

РІВНІ ЦИТОКІНІВ ТА АДІПОКІНІВ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

К.М. Лебедь

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Останніми десятиліттями відбувається зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яке обумовлене забрудненням довкілля, у тому числі – атмосферного повітря, широким розповсюдженням паління тютюну і старінням населення в розвинутих країнах світу [13]. У 1990 році ХОЗЛ займало серед основних причин інвалідності 12-е місце, до 2020 року ця патологія займатиме третє місце в розвинутих країнах світу в структурі основних причин смерті [1].

У той же час захворюваність на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів як в Україні, так і в інших країнах СНД за останні 10 – 15 років суттєво зросла [11]. При цьому поряд з хворобами вірусного генезу (хронічні вірусні гепатити В та С), а також алкогольними ураженнями печінки, в теперішній час все більшу увагу привертає патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [8]. Сучасне трактування механізмів розвитку НАСГ розглядають в рамках метаболічного синдрому і оксидативного стресу [2]. Найбільш часто наявність НАСГ асоціюється за інсулінорезистентністю та абдомінальним типом ожиріння, оцінка яких проводиться за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) та індексу центрального ожиріння (ІЦО) [5, 22]. На сьогодні не викликає сумніву той факт, що жирова тканина є дуже динамічним ендокринним органом [21]. Адипоцити продукують різні біологічно активні молекули і в першу чергу – лептин - «гормон насичення». Деякі дослідники вважають, що розвиток ожиріння обумовлений лептинорезистентністю, що надалі, за механізмом негативного зворотного зв'язку спричиняє гіперліпідемію, яка в сою чергу провокує накопичення ліпідів у печінковій тканині [20]. Іншим важливим адипокіном є резистин, який являє

собою продукт секреції жирової тканини і гомолог прозапальних білків. Відомо, що резистин, як і інші адіпокіни, виробляється в печінці людини і що рівень його підвищується при пошкодженні гепатоцитів, наприклад при алкогольній хворобі печінки, вірусному гепатиті С та НАСГ. Секреція резистину при пошкодженні печінкової тканини позитивно корелює з маркерами запалення, такими як фактор некрозу пухлини - α (TNF- α) та інтерлейкін-6 (IL-6) [6, 8].

У нинішній час найбільш розповсюдженою концепцією розвитку НАСГ є теорія «двох поштовхів» [22]. Виявлено, що при СП значно підвищена чутливість гепатоцитів до токсичної дії TNF- α та інших прозапальних цитокінів (ЦК) концентрація яких доведено підвищена у хворих на ХОЗЛ [3, 6, 7]. Отже, можна вважати, що при наявності ХОЗЛ, та особливо його загострень, які супроводжуються швидким та значним підвищенням концентрації прозапальних ЦК у крові хворих на СП, створюються патогенетичні умови для трансформації СП у НАСГ [1, 9]. Крім того має місце негативний вплив, активації процесів ліпопероксидації з розвитком оксидативного стресу та імунного дисбалансу в організмі тривалого введення хворим гепатотоксичних медикаментів, зокрема антибіотиків [4, 13].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проводилася відповідно з основним планом науково-дослідної роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і була фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з профпатологією «Захворювання органів дихання з ураженням шлунково-кишкового тракту. Коморбідна патологія» (Номер держреєстрації №0111U001080).

Метою дослідження було проаналізувати концентрації ЦК, лептину та резистину крові хворих на ХОЗЛ, поєднане з НАСГ.

Матеріали та методи дослідження

З метою даного дослідження було обстежено 62 хворих з ХОЗЛ II-III стадій, поєднаним з НАСГ, у віці від 40 до 69 років (38 чоловіків та 24 жінок). Серед хворих з коморбідною патологією ХОЗЛ II стадії мали 27 пацієнтів та 35 хворих мали III стадію ХОЗЛ. В якості групи контролю було обстежено 10 практично здорових осіб. Хворі, які були під наглядом, підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С, анти-НВс, анти-НВе на анти-НСV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При наявності позитивних результатів аналізів або алкогольного анамнезу вони підлягали виключенню з подальшого дослідження.

Всі пацієнти перед початком участі у дослідженні підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведення дослідження було схвалено локальною етичною комісією при ДЗ «ЛДМУ». Верифікація діагнозів здійснювалась відповідно до критеріїв, що викладені в Наказі МОЗ України № 128 (2007) для ХОЗЛ та Наказі МОЗ України № 271 (2005) для НАСГ [10, 11]. Тривалість коморбідної патології – від 1 до 13 років. Обстеження хворих окрім діагностичних методів за наказами №271 та №128 включало визначення ІМТ. ІМТ визначався за формулою $I = m/h^2$, де: m – маса тіла в кілограмах, h – ріст у метрах, вимірюється в kg/m^2 . Пацієнтів в залежності від ІМТ було поділено на 3 групи, при цьому ожиріння ($IMT \geq 30$) виявлено у 23 (37%) хворих, зайва вага ($25 \leq IMT \leq 30$) виявлена у 28 пацієнтів (45,1%), ($IMT \leq 25$) виявлено у 11 хворих (17,7%). Для визначення центрального типу ожиріння використовували співвідношення об'єму талії та стегон. В якості нормальних показників були прийняті 94 см для чоловіків та 88 см для жінок згідно консенсусу міжнародної федерації діабету 2010. Крім того використовувався індекс центрального ожиріння (ШО), який розраховується як відношення об'єму талії до зросту, нормальні показники 0,58 для чоловіків, та 0,54 для жінок.

