

УДК: 616.379-008.9:616-003.826-07

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНУ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ*Н.Г.БИЧКОВА, О.А.КРАСЮК, С.А.БИЧКОВА*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
Українська військово-медична академія

Вступ. Зростання розповсюдженості ожиріння розглядається сьогодні як важлива глобальна проблема. В свою чергу, епідемія ожиріння та синдрому інсулінорезистентності (СІР) обумовила збільшення розповсюдженості і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1]. У теперішній час НАЖХП є найбільш частою формою хронічної патології печінки в усіх країнах світу [2]. Оскільки НАЖХП часто поєднується з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, впродовж останнього часу все частіше її почали вважати компонентом СІР [1,3]. Розповсюдженість СІР у хворих із НАЖХП складає більше 40%. Компоненти СІР нерозривно пов'язані із розвитком НАЖХП, є її факторами ризику і супутніми захворюваннями, що обумовлює не тільки єдність патогенетичних механізмів розвитку обох патологічних станів, але й необхідність своєчасної ранньої діагностики та адекватного лікування для зменшення інвалідизації та смертності [1,2,3]. Існують єдині патогенетичні механізми формування СІР та НАЖХП, в основі яких лежить феномен інсулінорезистентності. НАЖХП є результатом інсулінорезистентності, підвищеної секреції деяких гормонів, які контролюють вуглеводний та ліпідний обміни (лептин, адипонектин) та посиленої продукції прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин альфа та інших інтерлейкінів) [1].

Мета – вивчити прояви системного імунного запалення та ураження органів-мішеней у хворих на НАЖХП, поєднану із СІР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основну групу склали 126 хворих із НАЖХП, поєднаною із АГ II стадії та СІР, віком від 35 до 55 років (середній вік 43,9±5,6 років), чоловічої статі. Групу порівняння склали 123 пацієнти із АГ II стадії без ознак СІР та НАЖХП, групи були рандомізовані за віком та статтю. Контрольну групу склали 30 здорових осіб, які не мали НАЖХП, АГ та ознак СІР. Наявність НАЖХП визначали на основі змін, отриманих при УЗД (підвищення ехогенності, нечіткість контурів, неоднорідність структури), та біохімічних показників, відсутності в анамнезі даних про вірусні гепатити та зловживання алкоголем. Діагноз та стадію АГ визначали на підставі Наказу № 436 та Рекомендацій

Асоціації кардіологів України [4]. Наявність СІР або так званого метаболічного синдрому (МС) визначали за критеріями IDF, 2005 [5]. Гіпертрофію міокарду лівого шлуночка визначали при Ехокардіографії за індексом маси міокарду ЛШ (ІММ ЛШ) більше 125 г/м². Товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) оцінювали за допомогою УЗД сонних артерій, діагностичним значенням вважали потовщення ТКІМ більше 0,9 см. Вміст активованих CD54+лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1, вивчали непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою МКАТ, вміст про- та протизапальних цитокінів, рівень sICAM-1 визначали імуноферментним методом за допомогою сертифікованих в Україні ІФА наборів «Вектор-Бест» (Росія), концентрацію ЦІК різного розміру за загальноприйнятим методом (V. Haskova, 1977). Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики (критерій Стьюдента) та непараметричними (критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона) з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою спеціалізованої програми «STATGRAPHICS Plus версія 2.1». Дослідження взаємозв'язків між ознаками здійснювали за допомогою кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у хворих основної групи та групи порівняння наявні ознаки ураження органів-мішеней у вигляді збільшення ІММ ЛШ та потовщення стінки сонної артерії, проте ступінь їх вираженості залежав від наявності МС. Так, в основній групі спостерігалися вірогідно вищі показники товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) на 11,5%, товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) – на 12,7%, ІММ ЛШ – на 18,7%, вірогідне зростання ІММ ЛШ мали 85,1% хворих. Індивідуальний аналіз величин ТКІМ ЗСА показав, що даний показник був підвищеним у 71,4% пацієнтів основної групи та 43,1% пацієнтів групи порівняння. Асиметрія величин ТКІМ виявлена у 53,5% пацієнтів, різниця між показниками справа та зліва становила в середньому від 0,05 мм до 0,12 мм. У 62 осіб встановлено порушення диференціювання оболонки на

шари. У 29 пацієнтів даної групи виявлено наявність атеросклеротичних бляшок (ТКІМ ЗСА \geq 1,3 мм) зі звуженням просвіту судин до 20% без порушення гемодинаміки.

