

УДК 616-008.9-06: 616.36-003.826-072.7-078.33

ЛЕПТИН, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ ТЕСТЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В СОЧЕТАНИИ С ЖИРОВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

И. А. Булатова^{1}, А. П. Щёктова¹, К. Н. Карлышева², С. Г. Шулькина¹, Е. А. Калугина³*

¹Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,

²Городская клиническая больница №3,

³Городская клиническая больница №4, г. Пермь, Россия

LEPTIN, PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND FUNCTIONAL HEPATIC TESTS IN METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH FATTY LIVER LESION

I. A. Bulatova^{1}, A. P. Schekotova¹, K. N. Karlysheva², S. G. Shulkina¹, E. A. Kalugina³*

¹Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,

²City Clinical Hospital №3,

³City Clinical Hospital №4, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить взаимосвязи между лептином, провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкином-6 (ИЛ-6), функциональными печеночными тестами, показателями липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с жировым поражением печени.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных МС и жировым поражением печени и 30 практически здоровых лиц. В сыворотке крови оценивали концентрацию лептина, ФНО- α и ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа. Изучали уровень глюкозы, функциональные печеночные тесты, показатели липидного обмена. Проводили ультразвуковое исследование печени или компьютерную томографию.

Результаты. У пациентов с МС и жировым поражением печени обнаружено значимое повышение концентрации лептина, провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с группой практически здоровых лиц. Отмечены достоверные взаимосвязи между лептином, индексом массы тела, атерогенными липидами и щелочной фосфатазой. Концентрация ИЛ-6 коррелировала с ФНО- α и щелочной фосфатазой. Максимальное число достоверных взаимосвязей выявлено между ФНО- α и изученными тестами: трансаминазами, гамма-глутамилтранспептидазой, глюкозой, триглицеридами, ЛПОНП, лептином. Тесты цитолиза и холестаза коррелировали с маркерами гиперлипидемии.

© Булатова И. А., Щёктова А. П., Карлышева К. Н., Шулькина С. Г., Калугина Е. А., 2014

e-mail: bula.1977@mail.ru

тел. 8 902 83 91 780

[Булатова И. А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС; Щёктова А. П. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС; Карлышева К. Н. – врач клинической лабораторной диагностики; Шулькина С. Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №2; Калугина Е. А. – заведующая клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики].

Выводы. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов с маркерами цитолиза и холестаза свидетельствует о тяжести поражения печени у больных МС. ФНО- α наиболее информативно отражает патогенетические взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена с воспалительным ответом на фоне жирового поражения печени при МС.

Ключевые слова. Лептин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, метаболический синдром.

Aim. To study the correlation between leptin, proinflammatory cytokines – tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), functional hepatic tests, lipid and carbohydrate metabolism indices in patients with metabolic syndrome (MS) associated with fatty lesion of the liver.

Materials and methods. 50 patients with MS and fatty hepatic lesion and 30 practically healthy subjects were examined. Blood serum leptin, TNF- α and IL-6 concentrations were assessed with immunofluorescent analysis method. Glucose level, functional hepatic tests, lipid metabolism indices were studied. Hepatic sonography or computer tomography were carried out.

Results. In patients with MS and fatty hepatic lesion, significant increase in blood serum leptin, TNF- α and IL-6 concentrations as compared to the group of practically healthy persons was detected. Reliable correlation between leptin, body mass index, atherogenic lipids and alkaline phosphatase was stated. IL-6 concentration correlated with TNF- α and alkaline phosphatase. Maximum number of reliable correlations was revealed between TNF- α and the studied tests including transaminases, gamma-glutamyltranspeptidase, glucose, triglycerides, leptin. Cytolysis and cholestasis tests correlated with hyperlipidemia markers.

Conclusion. Correlation between proinflammatory cytokines and cytolysis and cholestasis markers proves severity of hepatic lesion in MS patients. TNF- α most informatively reflects pathogenetic connection of disturbed carbohydrate and lipid metabolism with inflammatory response against the background of fatty lesion of the liver in case of metabolic syndrome.

Key words. Leptin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, metabolic syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с метаболическим синдромом (МС) риск развития жировой болезни печени возрастает в 4,6 раза. Стеатоз связан с высокой вероятностью трансформации в неалкогольный стеатогепатит, который сопровождается повышением активности трансаминаз, воспалительно-некротическими изменениями в печени [1, 3]. Практически у всех больных МС первично выявляется стеатоз печени, у половины – стеатогепатит и у 19% – цирроз печени [8]. Результаты пяти исследований, охватывающих 10-летний период наблюдения пациентов с морфологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом, установили прогрессирование фиброза печени и развитие цирроза за этот промежуток времени у 20–40% пациентов [6].