Концентрацію прозапальних (IL-1 β , TNF- α , IL-6) та протизапальних (IL-4) ЦК визначали у плазмі крові за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ «Протеиновый контур» (РФ): ProCon IL-1 β , ProCon TNF- α , ProCon IL-4, ProCon IL-6 використовуючи інструкцію виробника [12]. Лептин та резистин крові визначали імуноферментним методом реактивами Human Leptin ELISA; Lot No.: RD191001100 та Resistin Human ELISA; Lot No.: RD191016100 фірми Biovendor (Чехія) за доданою інструкцією.

Математична обробка отриманих даних здійснювалась на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програм "Microsoft Excel" та "Statistica 6.0". Достовірність відмінностей між відповідними показниками оцінювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна Уїтні (Mann-Whitney test). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Силу зв'язку між двома показниками встановлювали за допомогою лінійних кореляцій Спірмена. Кореляція вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

Середній ІМТ у хворих на ХОЗЛ, поєднаний з НАСГ, становив $28,7 \pm 2,3$ kg/m^2 . Центральний тип ожиріння за об'ємом талії було виявлено у 29 пацієнтів (46,7%), що вказує на більшу чутливість цього показ-

ника щодо оцінки зайвої ваги у пацієнтів з ХОЗЛ поєднаним з НАСГ. Крім того було виявлено, що ІМТ зменшувався з наростанням важкості ХОЗЛ. Середній ІМТ у пацієнтів з ХОЗЛ II ст. був $30,4 \pm 3,8$ kg/m^2 в той час як у хворих з ХОЗЛ III ст. $27,8 \pm 3,4$ kg/m^2 ($p < 0,05$). Об'єм талії та ШО при цьому у означених груп хворих статистично не відрізнявся, що може вказувати на переважне зменшення ІМТ за рахунок втрати жиру та м'язової маси на кінцівках зі збереженням вісцерального жиру.

Рівень лептину крові становив в середньому ($7,81 \pm 0,77$ ng/ml), резистину - ($6,03 \pm 0,41$ ng/ml). Обидва показники були достовірно вищими ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). При проведенні аналізу з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) у хворих з $IMT \leq 25$ kg/m^2 рівень резистину був достовірно вище ніж у групі контролю ($p < 0,05$), рівень лептину був дещо вищим ніж у контрольній групі, але різниця виявилась статистично недостовірною ($p > 0,1$). Показники лептину та резистину у групі хворих з $25 \leq IMT \leq 30$ kg/m^2 були вищими та становили ($5,78 \pm 0,43$ ng/ml) і ($6,37 \pm 0,53$ ng/ml) відповідно та вірогідно відрізнялись від показників контрольної групи ($p < 0,01$). Рівні лептину та резистину у хворих з $IMT \geq 30$ дорівнювали ($6,41 \pm 0,78$ ng/ml) і ($8,02 \pm 0,89$ ng/ml) і значно відрізнялись від показників всіх інших груп пацієнтів ($p < 0,001$). При аналізі з урахуванням стадії ХОЗЛ достовірних розбіжностей за рівнем лептину між групами хворих з II та III стадіями бронхолегеневої патології виявити не вдалось ($p > 0,1$). При аналогічному аналізі рівень резистину підвищувався з наростанням важкості ХОЗЛ ($p < 0,05$), що вказує на більш тісний зв'язок резистину з запаленням у бронхолегеневій системі.

У хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ було виявлено підвищення концентрації прозапальних ЦК у крові. Так, вміст IL-1 β був в середньому в 2,07 рази вище за показники контрольної групи ($p < 0,01$) і складав $38,1 \pm 3,2$ pg/ml , концентрація TNF- α була вище норми в 2,23 рази і дорівнювала $77,4 \pm 5,5$ pg/ml ($p < 0,01$). При індивідуальному аналізі в залежності від ІМТ було виявлено, що концентрація TNF- α у групі з $IMT \geq 30$ була вищою ніж у групі з $25 > IMT > 30$ ($p < 0,05$), що вказує на зв'язок концентрації цих ЦК з кількістю жирової тканини. У той же час різниця у концентрації TNF- α в залежності від ШО була більш визначною ($p < 0,001$), що може вказувати на переважну роль вісцерального жиру у прозапальних змінах імунорегуляції. Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок середньої сили між концентраціями TNF- α та лептином, ($r = +0,442$), але значно більш інтенсивний зв'язок було виявлено між концентраціями TNF- α та резистину ($r = +0,512$).

