

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

М.О. Олійник

Харківський національний медичний університет

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α
І ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА ЇХНІЙ ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН
У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ**

Вивчали взаємозв'язки між концентрацією інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α та оцінювали їхній вплив на вуглеводний обмін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом. Було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки), середній вік – (55,91 \pm 1,04) року, на цукровий діабет 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом та 20 практично здорових осіб. Встановлено значуще підвищення вмісту цих цитокінів та наявність значних кореляційних зв'язків між ними та показниками вуглеводного обміну у досліджуваних хворих. Показано, що підвищення рівнів інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α в крові, їхня пряма взаємодія, а також зв'язок цих цитокінів з показниками вуглеводного обміну дають можливість припустити, що вони є додатковими показниками прогресування метаболічних змін та поглиблення інсулінорезистентності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, остеоартроз, цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-1 β .

Натепер у всьому світі збільшується захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, який було визначено ВООЗ як неінфекційна епідемія. Кількість хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу, найчастіше серед людей віком від 40 до 59 років. До того ж у 183 млн людей ЦД залишається недиагностованим [1, 2].

Незважаючи на гетерогенність ЦД 2-го типу його патогенез зумовлений поєднанням двох основних факторів: інсулінорезистентності (ІР) та дисфункції β -клітин підшлункової залози [3]. Розвитку ІР сприяють як генетичні фактори (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний ефект), так і зовнішні, до яких відносять: ожиріння, зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, котрі розвиваються внаслідок гіподинамії. ІР характеризується порушенням системи внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до кінцевих субстратів сигнального шляху дії гормону [4]. Було також відмічено, що при поєднанні ЦД 2-го типу з

основними компонентами метаболічного синдрому, а саме: дисліпідемією, гіперурікемією та артеріальною гіпертензією, частота виявлення ІР досягає 95 % [5], що може свідчити про те, що ІР є дійсно рушійним механізмом розвитку метаболічного синдрому, до складу якого входить і ЦД 2-го типу. Зниження чутливості до інсуліну жирової, м'язової та печінкової тканин є провідними чинниками розвитку клінічних проявів ІР: гіперінсулінемії, ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії. Також у розвитку ЦД 2-го типу визначається роль системного запалення. Хронічне підгостре запалення в органах-мішенях, у тому числі в підшлунковій залозі та жировій тканині, є ключовим ланцюгом у патогенезі ЦД 2-го типу, який маніфестує у разі неспроможності контррегуляторних механізмів організму ефективно нейтралізувати місцеву та системну запальну реакцію на зовнішні фактори [6]. Накопичуються дані про провідну роль запальних медіаторів у розвитку та прогресуванні остеоартрозу [7]. Одними з таких медіаторів є цитокіни [8, 9].

© М.О. Олійник, 2015

Останні справляють різноманітні біологічні ефекти, одним з основних є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом [10]. Важливе значення у розвитку як остеоартрозу, так і ЦД 2-го типу мають інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [11]. Враховуючи той факт, що ЦД 2-го типу та остеоартроз мають спільні патогенетичні фактори, які спричинюють їх розвиток і прогресування, можливе їхнє ініціювання та потенціювання один одного. Ретельне дослідження участі цитокінів у патогенезі ЦД 2-го типу та остеоартрозу є перспективним напрямком.

Мета роботи – вивчення взаємозв'язків між плазматичною концентрацією IL-1 β та ФНП- α та оцінка їхнього впливу на вуглеводний обмін у хворих на ЦД 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом.

Матеріал і методи. В умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (м. Харків) було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки) середнім віком (55,91 \pm 1,04) року. Хворі були розподілені на дві групи: перша – 20 хворих з ЦД 2-го типу; друга – 28 хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з остеоартрозом. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон; обчислення індексу маси тіла (ІМТ = маса (кг) / зріст² (м²) та співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС).

Верифікацію патологічних станів здійснювали згідно з класифікацією МКХ-10 та даними ВООЗ. Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу (2012). Визначали стан вуглеводного обміну: досліджували рівень глюкози в сироватці крові натще (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням

набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховували НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Діагноз остеоартроз колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв АСР (1991) [12]. Проводили клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження суглобів полягало в огляді, пальпації, об'єктивній оцінці болю у спокої та при рухах за ВАШ. Рентгенологічне обстеження виконували за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіакон-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії остеоартрозу оцінювали відповідно до класифікації J.H. Kellgren та J.S. Lawrens.