Наиболее распространенным биохимическим нарушением крови при стеатогепатите является повышение трансаминаз. При

отсутствии каких-либо специфических клинических или биохимических признаков стеатогепатит остается диагнозом, который выносится после исключения других причин, имеющих отношение к повышенным уровням ферментов в крови, прежде всего вирусной этиологии. Классическим ультразвуковым признаком жировой печени являются очаговое или диффузное повышение эхогенности, но точность этого исследования снижается с увеличением количества жира в области живота. Компьютерная томография выявляет жировой гепатоз и определяет степень инфильтрации жира по снижению коэффициента поглощения, но осложняется при отложении железа в печени [10]. Пункционная биопсия печени необходима для разграничения жирового гепатоза и стеатогепатита с вирусными и реактивными гепатитами, для определения прогноза, который зависит от выраженности гистологических изменений [6, 9, 12]. Частота выявления неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)

среди больных ожирением, которым проводилась биопсия печени, составляет 7–9% в Западной Европе [3]. Однако широкое внедрение биопсии печени в клиническую практику ограничивается рядом проблем, существующих в этой области [5]. Поэтому актуальным остается вопрос разработки неинвазивных методов диагностики жирового поражения печени, в том числе и при МС.

Цитокины, включая фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и некоторые ФНО-индуцибельные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), также могут быть вовлечены в патогенез МС и формирование неалкогольного стеатогепатита. При этом интенсивность воспаления и степень фиброза печени определяют характер течения болезни и ее прогноз [8, 9, 12]. В период обострения заболеваний пищеварительной системы концентрация ФНО- α в сыворотке превышает норму в среднем в 10 раз, а у отдельных больных – в 75–80 раз [11].

Рост продукции лептина – маркера жировой ткани – наблюдается по мере увеличения индекса массы тела, о чем свидетельствует их прямая взаимосвязь [4, 7]. В литературе встречаются данные о наличии корреляционной зависимости между лептином и ФНО- α у больных ожирением в сочетании с сахарным диабетом, а также с ИЛ-6 у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между лептином, провоспалительными цитокинами (ФНО- α и ИЛ-6), функциональными печеночными тестами, показателями липидного и углеводного обмена у больных метаболическим синдромом (МС) в сочетании с жировым поражением печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 пациентов (20 мужчин и 30 женщин) с МС и жировым поражением печени. Средний возраст – $44,5 \pm 11,1$ г. (от

29 до 70 лет). Для формирования данной группы были использованы критерии, разработанные в рамках проводимой экспертами Национальной образовательной программы США Adult Treatment Panel 111 (АТР 111) и предложенные к использованию диабетической конференцией (International Diabetes Federation) [2]. Аналогичная по половому и возрастному составу контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц, не имеющих заболеваний гепатобилиарной системы и признаков метаболических нарушений. У всех больных МС измеряли объём талии, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Наличие жирового поражения печени оценивали с помощью УЗИ и компьютерной томографии.

Биохимические показатели в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе Architect-4000 (США). У всех больных основной группы и у 15 здоровых в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию лептина с помощью набора реагентов DSL (США), концентрацию ФНО- α и ИЛ-6 – с использованием соответствующих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на фотометре Stat-Fax (Awareness Technology Inc., США). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft), проверку распределения результатов – по критерию Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков, имеющих неправильное распределение, данные представляли в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го перцентиля, минимума (*min*) и максимума (*max*). Так как распределение показателей ФНО- α , ИЛ-6 и лептина отклонялось от нормального, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя независимыми величинами определялась с использованием коэффи-

циента ранговой корреляции по Спирмену. Различия между выборками и значимость взаимосвязей считались достоверными при значении для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 80% больных основные жалобы при опросе были на тяжесть в правом подреберье и периодически возникающие явления диспепсии. При оценке объективного статуса выявлено увеличение размеров печени в пределах 2–3 см ниже уровня реберной дуги, ИМТ составил $36,8 \pm 6,25$, а объем талии – $109,1 \pm 15,5$ см, что свидетельствует о наличии у больных признаков центрального (абдоминального) ожирения и соответствует критериям, принятым Международной диабетической ассоциацией. УЗИ было проведено всем пациентам, а компьютерная томография сделана 20% обследованных при затруднении проведения УЗИ вследствие большого количества жировой клетчатки в области живота. При УЗИ у всех пациентов было найдено повышение эхогенности печени, преимущественно диффузного характера. С помощью компьютерной томографии (КТ) также был выявлен жировой гепатоз по снижению коэффициента поглощения.

