

КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА АНТИОКСИДАНТНОЮ СИСТЕМОЮ У ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

Ulamanusa@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Української медичної стоматологічної академії на тему: «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактика», № державної реєстрації 0119U102864.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи та має небезпечні наслідки, які є причиною передчасної смерті. В Україні за останнє десятиріччя захворюваність на ІХС подвоїлася та становить 68,8% [1].

Сучасні уявлення про патогенез ІХС стверджують, що атеросклероз є результатом процесу хронічного запалення низької інтенсивності, що завдяки ліпопероксидації, викликає трансформацію ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з набуттям антигенних властивостей та появою у крові нерозчинних імунних комплексів ЛПНЩ-IgG, які активно захоплюють макрофаги та відкладаються в інтимі артерій. Прямим пошкоджуючим фактором ендотеліоцитів є саме видозмінені ЛПНЩ, які викликають зниження синтезу NO ендотелієм (ЕТ), збільшення продукції ендотеліну-1, сприяють підвищенню проагрегантних властивостей ЕТ та його десквамації, що і є результатом ендотеліальної дисфункції [2].

Ендотеліальні клітини судин, які зазнали ушкодження вивільняють в позаклітинний простір мікрочастинки 0,1-1,0 мкм (мікровезикули) як результат ремоделювання клітинної мембрани [3]. Ідентифікація цих циркулюючих мікрочастинок проводять за допомогою виявлення специфічних молекул на поверхні мембрани по системі CD (від англійського «cluster designation»). Цінність для діагностики ендотеліальної дисфункції мають циркулюючі мікрочастинки, які експресуються на поверхні ендотеліоцитів. Вони можуть мати різні фенотипи серед яких CD32 (FcγRII), CD40 (TNFRSF5) [4,5].

В наш час велику увагу приділяють вивченню молекулярних механізмів атерогенезу за допомогою дослідження ядерних транскрипційних факторів, а саме активуючому протеїну 1 (AP-1) ядерного фактора каппа В (NF-κB), та рецепторів-активаторів або інгібіторів цих факторів і їх лігандів [6].

NF-κB являє собою транскрипційний фактор, який контролює експресію генів запальної відповіді, апоптозу та інші клітинні процеси. Активація NF-κB відбува-

ється через Толл-подібні рецептори, які є ще рецепторами IL-1β, CD40, та інші рецептори сімейства TNF, рецептори, асоційовані з G-протеїном [7].

Хронічне системне запалення (ХСЗ) в умовах атеросклерозу підтримується індукцією ЦК-асоційованими шляхами внутрішньоклітинної сигналізації. Головним компонентом ХСЗ є NF-κB, активаторами якого визнано прозапальні ЦК, а саме – IL-1 та TNF-α. Результатом імунної відповіді ХСЗ є ЦК Th1 типу, що викликають активацію макрофагів, натуральних кілерів, Т-кілерів, які беруть участь в формуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки [8].

Існують механізми, які спрямовані гальмувати запальні процеси. Протизапальні властивості мають ЦК Th2 типу імунної відповіді – IL-4, IL-10, IL-13, IFNα, TGFβ, які пригнічують синтез IL-2 та інших прозапальних ЦК [9,10].

В наш час також доцільно звернути увагу, що зростає частота діагностики ІХС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Відомо, що саме печінка приймає безпосередню участь у підтримці ліпідного обміну в організмі, а виникнення функціональних порушень печінки призводить до прогресування перебігу ІХС. НАЖХП розглядається як хронічний запальний процес низької інтенсивності, який робить свій внесок у вигляді додаткових атерогенних стимулів до вже сформованого прозапального статусу при ІХС [11,12].

НАЖХП, а саме стеатогепатоз у більшості випадків є безсимптомним станом, що виявляється вже на стадії розгорнутих клінічних проявів. Такі симптоми, як дискомфорт у правому підбер'ї, підвищена стомлюваність, сонливість спостерігаються приблизно у 50 % пацієнтів, але не є специфічними. У більшості хворих НАЖХП діагностується вже після того, як визначається гепатомегалія або виявляється нез'ясоване підвищення трансаміназ [13].