Стосовно вмісту протизапального ЦК ІЛ-4, встановлено, що його концентрація мала зворотну кореляцію з тяжкістю перебігу ХОЗЛ у сполученні з НАСГ. Дійсно, у хворих з ХОЗЛ ІІ ступеня (27 осіб) рівень ІЛ-4 був вище норми в середньому в 1,56 рази, складаючи $66,4 \pm 4,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Як правило, НАСГ у цих хворих мав меншу активність. У хворих з ІІІ ступенем ХОЗЛ (35 осіб), що закономірно сполучався з вираженою активністю патологічного процесу у печінці (при рівні сироваткової АлАТ в 2,7-3,5 рази вище за норму) та ІІІ ступенем стеатозу (за даними сонографічного дослідження) вміст ІЛ-4 був дещо нижче норми (в середньому в 1,1 рази, складаючи $48,3 \pm 3,7$ пг/мл; $p < 0,05$). Узагальнений вміст протизапального ЦК ІЛ-4 складав у хворих на коморбідну патологію $56,4 \pm 4,7$ пг/мл, що було вище норми в 1,2 рази ($p < 0,05$).

Таблиця

Концентрації цитокінів крові хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ до початку лікування (М \pm тм)

Показники	Групи хворих		р
	Контрольна група (n=10)	Хворі з ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ (n=62)	
ІЛ-1 β , пг/мл	18,4 \pm 2,9	38,1 \pm 3,3	p<0,01
TNF- α , пг/мл	34,7 \pm 5,2	77,4 \pm 5,5	p<0,01
ІЛ-4, пг/мл	44,6 \pm 4,5	56,4 \pm 4,7	p<0,05
Лептин, нг/мл	4,76 \pm 0,61	7,81 \pm 0,77	p<0,01
Резистин, нг/мл	4,93 \pm 0,72	6,03 \pm 0,41	p<0,005
ІМТ, кг/м ²	22,3 \pm 3,4	28,7 \pm 2,3	p<0,05
ЩО	0,49 \pm 0,03	0,61 \pm 0,04	p<0,05

Висновки

1. У обстежених хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ виявлено дисбаланс ЦК крові у вигляді підвищення вмісту прозапальних ЦК на тлі відносної недостатності протизапального ІЛ-4. При корелятивному аналізі виявлено, що рівень лептину крові мав позитивний зв'язок середньої сили з концентраціями прозапальних цитокінів та більш слабкий зворотній зв'язок з концентрацією ІЛ-4, однак зі значно більшою інтенсивністю на цей показник впливав ІМТ.

2. Резистин продемонстрував більш виражену позитивну кореляцію з прозапальними цитокінами, особливо з ІЛ-6 та TNF- α . Кореляція цього адипокіну з ІЛ-4 була також зворотною та більш вираженою ніж для лептину, що вказує на прогностичну та діагностичну цінність цього показника у хворих на ХОЗЛ поєднане з НАСГ.

3. У перспективі подальших досліджень вважаємо за доцільне вивчення впливу кількості та важкості загострень ХОЗЛ на означені показники.

Література

1. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Український терапевтичний журнал*. – 2006. – № 3. – С. 4-8.
2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биохимические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Київ: Наукова думка, 1998. – 318 с.
3. Гаврисюк В.К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения / В.К. Гаврисюк // *Український пульмонологічний журнал*. – 2009. – № 2. – С. 7.
4. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.02 „Внутрішні хвороби” / Т.П. Гарник. – Київ, 2004. – 33 с.
5. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В.С. Ешану // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2004. – № 5. – С. 11-16.
6. Лисенко Г.І. Цитокиновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону / Г.І. Лисенко, Т.О. Ситюк // *Український пульмонологічний журнал*. – 2008. – № 1. – С. 22-25.
7. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Гастроентерологія”: Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.
9. Тест системы ProCon ІЛ1 β (ІЛ-1 β), TNF α / Феценко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Феценко // *Укр. пульмонолог. журнал*. – 2009. – № 2. – С. 6.
10. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В.И. Совакин, Г.Р. Бикбава, Н.А. Жуков [и др.] // *Гепатология*. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. Undor // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Suppl. 21. – P. 187-191.
12. Bench to bedside: Tumor necrosis factor-alpha: From inflammation to resuscitation / С.В. Cairns, Е.А. Panacek, А.Н. Harken, А. Banerjee // *Acad. Emerg. Med.* – 2000. – Vol. 7. – P. 930-941.
13. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18, № 34. – P. 50-59.
14. Lazar M.A. Resistin, leptin and Obesity associated metabolic diseases / M.A. Lazar // *Horm Metab Res.* – 2007. – Vol. 39. – P. 710-716.

