

ФАКТОРИ ІНТЕНСИФІКАЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ ХОЗЛ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень, ХОЗЛ розглядається як захворювання, що не обмежується втягненням до патологічного процесу лише респіраторного тракту, а є системною патологією. Саме системне запалення призводить до формування ускладнень та ураження інших життєво важливих органів та систем [6, 8, 9]. До таких органів-мішенів відносять серцево-судинну систему, залучення якої може значно погіршувати прогноз у даній категорії хворих. Загальновідомим і доведеним є той факт, що кардіоваскулярні події займають провідне місце серед коморбідностей ХОЗЛ, і у більшості випадків виступають безпосередньою причиною смерті пацієнтів [1, 6, 10].

У той же час, у сучасній панкреатології наріжним каменем є проблема зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози як провідного прояву хронічного панкреатиту (ХП). Так, дослідженнями останніх років було показано, що розвиток екскреторної гіпофункції підшлункової залози, яка характеризується прогресуючим зниженням маси тіла та формуванням трофологічної недостатності, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ускладнень з боку інших органів і систем, а особливо кардіоваскулярних подій [2, 3, 11]. Дана теза знайшла своє відображення й в останніх рекомендаціях European Society of Cardiology (ESC) з профілактики серцево-судинних захворювань (2012), в яких не виключається можливість впливу нестачі маси тіла на збільшення кардіоваскулярної захворюваності та смертності [5].

Дана обставина набуває особливого значення в умовах поєднаного перебігу хронічного панкреатиту та ХОЗЛ. Обидві нозології характеризуються поступовим прогресуючим зниженням маси тіла, що при ХОЗЛ є наслідком системного запалення та розвитком "респіраторної кахексії", а при хронічному панкреатиті обумовлено закономірним розвитком синдромів мальабсорбції та маль-

дігестії. Було продемонстровано, що синдром мальдігестії, який є незмінним супутником екскреторної недостатності підшлункової залози, асоціюється із формуванням життєво небезпечних ускладнень, таких як кардіоваскулярні події [7]. Усе вищезазначене стало поштовхом для проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету та є фрагментом НДР «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування» (№ державної реєстрації 0110U001806).

Метою дослідження було встановити поширеність поліморфізмів гену ангіотензинперетворюючого ферменту у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту, визначити їх асоціації з перебігом патологічного процесу і ризиком розвитку кардіоваскулярних подій.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 148 хворих на ХОЗЛ серед яких: 76 пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ і хронічного панкреатиту (основна група) та 72 хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ (група порівняння). Обидві представлені групи були ідентичні за віком, статтю і тривалості анамнезу. Середній вік пацієнтів з поєднаною патологією склав $47,9 \pm 5,8$ року, причому в групі переважали чоловіки (48 осіб - 63,2 %). При ізольованому перебігу ХОЗЛ даний показник дорівнював $49,2 \pm 6,1$ років, при цьому особи чоловічої статі також були в більшості (45 пацієнтів - 62,5 %). Розподіл хворих ХОЗЛ за ступенем порушення функції зовнішнього дихання проводили згідно з останнім переглядом «Глобальної Ініціативи з ХОЗЛ» (GOLD, 2013), в якому представлена глобальна стратегія з діагностики, ведення та лікування таких хворих [6].

У роботі брали участь пацієнти з I і II ступенем тяжкості патології; хворі з важким перебігом ХОЗЛ (III і IV ступінь) до дослідження не залучалися. Так, 25 (32,9 %) пацієнтів з ХОЗЛ та ХП мали I ступінь, 51 (67,1 %) хворий - II ступінь бронхіальної обструкції; в групі порівняння дані значення склали - 25 (34,7 %) і 47 (65,3 %) пацієнтів відповідно.

ДНК-діагностику проводили у відділі молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ ДонНМУ ім.М.Горького. При цьому вивчали інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гену ангіотензин-пере-

творюючого ферменту (АПФ), як генетичний маркер кардіоваскулярного ризику [6]. ДНК виділяли з лейкоцитів крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров». У роботі використовували діагностичні тест-системи «SNP-експрес» ACE Alu Ins/Del I>D (НПФ, «Литех», Росія). Аналіз поліморфних ДНК-локусів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) синтезу ДНК з наступною електрофоретичною детекцією. Реакція проводилася при наступних умовах: первинна денатурація при 93°C протягом 1 хв., після якої слідували 35 циклів, що складаються з денатурації - 93°C, 10 с., відпалу праймерів - 64°C, 10 с., елонгації - 72°C, 20 с. ПЛР проводили на ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 2400 (Applied Biosystems). Детекцію ампліфікованих фрагментів виробляли шляхом електрофорезу в 3%-ному агарозному гелі, забарвленому у бромистому етидії. Візуалізацію результатів здійснювали в ультрафіолетовому транслюмінаторі «TFX-20.M» («Vilber Lourmat», Франція).