Також при НАЖХП доцільно розглянути особливості функціонування церулоплазміну – показника з антиоксидантними властивостями, який в більшості синтезується гепатоцитами печінки. Церулоплазмін відіграє істотну роль у метаболізмі міді та заліза, що має велике значення для регулювання окисно-відновного процесу. Він володіє вираженою окисдативною активністю: у плазмі цей білок активує окиснення аскорбінової кислоти та інактивує активні форми кисню, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів у мембрані клітин.

Таким чином, ІХС та НАЖХП мають спільні патогенетичні механізми розвитку захворювань, які спри-

Таблиця – Коефіцієнти кореляції між показниками системного запалення низької інтенсивності, ліпідного спектру крові, функціонального стану печінки та серця та показником з антиоксидантним потенціалом у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП

Показники	TNF α	IL-6	ЦЕМ CD32 ⁺ 40 ⁺	ЦП	ХС	ХС ЛПНЩ	АлТ	АсТ	ГГТП	вкр. в. рот. вени	ФВ
mRNA I κ B	0,365 *	0,381 *			0,494 **	0,462 **				0,597 ***	
АсТ							0,707 ***				
ГГТП							0,811 ***	0,473 **			
ЛФ							0,464 **		0,593 ***		
IL-10	-0,446 **										
ЦЕМ CD32 ⁺ 40 ⁺				-0,392 *							
ХС						0,660 ***					
ХС ЛПВЩ					0,353 *						
ТГ					0,570***	0,430 **					
V кров. ворот. вени		0,534 ***		-0,403 *							
V кров. печін. вен			0,517 **	-0,363 *							
DT	0,495 **										-0,557 ***

Примітка: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

яють взаємообтяжуючому перебігу патології під час коморбідності. На наш погляд, важливим завданням є попередити розвиток та прогресування НАЖХП на стадії стеатогепатозу. Недостатньо вивченими залишаються питання взаємозв'язків патогенетичних компонентів в умовах коморбідності ІХС та НАЖХП на молекулярно-генетичному рівні, що можна віднести до ранньої стадії формування НАЖХП.

Метою дослідження було вивчення кореляційних взаємозв'язків між маркерами ХСЗ, запальною активацією ЕТ, показниками ліпідного спектру крові, антиоксидантної системи та функціональним станом печінки й серця у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Об'єкт і методи дослідження. До дослідження було залучено 110 осіб хворих на ІХС: стенокардії напруги стабільна, II ФК, СН 0-I у поєднанні з неалкогольною жирною хворобою печінки віком 40-69 років.

На початку співпраці всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, відповідно до вимог Гельсінської декларації 1975 року.

Встановлення діагнозу ІХС проводилося за рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів, Наказом МОЗ України № 436 від 3.07.2006 року, а діагноз НАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями наказу МОЗ України від 06.11.2014 № 826 та практичними рекомендаціями Американської асоціації по вивченню захворювань печінки [14,15].

Усім хворим було проведено наступні дослідження: аналіз показників ліпідного спектру крові (загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, ІА), вивчення рівня церулоплазміну за методом Равіна та цитокінів (IL-6, TNF α , IL-10) імуноферментним методом, підрахунок вмісту у крові циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ методом проточної цитофлуориметрії, дослідження експресії гену mRNA інгібітору каппа В α (I κ B α) ядерного фактору транскрипції каппа В у мононуклеарах периферичної крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі ре-

ального часу (Real-time PCR), а також інструментальні дослідження – ЕхоКГ, УЗД печінки з кольоровою та імпульсною доплерографією (визначення швидкості кровотоку у ворітній та печінкових венах).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійної програми KuPlot. Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлки. Пошук взаємозв'язків між змінними проводився за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном або, за умови ненормального розподілу із застосуванням рангової кореляції за Спірменом. Кореляційний зв'язок вважали сильним (тісним), якщо коефіцієнт кореляції становив $r > 0,7-1,0$, помірним (середньої сили) – $r = 0,3-0,7$, слабким – $r < 0,3$. Відмінності даних вважали достовірними якщо рівень значимості складав $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного кореляційного аналізу показано в **таблиці**. У хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП було виявлено тісні прямі кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру крові (загальним ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ й ТГ), які мають функціональний характер. Також виявлено прямі кореляційні зв'язки високої сили між показниками функціонального стану печінки (АлТ, АсТ, ГГТП, ЛФ), що обумовлено функціонально-метаболічними зв'язками.