При оценке биохимических показателей крови у больных МС регистрировалось повышение активности трансаминаз в 40% случаев, уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) – у 52% и гамма-глутамилтрансферазы (ГТП) – у 35% пациентов с достоверным отличием от группы контроля (табл. 1). Эти результаты свидетельствуют о наличии у 40% больных МС в сочетании с жировым поражением печени лабораторных признаков, прежде всего, по повышению активности трансаминаз, стеатогепатита, что сопоставимо с литературными данными [8].

Концентрация глюкозы сыворотки крови натощак была повышена у 50% обследо-

Таблица 1

Биохимические параметры сыворотки крови больных МС и группы контроля

Показатель	Значение медианы (25–75%-й перцентиль) [<i>min</i> - и <i>max</i> -величины показателя]		
	Группа контроля	Пациенты с МС	<i>p</i>
АЛТ, Е/л	15,8 (13–19); [5–40]	27 (20–40); [6–176]	<0,0001
АСТ, Е/л	20,0 (19–26); [10–42]	24,6 (19–47); [10–107]	0,0001
ЩФ, Е/л	60,0 (48–75); [30–119]	76,0 (54–122); [35–390]	0,03
ГГТ, Е/л	15,3 (12–20); [7,0–45,0]	42,5 (25–73); [15–640]	0,006
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,1–4,9); [3,0–5,5]	6,2 (5,0–6,2); [4,6–20,6]	0,0006
ХС общий, ммоль/л	4,3 (3,9–4,6); [3,0–5,4]	5,7 (4,8–6,3); [4,0–8,4]	<0,0001
ТГ, ммоль/л	0,7 (0,4–0,8); [0,2–1,38]	2,07 (1,6–2,9); [1,2–6,1]	<0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,5–1,8); [1,3–1,9]	1,2 (1,0–1,3); [0,7–1,6]	0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,76 (2,3–3,5); [1,7–4,1]	3,5 (2,8–4,3); [1,5–5,6]	0,0005
ЛПОНП, ммоль/л	0,37 (0,3–0,6); [0,2–1,0]	0,88 (0,68–1,1); [0,37–2,2]	<0,0001

Примечание: *p* – значимость отличий в сравниваемых группах.

ванных с МС в среднем в 1,3 раза по сравнению с данными практически здоровых, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена, при этом у 10% больных диагностирован сахарный диабет. Исследование показателей липидного обмена продемонстрировало следующие достоверные изменения по сравнению с контрольной группой: увеличение уровня общего холестерина (ОХ) у выявлено у 80% больных, повышение содержания ЛПНП – у 67% обследованных с МС, уровень ТГ оказался повышен у 73% почти в 3 раза. Напротив, содержание ЛПВП было снижено у 67% пациентов в 1,3 раза по сравнению с таковым в контрольной группе.

Уровень лептина в сыворотке крови почти у половины больных МС и жировым поражением был значимо выше, чем у здоровых, причем медиана его концентрации почти в 5 раз превышала уровень показателя в группе контроля (табл. 2). У 50% пациентов с МС обнаружено значимое по сравнению с группой контроля повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α ($p=0,009$) и ИЛ-6 ($p=0,002$), что свидетельствует об активации воспалительных механизмов на фоне жирового поражения печени (табл. 2).

В данном исследовании у больных МС и жировым поражением печени выявлены взаимосвязи между лептином, провоспалительными цитокинами и функциональными печеночными пробами (табл. 3). Концентрация лептина, как и ожидалось, коррелировала с ИМТ, повышением триглицеридов и атерогенных липидов (ОХ, ЛПНП), а также была взаимосвязана с маркером холестаза – ЩФ и ФНО- α , что подтверждает поражение печени при МС.

ФНО- α достоверно коррелирует с биохимическими маркерами цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (ГТП), глюкозой и тестами гиперлипидемии, а также демонстрирует взаимосвязь с лептином. Установлена достоверная взаимосвязь ИЛ-6 с маркером холестаза – ЩФ. Атерогенные липиды демонстрировали прямую взаимосвязь с маркерами цитолиза и холестаза. Также была установлена прямая корреляция уровней ФНО- α и ИЛ-6.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины и лептин имеют единый механизм активации в организме при МС, выработка их также связана с тяжестью поражения печени, оцениваемой по выраженности биохимических синдромов цитолиза и холестаза. Среди изученных маркеров именно ФНО- α наиболее информативно отражает патогенетические взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена с воспалительным ответом и поражением гепатоцитов при МС.

