

А.Ф. Салихова^{1*}, Г.Г. Байбурина², Л.М. Фархутдинова¹, Л.Ф. Азнабаева³

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Институт последипломного образования,

¹кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии,

³кафедра оториноларингологии, г. Уфа

²Медицинский информационной-аналитический центр МЗ РБ, Государственный регистр больных сахарным диабетом, г. Уфа

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Резюме

Статья посвящена проблеме МС. Представлены результаты изучения иммунного статуса больных МС: уровня цитокинов, основных классов иммуноглобулинов, антител к β -клеткам поджелудочной железы в сыворотке крови и их взаимосвязи с нарушением углеводного обмена.

Ключевые слова: метаболический синдром, интерлейкин-6, инсулинорезистентность.

Abstract

The article deals with the metabolic syndrome problem. The article deals with the results of studying the immune status of patients with the metabolic syndrome: cytokines level, the main classes of immunoglobulins, antibodies to β -cell of pancreas in serum of blood and their interrelation with violation of a carbohydrate exchange.

Key words: metabolic syndrome, interleykin-6, insulin resistance.

ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет.

Во всех странах мира последние десятилетия стремительно увеличивается распространённость МС, который по медико-социальной значимости представляет одну из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Установлено, что около 20–25% взрослого населения во всем мире имеют МС [3, 4].

МС — симптомокомплекс, основными компонентами которого являются гипергликемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Этот синдром связан с инсулинрезистентностью и рассматривается как предиктор СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ведущими причинами инвалидизации трудоспособного населения и ранней смертности. При наличии МС смертность в 2–3 раза выше по сравнению с этим показателем без МС [4,9].

В настоящее время накопились сведения о роли иммунной системы в развитии МС. Известно, что увеличение объёма жировой ткани в организме ассоциируется с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов адипоцитами. Наиболее значимыми из адипоцитокинов в развитии метаболических нарушений при абдоминальном ожирении считаются лептин, интерлейкин-6 (IL-6), фактор

некроза опухоли- α (TNF- α) [1, 2, 6–8]. Вместе с тем роль иммунной системы в патогенезе МС изучена недостаточно, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Цель исследования: изучение иммунологических особенностей при МС, а также их взаимосвязи с нарушением углеводного обмена.

Материалы и методы

В исследование был включён 161 человек в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст $50,66 \pm 12,1$ года) с МС (критерии IDF 2006 г.). Средний ИМТ составил $35,79 \pm 5,33$ кг/м². У 12 пациентов (7,45%) наблюдалось нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии натощак ($> 5,6$ ммоль/л), 84 пациента (52,2%) — больные СД 2 типа.

Проведены общеклинические, антропометрические (масса тела и рост с расчётом ИМТ, объём талии) и лабораторные исследования. Концентрацию глюкозы в периферической крови натощак определяли глюкозооксидантным методом, используя набор реагентов «Новоглюк-К, М» (ЗАО «Вектор-

* Контакты. E-mail: bsaf77@mail.ru. Телефон: (961) 355-27-45

Бест», г. Новосибирск) на биохимическом автоматическом анализаторе «Access Randon A-15» (Испания). Определялся уровень базального С-пептида (0,3–3,7 нг/мл) и инсулина натощак (5–20 мкЕд/мл) радиоиммунным методом с использованием реактивов VCM Diagnostics (США). Проведён расчёт индекса инсулинрезистентности (НОМА — Homeostasis Model Assessment, до 6,0) по формуле: $\text{НОМА} = \frac{\text{базальный инсулин (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)}}{22,5}$ (ед.).

Уровень интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом с применением моно- и поликлональных антител к IL-6, используя набор реагентов «Интерлейкин-6–ИФА–БЕСТ» (г. Новосибирск). Содержание лептина в сыворотке крови измеряли иммуноферментным анализом с помощью моноклональных антител к лептину с применением набора реагентов «DRG Leptin ELISA (EIA-2395)» (Германия).

Содержание иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) исследовали методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием диагностических моноспецифических сухих сывороток против IgG(H + L), IgG(H), IgM(H), IgA(H) производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (г. Москва). Уровень IgE анализировали иммуноферментным методом с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови человека ООО «Компания Алкор Био» (г. Санкт-Петербург).

Изучены уровни иммунологических маркёров в крови больных СД: антитела к островковым клеткам (ICA-islet-cell antibodies — ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA-glutamic acid decarboxylase autoantibodies — GADA) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов VCM Diagnostics (США), а также антитела к инсулину (IAA-insulin autoantibodies — IAA) с помощью наборов Orgentec (Германия) на ИФА-анализаторе Personal LAB (Adaltis, Италия).

В контрольную группу были включены 23 практически здоровых человека (16 женщин и 7 мужчин), средний возраст — $45 \pm 12,85$ года, средний ИМТ — $23,16 \pm 2,28$ кг/м².

Статистический анализ данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормально распределённых показателях данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее значение, σ — стандартное отклонение). Числовые данные показателей с негауссовским распределением представлены в виде медианы и процентилей Me (25; 75) (Me — медиана, 25-й и 75-й процентиль).

Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью непарного t -теста Стьюдента. При анализе показателей с негауссовским распределением использовался точный критерий Фишера и χ^2 . Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода корреляции по Пирсону и непарметрической корреляции Спирмана (r — коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [5].