Рівень TNF α негативно корелював з IL-10, що свідчить про антагоністичну спрямованість цих показників. Рівень експресії mRNA I κ B α позитивно корелював з рівнями TNF α та IL-6, що підтверджує його активуючу дію відносно системного запалення низької інтенсивності. Також, експресія mRNA I κ B α мала позитивний кореляційний зв'язок з рівнем ХС та ХС ЛПНЩ, тобто підвищення рівню хронічного системного запалення низької інтенсивності пов'язане з поглибленням дисліпідемії. Прямий кореляційний зв'язок mRNA I κ B α зі швидкістю кровотоку у ворітній вені може свідчити про реакцію ендотелію функціо-

нального стану судин в умовах хронічного системного запалення низької інтенсивності.

Незважаючи на те, що рівень церулоплазміну у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП був у межах норми, виявлено помірної сили зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ЦП та вмістом ЦЕМ CD³²⁺ CD⁴⁰⁺ й швидкістю кровотоку у ворітній та печінкових венах, що може відображати вплив антиоксидантної системи на функціональний стан ендотелію судин. У свою чергу, рівень ЦЕМ CD³²⁺ CD⁴⁰⁺ мав прямий кореляційний зв'язок помірної сили зі швидкістю кровотоку в печінкових венах, що демонструє взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції та порушення функціонального стану судин.

Кореляційний аналіз показників центральної гемодинаміки у хворих на стабільну ІХС у поєднанні з НАЖХП виявив взаємозв'язок систолічної та діастолічної функції ЛШ: встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та DT ($r=-0,557$, $p<0,001$). Дослідження взаємозв'язків показників кардіогемодинаміки з маркерами ХСЗ виявило прямий кореляційний зв'язок між DT та TNF α ($r=0,495$, $p<0,01$), що демонструє взаємозв'язок між підвищеним рівнем

хронічного системного запалення й порушенням діастолічної функції ЛШ.

Кореляційний аналіз доводить антиоксидантні та ендотеліопротекторні ефекти целоплазміну у хворих з ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Висновок. Отже на основі проведеного кореляційно аналізу та встановленого зв'язку між експресією mRNA ІкВ α ядерного фактора транскрипції каппа В з хронічним системним запаленням низької інтенсивності, показниками ліпідного обміну (ХС та ХС ЛПНЩ) з дисфункціональними змінами кровотоку в печінці (швидкість кровотоку у ворітній вені), можна зробити висновок, що хронічне системне запалення на молекулярно-генетичному рівні відіграє важливу роль у розвитку як ішемічної хвороби серця, так і неалкогольної жирової хвороби печінки і підтверджує спільний патогенетичний механізм даної коморбідної патології.

Перспективи подальших досліджень. Планується більш глибоке вивчення діагностики ІХС у поєднанні з НАЖХП на ранній стадії розвитку захворювання, з метою удосконалення терапевтичного лікування.