Рівень IL-1 β та ФНП- α визначали імунферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «Protein Contour» (Росія).

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовували критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовували критерій Шапіро-Уїлка). Більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, тому як описові статистичні характеристики використовували як параметричні, так і непараметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховували вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень – стандартні похибки середнього і квартилі. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників у групах використовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса з подальшими попарними порівняннями груп за допомогою двовибіркового критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Силу взаємозалежності між IL-1 β , ФНП- α та показниками вуглеводного обміну оцінювали методами кореляційного аналізу, а саме: обчислювали рангові кореляції Спірмена (r). Всі обчислення проводилися за довірчої ймовірності 95 %.

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнтів з ЦД 2-го типу становив (52,15 \pm 1,52) року, хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозом – (58,61 \pm 1,20) року (табл. 1). Середня тривалість ЦД 2-го типу у хворих першої групи становила (8,10 \pm 0,87) ро-

Таблиця 1. Антропометричні показники у досліджуваних хворих

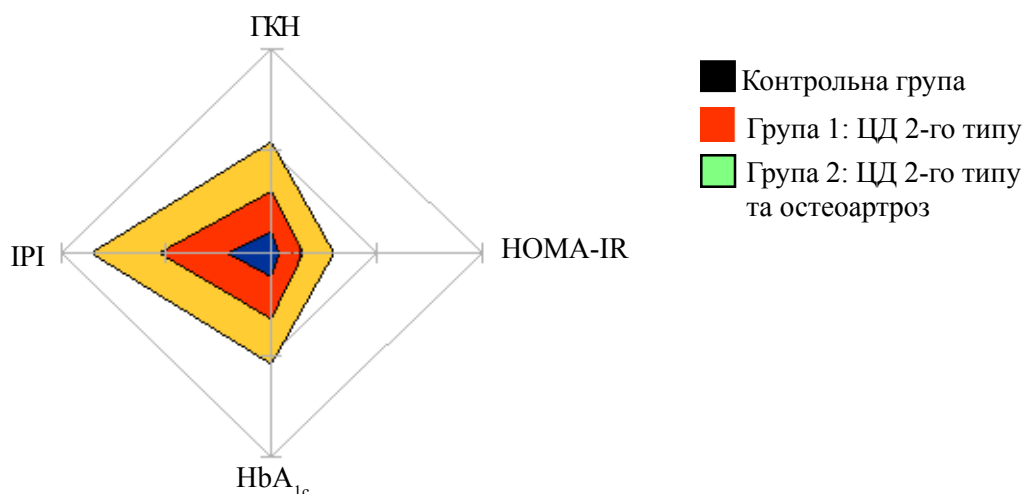
Показник	Статист. показник	Контроль (n=20)	ЦД 2-го типу (n=20)	ОА + ЦД 2-го типу (n=28)
Вік, років	M±m	53,25±1,68	52,15±1,52	58,61±1,20
	Me [LQ; UQ]	56,0 [46,0; 58,5]	52,0 [46,0; 57,0]	61,0 [52,5; 65,0]
Маса, кг	M±m	68,25±1,55	75,60±2,34	70,50±1,59
	Me [LQ; UQ]	66,5 [63,5; 71,5]	73,5 [67,0; 86,0]	69,5 [64,0; 76,0]
Зріст, м	M±m	1,69±0,02	1,71±0,03	1,65±0,01
	Me [LQ; UQ]	1,7 [1,6; 1,7]	1,7 [1,6; 1,8]	1,6 [1,6; 1,7]
ІМТ, кг/м ²	M±m	23,86±0,18	25,93±0,37	25,90±0,31
	Me [LQ; UQ]	24,0 [23,0; 24,6]	26,2 [25,0; 26,5]	26,5 [24,6; 27,0]
ОТ/ОС	M±m	0,79±0,01	0,83±0,02	0,84±0,01
	Me [LQ; UQ]	0,8 [0,8; 0,8]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]
Тривалість ЦД 2-го типу, років	M±m	–	8,10±0,87	9,86±0,97
	Me [LQ; UQ]	–	8,5 [5,5; 10,5]	10,0 [5,5; 14,0]

Примітка. n – кількість спостережень; M – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього; Me – медіана; LQ – нижній кватиль; UQ – верхній кватиль.