Аналіз цитокінового профілю сироватки крові (рис. 1) теж виявив статистично значимі відмінності між групами хворих. У хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР, вміст ФНП- α був вищим за величину здорових осіб в 2,66 рази та на 32,9% вищим, ніж в групі порівняння ($p < 0,001$); ІЛ-1 β – відповідно в 2,65 разів та на 21,9% ($p < 0,001$); ІЛ-6 – в 6,33 рази та в 2,95 рази ($p < 0,001$); ІЛ-8 – в 5,67 рази та в 2,34 рази ($p < 0,001$). Отримані нами дані можуть бути пов'язані із тим, що ФНП- α розглядається як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні, знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, а також пригнічує активність внутрішньоклітинних транспортерів глюкози у м'язевій і жирових ткани-

нах. Наявність у пацієнтів з СІР дисліпідемії та атеросклерозу теж обумовлює специфічні зміни в імунній системі, оскільки за останні роки накопичено велику кількість даних про участь імунних механізмів в патогенезі атеросклерозу та запропоновані імунні теорії атерогенезу. Тривала персистенція антигенів, зокрема ліпопротеїдів низької щільності, як вільних, так і у складі циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), має велике значення для еволюції атеросклеротичного ураження, цитокінових взаємодій між CD3+лімфоцитами та моноцитами/макрофагами. Активація фагоцитів вивільнює гідролітичні ензими, цитокіни, хемокіни та фактори росту. Запалення різко змінює подальший обмін ліпопротеїдів низької щільності у стінці судин – ФНП- α та ІЛ-1 посилюють зв'язування ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з ендотелієм та гладкими м'язовими клітинами.

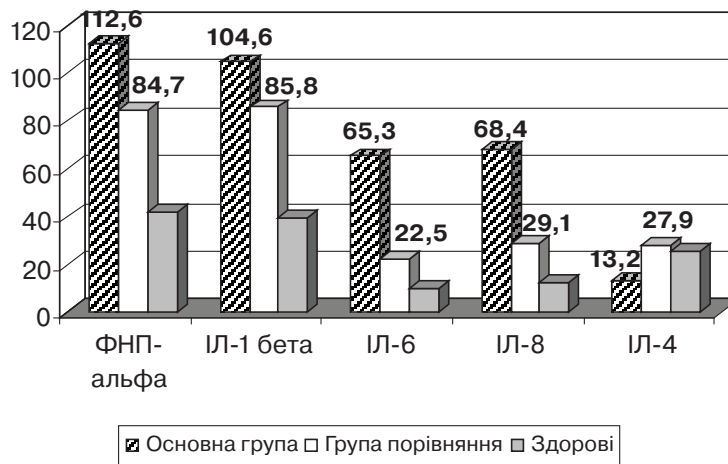


Рис. 1. Сироваткова концентрація цитокінів у хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР.

Як відомо, усі реакції імунної системи здійснюються завдяки наявності молекул клітинної адгезії: лейкоцити можуть прилипати до ендотелію, мігрувати через нього, лімфоцити взаємодіють з антигенпрезентуючими клітинами, тромбоцити прилипають до лейкоцитів і ендотеліальних клітин і т.д. В результаті проведених досліджень нами виявлено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення відносного числа активованих лімфоцитів, які експресують ICAM-1 в обох групах хворих. В основній групі відносна кількість даної субпопуляції лімфоцитів становила $25,12 \pm 1,42\%$, в групі порівняння - $19,81 \pm 1,33\%$, при значенні у здорових - $11,07 \pm 1,65\%$. Концентрація sICAM-1 у сироватці крові перевищувала значення здорових осіб на 44,7% та на 21,9% аналогічний показник у групі порівняння ($p < 0,001$).