Література

1. Kovalenko VM, Kornats'kyi VM. Rehional'ni medyko-sotsial'ni problemy khvorob systemy krovoobihu: dynamika ta analiz. Analitichno-statystychnyy posibnyk. Kyiv; 2013. 240 s. [in Ukrainian].
2. Fadyeyenko HD, Chernyshov VA. Shlyakhy optymizatsiyi hipolipidemichnoyi terapiyi pry komorbidniy patologiyi. Ukrayins'kyi terapevtychnyy zhurnal. 2012;2:123-6. [in Ukrainian].
3. Berezin AYe, Kruziyakh P. Tsirkuliruyushchiye endotelial'nyye apoptoticheskiye mikrochastitsy kak novyy marker kardiovaskulyarnogo riska. Ukrayins'kyi medychnyy chasopys. 2014;5(103):83-7. [in Russian].
4. Zaremba YeKh, Smalyukh OV. Markery zapalennya ta funktsiyi endotelii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya. Bukovyns'kyi medychnyy visnyk. 2014;18(4(72)):195-9. [in Ukrainian].
5. Zolotar'ova NA, Romanchenko MI. Endotelial'na dysfunktsiya: diahnostychna znachushchist', metody vyznachennya. Odes'kyi medychnyy zhurnal. 2013;2:77-84. [in Ukrainian].
6. Manusha Yul, Kazakov YuM, Trybrat TA, Ischeykin KYe. Peculiarities of systemic inflammation of low intensity in patients with stable coronary heart disease concurrent with non-alcoholic fatty liver disease. Problemy ekolohiyi ta medytsyny. 2019;23(3-4):3-6.
7. Meng Q, Cooney M, Yepuri N, Cooney RN. L-arginine attenuates Interleukin-1 β (IL-1 β) induced Nuclear Factor Kappa-Beta (NF- κ B) activation in Caco-2 cells. PLOS One. 2017;12(3):120-8.
8. Karpov AM, Rvacheva AV, Shogenova MKh. Sovremennyye predstavleniya ob immunovospalitel'nykh mekhanizмах ateroskleroza. Ateroskleroz i dislipidemii. 2014;1:25-30. [in Russian].
9. Kravchenko AYa, Chernyayeva YuM. Rol' tsitokinov v razvitiі i techenii serdechnoy nedostatochnosti. Klinicheskaya meditsina. 2013;10:11-6. [in Russian].
10. Ensan S, Li A, Besla Retal. Self-renewing resident arterial macrophages arise from embryonic CX3CR1(+) precursors and circulating monocytes immediately after birth. Nat. Immunol. 2016;17:159-68.
11. Manusha Yul, Kazakov YuM, Trybrat TA, Chekalina NI, Vakulenko KYe. Klinichnyy perebih ishemichnoyi khvoroby sertsya v umovakh komorbidnosti z nealkohol'noyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2019;19(3):52-6. [in Ukrainian].
12. Manusha Yul, Kazakov YuM. Vysvitlennya spil'nykh patohenetychnykh mekhanizmiv rozvytku systemnoho zapalennya pry nealkohol'niy zhyrovyy khvoroby pechinky ta ishemichnyy khvoroby sertsya. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2017;17(3(59)):277-81. [in Ukrainian].
13. Skybchuk VA, Voytovych MO. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky: suchasna diahnozyka. Hepatolohiya. 2015;1:52-6. [in Ukrainian].
14. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Nealkohol'nyy steatohepatyt». Nakaz MOZ Ukrayiny № 826 vid 06.11.2014 r. [in Ukrainian].
15. Unifikovanyy klinichnyy protokol «Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya». Nakaz MOZ Ukrayiny № 152 vid 02.03.2016 r. [in Ukrainian].

КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ, ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА АНТИОКСИДАНТНОЮ СИСТЕМОЮ У ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Мануша Ю. І., Гончарова О. О., Сакевич В. Д., Чекаліна Н. І., Казаков Ю. М.

Резюме. Метою дослідження є вивчення кореляційних взаємозв'язків між маркерами хронічного системного запалення (ХСЗ), запальною активацією ендотелію, показниками ліпідного спектру крові, антиоксидантної системи та функціональним станом печінки й серця у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

До дослідження було залучено 110 осіб хворих на ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН 0-І у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки віком 40-69 років. Усім хворим проведено аналіз показників ліпідного спектру крові, вивчено рівень церулоплазміну, цитокінів (ІЛ-6, TNF α , ІЛ-10), циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD³²⁺ CD⁴⁰⁺ у крові, досліджено експресію гену mRNA інгібітору каппа В α (ІкВ α) ядерного фактору транскрипції каппа В у мононуклеарах периферичної крові, а також проведено

ЕхоКГ, УЗД печінки з кольоровою та імпульсною доплерографією (встановлено швидкість кровотоку у ворітній та печінкових венах). Після чого вивчали взаємозв'язок між змінними за допомогою кореляційного аналізу.