Визначення кількісного вмісту С-реактивного білка проводилося імуноферментним методом з використанням антитіл до С-РБ, які були виділені з антисироватки до С-РБ шляхом висолювання сульфатом амонію (стандартні імунні системи «Протеїновий контур», СПб, Росія). Рівень гомоцистеїну визначали в сироватці крові з трилоном-В методом ІФА з використанням набору «Homocystein EIA kit 110-AXH00001» (Axis-Shield, Великобританія) на автоматичному ІФА-аналізаторі Immulite-2000.

Оцінку ризику, частот генотипів, алелей і довірчих інтервалів визначали при використанні програм Microsoft Excel. Різницю в частотах алелей і генотипів між групами оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Про асоціацію алелей або генотипів з схильністю до захворювань судили по величині відношення ризику (OR) з довірчими інтервалами (CI). Для аналізу взаємозв'язків між атрибутивними ознаками в альтернативному бінарному континуумі й оцінки тісноти даного зв'язку визначали непараметричний коефіцієнт асоціації Юла (Q). Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica 6.0».

Отримані результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що однією з можливих передумов для формування ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ є зміна генотипу I/D поліморфізму гена АПФ, для якого характерне переважання носіїв D-алелей. Так, у групі практично здорових осіб генотипічний ряд I/D поліморфізму гена АПФ був

представлений таким чином: генотип I/I реестрували у 8 пацієнтів (16%), генотип I/D - у 27 (54%) і патологічний генотип D/D - у 15 осіб (30%). У хворих на ізольований ХОЗЛ розподіл генотипів мав наступну картину: 18,1% (13 хворих), 45,8% (33) і 36,1% (26) відповідно. Тобто, у пацієнтів на ізольований ХОЗЛ патологічний D/D генотип спостерігався частіше у порівнянні з групою здорових осіб, проте при статистичному аналізі достовірних відмінностей у розподілі генотипів не виявлено ($df=2$, $\chi^2=0,801$, $p=0,669$) (рис. 1).

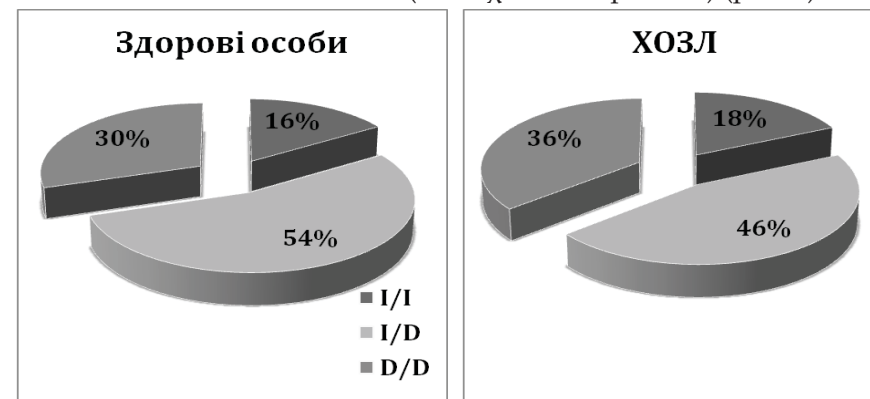


Рис. 1. Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена АПФ у практично здорових осіб та пацієнтів групи порівняння.

При поєднанні ХОЗЛ та ХП генотипічні співвідношення I/D поліморфізму гена АПФ мали дещо іншу картину, що проявлялося зменшенням кількості пацієнтів з нормальним I/I генотипом до 11,8% (9 хворих) та збільшенням патологічних мутацій (D/D генотип) - 43 хворих (56,6%). При цьому генотип I/D був встановлений у 24 випадках (31,6%) (рис. 2).