Результаты и обсуждение

У пациентов с МС общее количество лейкоцитов ($7,14 \pm 1,83$)·10⁹/л в периферической крови статистически оказалось выше, чем в контрольной группе ($5,35 \pm 1,24$)·10⁹/л ($p = 0$), что указывает на увеличение активности лейкоцитарного звена при МС.

Исследование цитокинового статуса показало, что у больных МС содержание лептина ($44,69 \pm 8,96$ нг/мл) в 10 раз больше, чем у здоровых ($4,72 \pm 1,33$ нг/мл) ($p = 0,00$), при этом наблюдалась положительная корреляция с высокой степенью значимости концентрации лептина с ИМТ ($r = 0,77$; $p = 0,000$). Обнаружена прямая связь общего содержания лейкоцитов с уровнем лептина ($r = 0,35$; $p = 0,03$) и ИМТ ($r = 0,26$; $p = 0,04$), что свидетельствует об активации иммунной системы при увеличении объёма жировой ткани в организме.

При МС обнаружено увеличение концентрации IL-6. Уровень цитокина у 16,67% пациентов превышал референсные значения нормы (до 10 пг/мл), в то время как у здоровых повышенные показатели не встречались (критерий Фишера $p = 0,000$).

С целью изучения зависимости нарушения углеводного обмена от иммунных изменений выделены две группы больных МС: с гипергликемией натощак ($> 5,6$ ммоль/л) ($n = 35$) и с нормальным содержанием глюкозы крови ($\leq 5,6$ ммоль/л) ($n = 29$).

По результатам исследования, при МС с гипергликемией значение IL-6 ($8,109 \pm 6,88$ пг/мл) оказалось в 4 раза выше, чем у здоровых ($1,798 \pm 0,82$ пг/мл) ($p = 0,000$). Корреляционный анализ выявил прямую связь между концентрацией IL-6 и уровнем гликемии ($r = 0,41$; $p = 0,009$). В то же время у пациентов с нормогликемией уровень IL-6 не отличался от одноименного показателя в контроле, что указывает на сопряжённость повышения секреции данного цитокина с нарушением углеводного обмена.

Исследование иммуноглобулинового статуса выявило увеличение содержания IgG у больных МС ($14,61 \pm 3,50$ г/л) по сравнению со здоровыми

(12,58 ± 2,07 г/л) ($p = 0,01$). При этом наиболее высокий уровень IgG обнаружен у пациентов с гипергликемией — 14,97 ± 3,02 г/л. Обнаружена положительная корреляция с высокой степенью значимости между уровнем IgG и ИМТ в группе с гипергликемией ($r = 0,96$; $p = 0,04$). Корреляционный анализ у больных МС выявил прямую связь концентрации IgG с IL-6 ($r = 0,30$ $p = 0,01$).

Для уточнения роли антителообразования в нарушении углеводного обмена проанализирован уровень органоспецифических антител при МС в сочетании с СД 2 типа. По результатам исследования, специфические антитела к ткани поджелудочной железы при МС выявлены в 47,5% случаев, при этом частота выявления AT-GAD оказалась наиболее высокой: AT-GAD — 75,0%; ICA — 60,7%; IAA — 25,0%. Эта группа пациентов характеризовалась увеличением индекса инсулинорезистентности — 8,2 (1,8; 15,3), что может указывать на ассоциированность данного вида антител с нарушением чувствительности к инсулину.

У пациентов с МС также обнаружен более высокий уровень IgE в сыворотке крови (97,12 ± 66,24 МЕ/мл) по сравнению с контролем (60,47 ± 19,04 МЕ/мл) ($p = 0,01$), что является дополнительным маркером активации иммунной системы по Th2 пути. В группе больных МС с гипергликемией содержание IgE (116,933 ± 74,171 МЕ/мл) оказалось в 2 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (58,063 ± 47,481 МЕ/мл) ($p = 0,007$). Корреляционный анализ обнаружил прямую связь концентрации IgE с уровнем гликемии ($r = 0,49$; $p = 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи иммунологических изменений с нарушением метаболизма углеводов при МС. Повышение показателей IL-6, IgG и IgE ассоциируется с наиболее выраженными изменениями углеводного обмена. Увеличение секреции AT-GAD класса IgG, по-видимому, способствует усилению функциональной активности β -клеток, что ведёт к увеличению продукции инсулина и инсулинорезистентности.

Выводы

МС характеризуется повышением продукции IL-6, IgG, IgE. Развитие гипергликемии при МС ассоциируется с наиболее выраженной гиперсекрецией IL-6, IgG, IgE. Увеличение спе-

цифических AT-GAD класса IgG при МС сопряжено с инсулинорезистентностью.

Ⓐ

Список литературы

1. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения // Вестник РАМН. 2009. № 9, с. 43–48.
2. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета. Пособие для врачей. М., 2005. 88 с.
3. Каюмов У.К. Метаболический синдром (междисциплинарные проблемы и патогенетические принципы лечения) // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение». Ташкент. 2011. С. 6–10.
4. Мамедов М.Н. Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: акты и комментарии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 6. С. 47–50.
5. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 5. С. 48–55.
6. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 1. С. 38–44.
7. Balistrieri C.R., Caruso C., Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases // Mediators Inflamm. 2010. 2010:802078.
8. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // Am. J. Clin Nutr. 2006. Vol. 83. P. 461S–465S.
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (дата обращения: 27.01.2014)

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