Висновок. Проведений кореляційний аналіз обґрунтовує спільний патогенетичний зв'язок хронічного системного запалення на молекулярно-генетичному рівні з дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією у хворих з коморбідною патологією.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічне системне запалення, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, кореляція.

CORRELATION BETWEEN CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID SPECTRUM, LIVER FUNCTION AND ANTI-OXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY OF STABLE CORONARY HEART DISEASE WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Мануша Ю. И., Гончарова Е. О., Сакевич В. Д., Чекалина Н. И., Казаков Ю. М.

Резюме. Целью исследования является изучение корреляционных взаимосвязей между маркерами хронического системного воспаления (ХСВ), воспалительной активацией эндотелия, показателями липидного спектра крови, антиоксидантной системы и функциональным состоянием печени и сердца у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

К исследованию были привлечены 110 человек больных ИБС: стенокардия напряжения стабильная, II ФК, СН 0-И в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени в возрасте 40-69 лет. Всем больным проведен анализ показателей липидного спектра крови, изучен уровень церулоплазмينا, цитокинов (IL-6, TNF α , IL-10), циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭТ) CD³²⁺ CD⁴⁰⁺ в крови, исследованы экспрессию гена mRNA ингибитора каппа В α (IkB α) ядерного фактора транскрипции каппа В в мононуклеарах периферической крови, а также проведено ЭхоКГ, УЗИ печени с цветной и импульсной доплерографией (изучена скорость кровотока в воротной и печеночных венах). После чего исследовали взаимосвязь между переменными с помощью корреляционного анализа.

Вывод. Проведенный корреляционный анализ обосновывает общую патогенетическую связь хронического системного воспаления на молекулярно-генетическом уровне с дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией у больных с коморбидной патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническое системное воспаление, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, корреляция.

CORRELATION BETWEEN CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID SPECTRUM, LIVER FUNCTION AND ANTI-OXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY OF STABLE CORONARY HEART DISEASE WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Manusha Yu. I., Goncharova O. O., Sakevich V. D., Chekalina N. I., Kazakov Yu. M.

Abstract. The aim of the study was to examine the correlations between markers of chronic systemic inflammation (CHD), inflammatory endothelial activation, blood lipid spectrum, antioxidant system, liver and heart function in patients with stable coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease.

The study involved 110 people with coronary heart disease: stable angina pectoris, II FC, CH 0-I in combination with non-alcoholic fatty liver disease aged 40-69 years. The analysis of indicators of a lipid spectrum of blood is made, studied the level of ceruloplasmin, cytokines (IL-6, TNF α , IL-10), circulating endothelial microparticles (CEM) CD³²⁺ CD⁴⁰⁺ in the blood, the expression of kappa B inhibitor mRNA gene α (IkB α) of nuclear kappa B transcription factor in peripheral blood mononuclear cells was studied and echocardiography, liver ultrasound with color and pulse Doppler imaging were performed (blood flow velocity in portal and hepatic veins was established). The relationship between the variables was then studied by correlation analysis.

Conclusion. The correlation analysis established the relationship between the expression of mRNA IkB α nuclear transcription factor Kappa B with chronic systemic inflammation of low intensity, lipid metabolism with dysfunctional changes in blood flow in the liver (blood flow velocity in the portal vein), we can conclude that chronic systemic inflammation at the molecular genetic level plays an important role in the development of both coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver disease and confirms the common pathogenetic mechanism of this comorbid pathology.

Key words: ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, chronic systemic inflammation, dislipidemia, endothelial dysfunction, correlation.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 19.08.2020 року