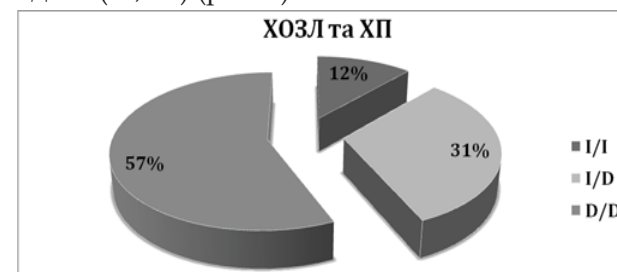


Рис. 2. Розподіл генотипів I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів основної групи.

Статистичний аналіз даних показав достовірні відмінності в розподілі генотипів I/D поліморфізму гена АПФ між пацієнтами з поєднаною патологією та ізольованим ХОЗЛ ($df=2$, $\chi^2=6,233$, $p=0,044$). Розподіл частот генотипів і алелів в групах відповідав рівнянню Харді Вайнберга (РХВ).

Характеристика генотипічних девіацій I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів з ХОЗЛ та ХП у порівнянні з показниками здорових осіб наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз розподілу частот алелів і генотипів гена АПФ у хворих основної та контрольної групи

Генотип	Пацієнти (n=76)		Контроль (n=50)		p (F)	OR	CI	χ^2	df	p (χ^2)
	n	%	n	%						
I/I	9	11,8	8	16,0	0,503	0,705	0,252 - 1,971	8,760	2	0,01308
I/D	24	31,6	27	54,0	0,012	0,393	0,188 - 0,822			
D/D	43	56,6	15	30,0	0,003	3,040	1,428 - 6,476			

Проведене вивчення наявності носіїв патологічного D/D генотипу в залежності від тяжкості перебігу захворювання в групі з поєднаною патологією показало, що в більшості випадків (39 осіб - 90,7%) даний генотип був притаманний пацієнтам з II ступенем виразності бронхіальної обструкції, які мали середній ступінь тяжкості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Також на частку таких хворих доводилося 33,3% (8 пацієнтів) спостережень I/D генотипу, в той час як генотип I/I не зустрічався у даній категорії пацієнтів.

При аналізі розподілу генотипів за гендерним аспектом встановлено що патологічний генотип D/D поліморфізму I/D гена АПФ вірогідно більш частіше зустрічався у чоловіків - 29 (67,4%) випадків, ніж у жінок - 14 (32,6%), що надавало вірогідних відмінностей за даним показником ($df=1$, $\chi^2=7,259$, $p=0,007$).

У переважної більшості хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту, що є носіями патологічного D/D генотипу I/D поліморфізму гена АПФ - 37 осіб (86,1%) - спостерігався дефіцит маси тіла - ІМТ менш ніж 18,5 кг/м². Також таким пацієнтам були притаманні більш часті загострення як ХОЗЛ, так і хронічного панкреатиту, та вірогідно більш короткий анамнез - 8,8±2,1 роки ($t=2,404$, $p=0,017$), що свідчило про значну роль генетичних девіацій у прогресуванні патологічного процесу.

Також було показано, що носії D-алелі I/D поліморфізму гена АПФ досить часто (41 пацієнт - 61,2%) відзначали в анамнезі епізоди підвищення артеріального тиску (систоличного до 153,3±8,7 мм рт.ст., діастолічного - 97,1±5,3 мм рт.ст.), тахікардію (47 осіб - 70,2%), а в 34,3% випадків (23 пацієнта) - перебої в роботі серця.

Таким чином, наявність у більшості пацієнтів основної групи, які мали II ступінь ХОЗЛ та середню ступінь тяжкості екскреторної недостатності підшлункової залози, патологічного мутантного D/D генотипу I/D поліморфізму гена АПФ дозволяє зробити висновки, з одного боку, про значне підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних подій у даній категорії хворих, з іншого - про значний вплив даних генетичних девіацій на перебіг та прогресування безпосередньо ХОЗЛ та хронічного панкреатиту.

При визначенні рівнів гомоцистеїну (ГЦ), що є тромботичним біомаркером серцево-судинного ризику, у сироватці крові встановлено достовірне підвищення даного показнику по відношенню до значень практично здорових осіб 9,6±0,5 мкмоль/л, як у групі з ізольованим перебігом ХОЗЛ ($t=2,145$, $p=0,038$), так і при його поєднанні з хронічним панкреатитом ($t=4,395$, $p<0,001$). Так у хворих основної групи даний показник сягав 16,9±1,4 мкмоль/л, в групі порівняння 13,8±1,2 мкмоль/л. При цьому при співставленні показників поміж групами спостерігалися вірогідні відмінності за даними показниками ($t=2,591$, $p=0,013$), що підтверджує негативний вплив супутньої патології.