ЦІК відіграють важливу роль у функціонуванні імунної системи. В залежності від їх розміру та активності фагоцитарної системи пацієнта вони можуть або знаходитись в циркуляції, або

фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антитіл (Ig M та Ig G), що входять до складу ЦІК, комплементу, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу. Найбільшу пошкоджуючу дію виявляють патогенні ЦІК середнього (середньомолекулярні з константою седиментації 11-19 S) та малого (дрібномолекулярні з константою седиментації < 11 S) розміру, які утворюються при надлишку антигену та характеризуються тривалою циркуляцією та високою комплементактивуючою здатністю. Дрібномолекулярні комплекси не фагоцитуються, тривалий час персистують у кровоносному руслі, внаслідок чого депонуються в різних тканинах з їх наступним ушкодженням, відкладаються в стінках судин, де беруть участь у розвитку запалення, і є показником тяжкості захворювання.

Дослідження сироваткової концентрації ЦІК теж виявило значні відмінності залежно від наявності синдрому інсулінорезистентності (табл. 1).

Таблиця 1.

Сироваткова концентрація ЦІК у хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР (M±m)

Показник	Група порівняння (n=123)	Основна група (n=126)	Контрольна група (n=30)
ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од.	21,25 ± 0,44 *	17,50 ± 0,53*	51,7±3,12
ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од.	59,60 ± 2,31 *	61,75 ± 2,34 *	34,54±2,02
ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од.	40,39 ± 1,25 *	50,470 ± 1,68 * **	10,94±1,13

Примітки * - вірогідність різниці показника з контролем (p< 0,05);
 ** - вірогідність різниці показника між групами (p< 0,05);
 n - кількість хворих

У хворих на АГ II стадії без НАЖХП та СІР нами теж встановлено значні порушення концентрації ЦІК у сироватці крові. Так, вміст ЦІК великого розміру був нижчим за показник контрольної групи в 2,43 рази (p<0,001), а вміст патогенних ЦІК середнього розміру та високопатогенних ЦІК малого розміру перевищував значення контрольної групи відповідно в 1,72 та 3,69 рази (p<0,001). У пацієнтів основної групи вміст

ЦІК великого розміру був нижчим за показники контрольної групи в 2,96 разів (p<0,001), а патогенних та високопатогенних ЦІК був вищим відповідно в 1,79 та 4,62 рази (p<0,001). Нами встановлено, що наявність СІР та НАЖХП сприяє вірогідному зростанню концентрації високопатогенних ЦІК у хворих на АГ II стадії – різниця показника між групами пацієнтів була достовірною та становила 25%.

Таблиця 2.

Корелятивна залежність між показниками величини ураження органів-мішеней та імунологічними показниками у хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР

Показник	ФНП-	ІЛ-1	ІЛ-6	ІЛ-8	ІЛ-4	CD54+ клітини	sICAM
ТМШП	r=0,52	r=0,36	r=0,68	r=0,45	r=-0,22	r=0,26	r=0,25
ТЗСЛШ	r=0,47	r=0,35	r=0,72	r=0,28	r=-0,21	r=0,28	r=0,30
ІММЛШ	r=0,60	r=0,43	r=0,69	r=0,66	r=-0,51	r=0,18	r=0,20
ТКІМ ЗСА	r=0,48	r=0,34	r=0,62	r=0,73	r=-0,21	r=0,75	r=0,69

Як видно із даних, наведених в таблиці 2, ураження серця із розвитком гіпертрофії лівого шлуночка має високий позитивний корелятивний зв'язок із вмістом ФНП-α та ІЛ-6, в той час, як ураження судин із потовщенням ТКІМ – із вмістом CD54+лімфоцитів, розчинної sICAM та ІЛ-6.