ку, у хворих другої групи – (9,86±0,97) року. За антропометричними показниками між усіма групами не було виявлено значущих відмінностей, але у хворих з поєднаним перебігом остеоартрозу та ЦД 2-го типу було відмічено перевищення ОТ/ОС по відношенню до показника контрольної групи (K-WH (3,89)=14,027, p<0,05; M-W Z=-3,642, p<0,05). Також було виявлено статистично значущі відмінності за статевим складом між групами ($\chi^2=9,167$; p<0,05), у групі з поєднаним перебігом остеоартрозу та ЦД 2-го типу переважали жінки, на відміну від групи хворих з ЦД 2-го типу. Крім того, тривалість ЦД 2-го типу у хворих з коморбідною патологією перевищувала аналогічну у хворих з ізольованим

перебігом ЦД 2-го типу (Wilcoxon Z=2,232; p<0,05), що співпадає з даними літератури стосовно впливу ІР на розвиток остеоартрозу.

У хворих обох досліджуваних груп спостерігалось значне підвищення рівня ГКН та HbA_{1c} відносно показників контрольної групи (p<0,05). При порівнянні показників вуглеводного обміну у групах з ЦД 2-го типу відмічена тенденція до збільшення рівня ГКН та HbA_{1c} у хворих з коморбідною патологією (p<0,05). Зниження чутливості тканин до інсуліну за критерієм НОМА-ІР спостерігалось у 100 % хворих досліджуваних груп (p<0,05). У хворих на ЦД 2-го типу обох груп мало місце значуще підвищення рівня ІРІ більш ніж у 3 рази відносно контролю (p<0,05), рисунок.



Сітчаста діаграма показників вуглеводного обміну у хворих досліджуваних груп

Тісні кореляційні зв'язки між усіма показниками вуглеводного обміну було виявлено у всіх хворих на ЦД 2-го типу.

При оцінюванні рівня цитокінів у досліджуваних групах було виявлено значне підвищення рівня ФНП- α та ІЛ-1 β в групах хворих у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), табл. 2. Треба зазначити, що рівні ІЛ-1 β та ФНП- α у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу були значущо вище, ніж у хворих на ізольований ЦД 2-го типу, це може свідчити про високу активність цитокінів у цих хворих, що викликано наявністю запального процесу в суглобі.

$r=0,69$; $p < 0,05$), але у групі з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу цей зв'язок був міцнішим.

Висновки

1. У хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу відмічаються зміни показників вуглеводного обміну, підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α .

2. У хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з остеоартрозом відмічається значне підвищення рівнів цитокінів на тлі порушення вуглеводного обміну. Можна припустити, що у цих хворих підвищення рівнів ін-

Таблиця 2. Рівень цитокінів у досліджуваних хворих

Показник	Статист. показник	Контроль (n=20)	ЦД 2-го типу (n=20)	ОА + ЦД 2-го типу (n=28)
ІЛ-1 β , пг/мл	M \pm m	28,80 \pm 1,63	51,95 \pm 1,69*	61,75 \pm 2,06* ^o
	Me [LQ; UQ]	29,5 [23,0; 35,0]	51,0 [49,0; 52,0]	59,0 [52,5; 70,5]
ФНП- α , пг/мл	M \pm m	23,10 \pm 1,62	45,30 \pm 1,69*	73,54 \pm 1,65* ^o
	Me [LQ; UQ]	23,0 [16,5; 28,5]	46,0 [39,5; 49,0]	74,5 [67,0; 79,5]

Примітка. $p < 0,05$; достовірна різниця у порівнянні з показником: * контрольної групи, ^o хворих на ЦД 2-го типу.

В групі хворих на ЦД 2-го типу було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів та показниками вуглеводного обміну, а саме: між рівнями ІЛ-1 β та ГКН ($r=0,67$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,68$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,59$; $p < 0,05$) та між рівнями ФНП- α та HbA_{1c} ($r=0,47$; $p < 0,05$). У групі хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу виявлена більш виражена кореляційна залежність між рівнем ІЛ-1 β та ГКН ($r=0,60$; $p < 0,05$), ІРІ ($r=0,49$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,50$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,69$; $p < 0,05$), а також значущий кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α та ГКН ($r=0,71$; $p < 0,05$), ІРІ ($r=0,50$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,60$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,74$; $p < 0,05$). Позитивна кореляція між рівнями ІЛ-1 β та ФНП- α відмічалась у хворих обох досліджуваних груп (перша група – $r=0,51$; $p < 0,05$, та друга група –

терлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α є додатковим показником прогресування метаболічних змін та поглиблення інсулінорезистентності.

