых группах

| Показатель | Группа 1 n = 22 | Группа 2 n = 21 | P |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Общий иммуноглобулин А, г/л (норма 1,00–6,50 г/л) | 3,33±0,27 | 3,24±0,29 | 0,989 |
| Общий иммуноглобулин М, г/л (норма 0,70–3,70 г/л) | 2,62±0,50 | 2,44±0,59 | 0,633 |
| Общий иммуноглобулин G, г/л (норма 9,00–20,0 г/л) | 13,6±1,37 | 13,7±1,40 | 0,888 |

Таблица 2. Показатели концентрации циркулирующих иммунных комплексов в исследуемых группах

| Показатель | Группа 1 n = 22 | Группа 2 n = 21 | P |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Циркулирующие иммунные комплексы (норма 28,0–86,0 у.е.) | 44,7±13,7 | 40,1±4,55 | 0,471 |

Таблица 3. Показатели концентрации цитокинов в исследуемых группах

| Показатель | Группа 1 n = 22 | Группа 2 n = 21 | P |
|--------------|--------------------|--------------------|-------|
| ИЛ-1β, пг/мл | 1,52±0,13 | 1,16±0,09 | 0,079 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,64±0,19 | 3,01±0,26 | 0,456 |
| ИЛ-8, пг/мл | 10,4±1,69 | 48,5±12,1 | 0,002 |
| ИЛ-10, пг/мл | 1,84±1,16 | 2,43±0,28 | 0,217 |
| ФНО-α, пг/мл | 0,46±0,04 | 0,58±0,07 | 0,318 |

смачивается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов [6, 7]. При анализе данных не выявлено статистически значимых различий по данным параметрам в исследуемых группах (**Таблица 3**). Но, обращает на себя внимание достоверно большие значения интерлейкина-8 (ИЛ-8) в группе изолированного СД2. По данным современной литературы, ИЛ-8 способен непосредственно стимулировать провоспалительную активность макрофагальных клеток и отражать воспалительный процесс, происходящий в артериальной стенке у больных СД2.

ВЫВОДЫ:

1. Наиболее выраженные изменения регистрировались у пациентов с изолированным сахарным диабетом 2 типа и характеризовались достоверно большими значениями интерлейкина-8.

2. Результаты исследования показали отсутствие выраженных различий в иммунном статусе у больных СД 2 типа с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в зависимости от наличия ИБС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Богданова Е. А., Шустов С. Б., Свистов А. С., Кицышин В. П. Особенности ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии 2012, 1(37), 44–48. [Bogdanova E. A., Shustov S. B., Svistov A. S., Kitsyshin V. P. Characteristics of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease based on the data of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Herald of the Russian Military Medical Academy 2012, 1(37), 44–48.]
2. Аймагамбетова А. О. Атерогенез и воспаление. Наука и здравоохранение 2016,1, 24–39. [Aimagambetova A. O. Atherogenesis and inflammation. Science and Health 2016,1, 24–39.]

- mbetova A. O.* Atherogenesis and inflammation/ Science and Healthcare 2016,1, 24–39.]
3. *Фрейдлин И. С., Шейкин Ю. А.* Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. Медицинская иммунология, 2001, Т. 3, № 4, 499–514. [*Freidlin I. S., Sheikine Y. A.* Endothelial cells as targets and producers of cytokines. Med. Immunol., 2001, vol.3, № 4, 499–514.]
 4. *Насонов Е. Л.* Иммунологические маркеры атеросклероза. Антифосфолипидный синдром, 2004, 298. [*Nasonov E. L.* Immunologic markers of atherosclerosis. Antiphospholipid sindrom, 2004, 298.]
 5. *Кузнецов М. Р., Болдин Б. В., Кошкин В. М.* Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия, 2008, Т. 14, № 1, 106–112. [*Kuznetsov M. R., Boldin B. V., Koshkin V. M.* Prognostirovanie otdalennykh rezul'tatov operativnogo
 6. *Кремнева Л. В., Шалаев С. В.* Интерлейкин-6 и молекулы межклеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца. Клинич. Фармакология и терапия, 2002, № 5, 78–81. [*Kremneva L. V., Shalaev S. V.* Interleykin-6 i molekuly mezhkletochnoy adgezii: svyaz' s faktorami riska i prognozom ishemicheskoy bolezni serdtsa. Klinich. Farmakologiya i terapiya. 2002,5,78–81. Russian.]
 7. *Мазуров В. И., Столов С. В., Линецкая Н. Э.* Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС. Клинич. Медицина, 2001, № 2, 23–27. [*Mazurov V. I., Stolon S. V., Linetskaya N. E.* Dinamika urovney provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh v zavisimosti ot razlichnykh form IBS. Klinich. Meditsina, 2001,2,23–7. Russian.]

CHARACTERISTIC OF IMMUNOLOGICAL STATUS AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 COMBINED WITH ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE OF LOWER LIMBS

© 2019 K. S. Savchuk^{1*}, L. V. Ryabova², K. V. Nikushkina², I. L. Baturina²

* E-mail: ksenyasavchuk@gmail.com

¹ Municipal autonomous institution of healthcare order of the Red Banner of Labour city clinic hospital No 1, Chelyabinsk, Russia;

² Federal state budgetary educational institution of higher education "South Ural State Medical University", Chelyabinsk, Russia

Received: 21.05.2019. **Accepted:** 27.06.2019

This article shows results of immunological status' research at patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) combined with atherosclerotic artery disease of lower limbs. Depending on presence of coronary artery disease (CAD) two groups of patients were formed up. With the view to validation of immunological changes' qualities, we detected levels of IgA, IgG and IgM, circulating immune complex and blood serum cytokine's levels. It's elucidated, that patients with DM2 without CAD, compared with patients with CAD, have significant high levels of Interleukin 8. There were no high level markers of chronic inflammation (IgA, IgG, circulating immune complex and pro-inflammatory cytokines Il-1 β and Il-6) detected in groups of interest.

Key words: diabetes mellitus 2 type, coronary artery disease, atherosclerotic artery disease of lower limbs, immunological status, cytokines

Authors:

Savchuk K. S., ✉ endocrinologist, Municipal autonomous institution of healthcare order of the Red Banner of Labour city clinic hospital № 1, Chelyabinsk, Russia;

Chelyabinsk, Municipal autonomous institution of healthcare order of the Red Banner of Labour city clinic hospital № 1.

Phone: +7(351) 7284926, 89514521969; **E-mail:** ksenyasavchuk@gmail.com

Ryabova L. V., holder of Habilitation degree in medicine, professor of Propaedeutics of Internal Diseases in Federal state budgetary educational institution of higher education "South Ural State Medical University", Chelyabinsk, Russia;

Nikushkina K. V., senior researcher of Research institute of immunology at Federal state budgetary educational institution of higher education "South Ural State Medical University", Chelyabinsk, Russia;

Baturina I. L. senior researcher of Research institute of immunology Federal state budgetary educational institution of higher education "South Ural State Medical University", Chelyabinsk, Russia.