15. Day C.P. *Steatohepatitis: a tale of two «hits»?* / C.P. Day, O.F.W. James // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.

16. Griesemer R.L. *Index of central obesity as a parameter to evaluate metabolic syndrome for white, black, and hispanic. Adults in the United States* / R.L. Griesemer // *Public Health Theses*. – 2008. – Paper 42.

17. Wieckowska A. *Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future* / A. Wieckowska, A.J. McCullough // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 582–589.

Резюме

Лебедь К.Н. Уровни цитокинов и адипокинов крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

Проанализированы уровни цитокинов и адипокинов крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. Выявлен дисбаланс ЦК крови в виде повышения содержания провоспалительных ЦК на фоне относительной недостаточности противовоспалительного IL-4, резистин продемонстрировал более выраженную положительную корреляцию с провоспалительными цитокинами особенно IL-6 и TNF-α. Корреляция этого адипокина с IL-4 была обратной и более выраженной чем для лептина, что указывает на прогностическую и диагностическую ценность этого показателя у больных ХОБЛ сопряжено с НАСГ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, неалкогольный стеатогепатит, цитокины, адипокины.

Резюме

Лебедь К.М. Рівні цитокінів та адіпокінів крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

Проаналізовано рівні цитокінів та адіпокінів крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Виявлено дисбаланс цитокінів крові у вигляді підвищення вмісту прозапальних цитокінів на тлі відносної недостатності протизапальної IL-4, резистин продемонстрував більш виражену позитивну кореляцію з прозапальними цитокинами особливо IL-6 та TNF-α. Кореляція цього адіпокіна з IL-4 була зворотною і більш вираженою ніж для лептину, що вказує на прогностичну і діагностичну цінність цього показника у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень поєднане з неалкогольним стеатогепатитом.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, неалкогольний стеатогепатит, цитокіни, адіпокіни.

Summary

Lebed K.N. *Levels of cytokines and adipokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with non-alcoholic steatohepatitis.*

The levels of cytokines and adipokines of blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease, in combination with non-alcoholic steatohepatitis were analyzed. A disbalance of cytokines concentration in the form of increasing the of proinflammatory cytokines and relative deficiency of anti-inflammatory IL-4 was identified, resistin has demonstrated a more significant positive correlation with proinflammatory cytokines, especially IL-6 and TNF-α. Correlation of Adipokine with IL-4 was negative and more pronounced than for leptin, indicating bigger prognostic and diagnostic value of this indicator in patients with COPD is associated with NASH.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nonalcoholic steatohepatitis, cytokines, adipokines.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

УДК 616.831-001-07

СТАН ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЧЕРЕПНО-МОЗКОВУ ТРАВМУ

А.Л. Победьонний

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

ЧМТ є однією з наймасовіших травм людства, що набуває характеру зростаючої травматичної епідемії [1]. В світі спостерігається загрозлива тенденція до зростання поширеності ушкодження головного мозку, когнітивних і фізикальних порушень при наслідках ЧМТ з недостатністю дієвої профілактики і вибору лікування. Травматичні пошкодження черепа складають до 30-40 % всіх травм. Деструктивні, складні біохімічні та запальні процеси при ЧМТ внаслідок вивільнення різноманітних медіаторів запускають вторинні гіпоксичні механізми ураження мозку, метаболічний стрес, іонні та імунні порушення [3, 4]. Стратегія розвитку медицини спонукала до розуміння того, що будь-яка патологія є причиною або наслідком імунологічних порушень, які сприяють хронізації основного захворювання та його ускладненням. Порушення в субпопуляційному складі лімфоцитів після ЧМТ створюють умови для вторинного імунодефіциту, що призводить до високого рівня нейросенсibiliзації та аутоімунних реакцій, що є віддзеркаленням не гіперфункціонального стану, а наслідком імунодефіциту, спричиняє активізацію клонів В-клітин, які в здоровому організмі пригнічуються. Складні взаємовідносини імунної та нервової систем призводять до виділення при ЧМТ ряду імунологічних симптомокомплексів: вторинного імунодефіциту, аутоагресивного процесу та асиметрії в імунній відповіді [5]. Основними чинниками прогресивного перебігу ЧМТ вважають протимозкові антитіла і циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), які проникають у тканину мозку і призводять до аутоагресивного процесу, спричиняючи його вторинне ушкодження [6]. При цьому стан клітинного та гуморального імунітету при середньотяжкій ЧМТ і його значення в патогенезі і ранньому та віддаленому періодах її клінічного періоду залишається недостатньо з'ясованими і потребують вивчення.