Отже, у хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР у порівнянні з пацієнтами без захворювання печінки та метаболічних розладів в імунній системі виявлено вірогідно значимі відмінності, які полягають у збільшенні вмісту субпопуляцій активованих лімфоцитів із рецептором до молекули міжклітинної адгезії, а також її розчинної циркулюючої форми – молекули sICAM-1; порушення аутоімунного характеру за рахунок збільшення сироваткової концентрації патогенних та високопатогенних ЦІК та значних проявів системного імунного запалення у вигляді зростання концентрації прозапальних цитокінів, що відіграють ключову роль у розвитку атеросклеротичного запалення.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на НАЖХП, поєднану із АГ та СІР, спостерігаються більш виражені зміни в органах-мішенях у порівнянні із хворими на ізольовану артеріальну гіпертензію, які полягають у вірогідно вищих значеннях показників ураження органів-мішеней - ТЗСЛШ, ТМШП, ІММЛШ та ТКІМ ЗСА.
2. У даної групи пацієнтів виявлено вірогідно вищу активність всіх показників системного імунного запалення, що проявилось достовірно більшими значеннями рівня прозапальних цитокінів (ФНП-альфа, ІЛ-1бета, ІЛ-6 та ІЛ-8), сироваткової концентрації розчинної молекули адгезії та експресії її рецептора на лімфоцитах периферичної крові, а також вмісту патогенних ЦІК малого розміру.
3. Не виявлено вірогідних відмінностей у сироватковій концентрації великомолекулярних та середньомолекулярних ЦІК у хворих на артеріальну гіпертензію з/без НАЖХП та СІР.
4. Встановлено високі позитивні корелятивні

зв'язки між показниками гіпертрофії лівого шлуночка (ТЗСЛШ, ТМШП) та рівнем ІЛ-6; між ІММЛШ та величинами ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8. Показник ТКІМ ЗСА мав високий позитивний корелятивний зв'язок як із ІЛ-6, ІЛ-8, так і вмістом sICAM та CD 54+ лімфоцитів.

- Концентрація патогенних середньомолекулярних та малих ЦІК мала високий прямий корелятивний зв'язок не з показниками ураження органів-мішеней, а з рівнем ЛПНЩ ($r = 0,640$) та негативний - із ЛПВЩ ($r = - 0,730$).

ЛІТЕРАТУРА

- Степанова О.В. Діагностування інсулінорезистентності за допомогою поєднання критеріїв для метаболічного синдрому (АТР ІІІ) та неалкогольної жирової хвороби печінки / О.В.Степанова, Н.О.Кравченко // Сучасна гастроентерологія.-2010.-№2(52).-С.5-9.
- Bloomgarden Z. T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care.-2005.-V.30.-P.1518-1523.
- Фадеев Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д.Фадеев, К.А.Просоленко, Е.В.Колесникова// Сучасна гастроентерологія.-2008.-№2 (40).-С.4-10.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування/ За ред. проф. В.М.Коваленка, проф. Т.І.Лутая, проф. Ю.М.Сіренка.- Асоціація кардіологів України.-2008.-Київ, ППВМБ.-128с.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів

гів «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань» / Київ, 2009.-40с.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМОГО ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННОЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Н.Г.Бычкова, А.А.Красюк, С.А.Бычкова

Исследовано степень поражения органов-мишеней (сердца и сосудов) у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и синдромом инсулинорезистентности и активность процессов системного иммунного воспаления. Установлена высокая прямая коррелятивная связь между уровнем ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и величиной индекса массы миокарда левого желудочка. Толщина комплекса интима-медиа имела высокую коррелятивную связь с относительным числом лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии, и ее растворимой формой в сыворотке крови.

SUMMARY

THE VALUATION OF SYSTEM IMMUNE INFLAMMATORY PROCESS AND THE DISTURBANCES IN TARGET-ORGANS IN PATIENTS WITH FATTY LIVER DISEASE AND INSULIN RESISTANT SYNDROME

N.G.Bychkova, O.A.Krasyuk, S.A.Bychkova

There were observed the level of disturbances in target-organs (heart and vessels) in patients with fatty liver disease and insulin resistant syndrome and the activity of systemic immune inflammatory syndrome. It was determined the high positive correlation between the TNF, IL-6, IL-8 level and left ventricular hypertrophy. The corpulence of intima-media complex has the high positive correlation with the level of lymphocytes, which express the adhesive molecule and its soluble level in serum.