Вміст С-РБ, як запального біомаркери кардіоваскулярного ризику, у групі хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту був вищим в 4,3 рази по відношенню до референтних значень - 1,43±0,06 мг/л, та сягав 6,2±0,25 мг/л ($t=5,148$, $p<0,001$), а в групі порівняння - 4,1±0,22 мг/л ($t=4,085$, $p<0,001$). При порівнянні показників основної та групи співставлення виявлено, що показники вмісту С-РБ у хворих при коморбідності ХОЗЛ та хронічного панкреатиту перевищували аналогічні значення групи хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ в 1,7 рази ($t=2,049$, $p=0,040$).

При вивченні коливань вмісту С-РБ та гомоцистеїну, які є додатковими маркерами кардіоваскулярного ризику, з урахуванням поліморфізму гена АПФ було визначено, що патологічний мутантний генотип D/D гена АПФ позитивно асоціювався зі статистично більш виразними девіаціями як рівню С-РБ ($Q=+0,543$), так і гомоцистеїну ($Q=+0,423$) (табл. 2).

Показники активності С-реактивного білка та гомоцистеїну у хворих основної групи в залежності від генотипу I/D поліморфізму гена АПФ, (M±σ)

Досліджені показники	Носії I/I (n=9)	Носії I/D (n=24)	Носії D/D (n=43)
С-РБ, мг/л	5,9±0,2	6,0±0,2	6,6±0,1*/**
Гомоцистеїн, мкмоль/л	15,4±0,7	16,7±0,9	18,8±0,7*/**

Примітка: * - достовірно по відношенню до показників носіїв I/I генотипу; ** - достовірно по відношенню до носіїв I/D генотипу (p < 0,05).

Висновки

1. Розвиток і перебіг ХОЗЛ, а також його поєднання з хронічним панкреатитом, відбувається в умовах перерозподілу генотипів I/D поліморфізму гена АПФ, що характеризується переважанням їх патологічних варіантів та свідчить про наявність підвищеного ризику розвитку кардіоваскулярних подій у даної категорії хворих. При цьому, слід зазначити, що наявність супутнього хронічного панкреатиту привносить суттєві достовірні зміни у розподіл генотипів I/D поліморфізму гена АПФ за рахунок збільшення частоти зустрічальності патологічного генотипу D/D (56,6%).

2. У пацієнтів з коморбідною патологією наявність патологічного генотипу D/D гена АПФ у більшості випадків асоціюються з більш тяжким ступенем бронхіальної обструкції та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, що свідчить про значну патогенетичну роль даних генетичних девіацій у розвитку та прогресуванні як ХОЗЛ, так і хронічного панкреатиту.

3. Позитивні статистичні асоціації між наявністю патологічних генотипів D/D гена АПФ та більш виразним збільшенням концентрацій гомоцистеїну та С-РБ, вочевидь, обумовлено додатковою активацією ренін-ангіотензинової системи в умовах даних генетичних девіацій, що, в свою чергу, призводить до посилення процесів системного запалення та перекисного окиснення ліпідів і обумовлює підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у даної категорії хворих.

4. Перспективним напрямком є дослідження інших маркерів кардіоваскулярного ризику у хворих з коморбідністю ХОЗЛ та ХП і зіставлення отриманих результатів з представленими даними.

1. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // *Український медичний часопис*. - 2009. - № 2 (70). - С. 62-68.
2. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии / О.В. Шевченко, А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин [и соавт.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 83-87.
3. *Современные тенденции в лечении заболеваний поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью. По материалам IV Украинской гастроэнтерологической недели, 22-23 сентября 2011 г., г. Киев / автор текста Д. Молчанов // Здоров'я України*. - 2011. - № 19 (272). - С. 66-67.
4. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J.E. Dominguez-Munoz // *J. of Gastroenterol. and Hepatol.* - 2011. - Suppl. 2. - P. 12-16.
5. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // European Heart Journal*. - 2012. - Vol. 33. - P. 1635-1701
6. *From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2013. [Електронний ресурс]*. - Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/>.
7. Montalto G. Lipoproteins and chronic pancreatitis / G. Montalto, M. Soresi, A. Carroccio [et al.] // *Pancreas*. - 1994. - Vol. 9. - P. 137-138.
8. Oudijk E.J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.J. Oudijk, J.W. Lammers, L. Koenderman // *Eur. Respir. J. Suppl.* - 2003. Vol. 46. - P. 5-13.
9. Rabe K.F. COPD and comorbidity: European Respiratory Society Monograph / K.F. Rabe, J. A. Wedzicha, E.F.M. Wouters. - 2013. - 243 p.
10. Sevenoaks M.J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity - a common inflammatory phenotype? / M.J.Sevenoaks, R.A. Stockley // *Respir. Res.* - 2006. - Vol.7. - P. 70.
11. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F.P. Man // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2005. - Vol. 2. - P. 8-11.