Таблица 2

Лептин, ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови больных МС и в группе контроля

Показатель	Медиана (25–75%-й перцентиль) [min- и max-показателя]		p
	Группа контроля	Пациенты с МС	
Лептин, нг/мл	1,8 (1,2–2,8); [0,4–5,4]	8,9 (6,3–14,2); [1,5–51,5]	<0,001
ФНО- α , пг/мл	0,00 (0,00–0,00); [0,00–0,1]	0,3 (0,00–4,0); [0,00–115,2]	0,009
ИЛ-6, пг/мл	0,00 (0,00–0,00); [0,00–0,3]	0,3 (0,00–2,6); [0,00–189,0]	0,002

Примечание: p – значимость различий показателя в исследуемых группах.

Таблица 3

Взаимосвязи лептина, ФНО- α , ИЛ-6 и биохимических тестов при МС

Показатель	r	p
Лептин и ИМТ	0,441	0,01
Лептин и ТГ	0,32	0,04
Лептин и ОХ	0,35	0,02
Лептин и ЛПНП	0,30	0,04
Лептин и ЩФ	0,25	0,041
Лептин и ФНО- α	0,29	0,037
ФНО- α и АЛТ	0,25	0,041
ФНО- α и АСТ	0,26	0,042
ФНО- α и ГТП	0,27	0,037
ФНО- α и глюкоза	0,34	0,001
ФНО- α и ТГ	0,20	0,04
ФНО- α и ЛПОНП	0,23	0,04
ФНО- α и ИЛ-6	0,36	0,01
ИЛ-6 и ЩФ	0,28	0,04
АЛТ и ОХ	0,27	0,03
АЛТ и ЛПНП	0,32	0,04
ЩФ и ОХ	0,33	0,04
ЩФ и ТГ	0,27	0,03

Примечание: r – коэффициент взаимосвязи показателей; p – значимость корреляции.

Выводы

1. У половины больных МС имеются лабораторные признаки жирового поражения печени в виде повышения уровня трансаминаз, ГТП, ЩФ.

2. При МС в сочетании с жировой болезнью печени происходит активация воспалительных механизмов, проявляющаяся увеличением продукции воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6.

3. У больных МС выявлена взаимосвязь ФНО- α с уровнем лептина, глюкозой и маркерами нарушения липидного обмена, что свидетельствует об ассоциации нарушений липидного и углеводного обменов с процессами воспалительного ответа.

4. Взаимосвязь ФНО- α , ИЛ-6, лептина и параметров липидного спектра с функциональными печеночными тестами говорит о связи воспалительных механизмов и нарушений жирового обмена при МС с тяжестью поражения печени.

5. Исследование уровня воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 можно использовать в качестве диагностических критериев для оценки степени выраженности воспалительного компонента и тяжести жирового поражения печени на фоне МС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буеверов А. О. Жирная печень: причины и последствия. Практикующий врач 2002; 1: 36–38.
2. Диагностика и лечение метаболического синдрома: рекомендации экспертов российского кардиологического общества, третий пересмотр. М. 2013: 36.
3. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит. Российский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения 2000; 2: 41–45.
4. Огнева Е. В. Взаимосвязь между лептином, фактором некроза опухолей-альфа и индексом массы тела у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Материалы украинской научно-практической конференции, посвященной дню науки 2012: 119.
5. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Ивашкин В. Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2008; 4 (18): 43–52.
6. Подымова С. Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. Русский медицинский журнал 2005; 2: 61–67.
7. Приступа Л. Н., Фадеева А. А. Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2012; 16: 113–118.
8. Северов М. В. Неалкогольная жировая болезнь печени. Практическая гепатология: пособие по материалам «Школа гепатолога» / под ред. Н. А. Мухина. М. 2004: 145–149.
9. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы. Цитокины и воспаление 2009; 4 (8): 24–30.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. М. 1999: 486–497.
11. Царегородцева Т. М. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения. Терапевтический архив 2004; 4: 69–72.
12. Karneyro de Moura. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2001; 3: 12–15.

Материал поступил в редакцию 27.12.2013