3. Значущі кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та рівнями цитокінів у хворих обох груп можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у прогресуванні цукрового діабету 2-го типу, що поглиблюється при наявності захворювань, пов'язаних з запальним процесом, а саме остеоартрозу.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямком є ретельне дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі цукрового діабету 2-го типу та при поєднанні його з іншою віковою патологією. Вивчення динаміки цих показників дасть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. – [5th ed.] – Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2011. – 137 p.
2. Эндокринология : руководство для врачей / [под ред. заслуж. врача РФ, заслуж. работника высшей школы РФ проф. В. В. Потемкина]. – М. : Мед. информ. агентство, 2013. – 776 с.

3. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes mellitus / A. E. Butler, J. Jonson, S. Banner-Weir [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – V. 358. – P. 1192–1198.
4. *Nadeau K.* A boost to the study of insulin secretion in children and adolescents / K. Nadeau, P. S. Zeitler // *J. Pediatr.* – 2008. – May, v. 152 (5). – P. 603–604.
5. *Паньків В. І.* Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В. І. Паньків // *Практична ангіологія*. – 2012. – № 5–6 (55). – С. 24–28.
6. *Kolb H.* The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2010. – Jan., v. 53 (1). – P. 10–20.
7. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – V. 23, № 1. – P. 22–30.
8. *Балабанова Р. М.* Роль інтерлейкіна-1 при остеоартрози і можливості його блокування / Р. М. Балабанова // *Совр. ревматологія*. – 2011. – № 1. – С. 58–62.
9. *Roman-Blas J. A.* Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J. A. Roman-Blas, D. G. Stokes, S. A. Jimenez // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2007. – № 6. – P. 27.
10. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis. A Pilot study / C. Thomas Vangsness, Wendy S. Burke, Steven J. Narvy [et al.] // *Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases*. – 2011. – № 69 (2). – P. 122–127.
11. *Симбирцев А. С.* Цитокини в патогенезі інфекційних і неінфекційних захворювань людини / А. С. Симбирцев // *Медицинський академічний журнал*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
12. *Коваленко В. М.* Остеоартроз. Практична настанова / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. – [3-тє вид., доп., зі змінами]. – К. : МОПІОН, 2010. – 608 с.

М.А. Олейник

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ОСТЕОАРТРОЗА

Изучали взаимосвязи между концентрацией интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α и оценивали их влияние на углеводный обмен у больных сахарным диабетом 2-го типа и при сочетании его с остеоартрозом. Были обследованы 48 больных (15 мужчин и 33 женщины), средний возраст – (55,91 \pm 1,04) года, с сахарным диабетом 2-го типа и при сочетании его с остеоартрозом и 20 практически здоровых лиц. Установлено значимое повышение содержания этих цитокинов и наличие значительных корреляционных связей между ними и показателями углеводного обмена у исследуемых больных. Показано, что повышение уровней интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α в крови, их прямое взаимодействие, а также связь этих цитокинов с показателями углеводного обмена дают возможность предположить, что они являются дополнительными показателями прогрессирования метаболических изменений и усугубления инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, остеоартроз, цитокины, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1 β .

М.О. Олійник

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR NECROSIS FACTOR- α AND INTERLEUKIN-1 β AND THEIR EFFECT ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH THE COMBINED COURSE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OSTEOARTHRITIS

The relationships between the concentration of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , and assess their impact on carbohydrate metabolism have been studied in patients with type 2 diabetes mellitus and its combination with osteoarthritis. 48 patients (15 men and 33 women), mean age – (55,91 \pm 1,04), with type 2 diabetes mellitus, and its combination with osteoarthritis and 20 healthy individuals were examined. The significant increase in the content of these cytokines and the presence of significant correlations between them and carbohydrate metabolism in the studied patients were determined. It is shown, that increased levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in the blood, their direct interaction and the relationship of these cytokines with carbohydrate metabolism makes it possible to assume that they are additional indicators of the progression of metabolic changes and aggravation of the insulin resistance.

Key words: type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, cytokines, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β .

Поступила 25.01.15