Резюме

Железнякова Н.М. Фактори інтенсифікації кардіоваскулярного ризику в умовах коморбідності ХОЗЛ та хронічного панкреатиту.

У статті представлені результати дослідження генетичних маркерів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ та при його поєднанні з хронічним панкреатитом. Показано, що при коморбідній патології достовірно частіше спостерігається носійство патологічного генотипу D/D гена АПФ. Виявлено асоціацію даних генних мутацій з тяжкістю перебігу коморбідної пато-

логії, а саме ступенем бронхіальної обструкції та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, рівнями С-РБ та гомоцистеїну. Отримані дані дозволяють припустити наявність підвищеного кардіоваскулярного ризику у даної категорії хворих.

Ключові слова: ХОЗЛ, хронічний панкреатит, I/D поліморфізм гена АПФ, С-РБ, гомоцистеїн.

Резюме

Железнякова Н.М. *Фактори интенсифікації кардіоваскулярного ризику в умовах коморбидності ХОЗЛ і хронічного панкреатита.*

В статті представлені результати дослідження окремих генетических, запалювальних і тромботических маркерів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з ізолюваним ХОЗЛ і при його поєднанні з хронічним панкреатитом. Показано, що при коморбидній патології достовірно чаще набувається носительство патологического генотипа D/D гена АПФ. Виявлена асоціація даних генних мутацій з тяжістю течения коморбидної патології, а іменно степеню бронхіальної обструкції і внешнесекреторної недостатності підшлункової залози, рівнями С-РБ і гомоцистеїна. Полученные данные позволяют предположить наличие повышенного кардиоваскулярного ризику у даної категорії больних.

Ключевые слова: ХОЗЛ, хронический панкреатит, I/D полиморфизм гена АПФ, С-РБ, гомоцистеин.

Summary

Zhelezniakova N.M. *Factors of cardiovascular risk intensification in a comorbidity of COPD and chronic pancreatitis.*

The article presents the results of a study of certain genetic, inflammatory and thrombotic cardiovascular risk markers in patients with isolated COPD and when it is combined with chronic pancreatitis. It was shown that in case of comorbidity were significantly more often revealed pathological genotypes D/D of I/D polymorphism of ACE gene. It was revealed an association between these gene mutations and degree of bronchial obstruction, severity of exocrine pancreatic insufficiency, levels of C-PR and homocysteine. These data indicate the presence of increased cardiovascular risk in these patients.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, I/D polymorphism of ACE gene, C-PR, homocysteine.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

УДК 616.36 – 002 – 003.826 + 616.233 – 002.2

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У СПОЛУЧЕННІ З ОЖИРІННЯМ

**Л.М. Іванова, К.К. Налапко, Ю.В. Сидоренко,
К.М. Компанієць, М.В. Височин**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який належить до найбільш поширених дифузних захворювань печінки [3,5,6,9] та найчастіше розвивається у осіб, що страждають на ожиріння, цукровий діабет, гіперліпопротеїдемії, залишається актуальною у клінічній практиці [2, 8, 10]. Водночас в сучасних умовах часто зустрічається поєднана патологія. Так, в дослідженнях було показано, що ожиріння у хворих на НАСГ несприятливо впливає на перебіг захворювання та сприяє прогресуванню гепатобілярної патології [1, 4, 8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Реабілітація хворих зі сполученою терапевтичною патологією» (№ держреєстрації 0106U0010837).

Мета дослідження: визначити клінічний перебіг та метаболічні ланцюги патогенезу неалкогольного стеатогепатиту, сполученого з ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 120 хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням (жінок 69 – 62%, чоловіків 45 – 38%), віком від 23 до 75 років, серед яких у віці 40-45 років було 63 особи (55,3%). Тривалість поєднаної патології складала від 1 до 12 років. Для визначення референтної норми було обстежено 35 практично здорових осіб, вік і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих.

Верифікацію НАСГ здійснювали, виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) та сонографічного дослідження органів черевної порожнини відповідно до вимог Наказу