

О. С. Хухліна

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ПАРАКРИННИХ І ЦИТОКІНОВИХ МЕХАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Відомо, що патогенетичними механізмами розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є відносна або абсолютна недостатність інсуліну [1; 2], гіперглікемія [3], дисліпідемія [4–6]. Водночас сьогодні немає одностайної думки про роль периферійної інсулінорезистентності [5; 6], ендотеліальної дисфункції [7], гіпоксії [8] у механізмах прогресування НАСГ і фіброзу печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Мета дослідження — встановити роль відносної інсулінової недостатності, ендотеліальної дисфункції, інтенсивності процесів апоптозу та цитокінового дисбалансу у розвитку і прогресуванні НАСГ та фіброзу печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих на НАСГ, у тому числі 60 хворих — на НАСГ помірної активності, 60 хворих — на НАСГ низької активності, що виник на фоні ЦД 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого, та 30 практично здорових осіб (ПЗО). Вік обстежених — від 37 до 63 років. Діагноз НАСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, іму-

нологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження [2]. Хворі на хронічний гепатит вірусної та алкогольної етіології до дослідження не включалися.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та інсулінорезистентності (IP) встановлювали за рівнем глікемії натще; ступенем порушення толерантності до навантаження глюкозою; вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}); інтенсивністю депонування інсуліну в еритроцитах (за Л. І. Сандуляком, 1974); рівнем інсуліну та С-пептиду в крові натще та після навантаження глюкозою (DRG System); співвідношенням глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом IP HOMA-IR (S. Matthews et al., 1985) [1].

Наявність ендотеліальної дисфункції оцінювали за вмістом у крові монооксиду нітрогену (NO) та ендотеліну-1 (Peninsula) [7]. Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М. С. Осадчуком (1979), гексозамінів (ГА) за О. Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (1976). Інтенсивність про-

цесів апоптозу вивчали за вмістом у сироватці крові розчинного APO-1/Fas (CD95) (Diaclon), фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) (ELISA), а також фібронектину (DRG). Для оцінки цитокінової регуляції фіброзувальних реакцій у печінці вивчали вміст профіброгенних цитокінів у крові — трансформуючого фактора росту β_1 (TGF- β_1) (DRG), інтерлейкіну-1 (IL-1) (Diaclon) та TNF- α [9]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на НАСГ спостерігалися високий рівень гіперглікемії натще ($P < 0,05$) та через 2 год після навантаження глюкозою ($P < 0,05$), збільшення відносного вмісту HbA_{1c}, який перевищував показники у ПЗО у середньому на 43,9 % ($P < 0,05$), гіперінсулінемія натще (перевищення показника у групі ПЗО у 4,4 рази, $P < 0,05$) та через 2 год після навантаження глюкозою ($P < 0,05$), вірогідне збільшення вмісту с-пептиду натще у 4,2 рази ($P < 0,05$), вірогідне зниження натщесерцевого (у 2,4 рази, $P < 0,05$) та постпрандіального співвідношення глюкоза/інсулін ($P < 0,05$), вірогідне збільшення індексу HOMA-IR у 4,8 рази ($P < 0,05$), вірогідне



зниження ступеня периферійної IP (S) у 4,7 разу ($P < 0,05$) та відсотка еритроцитів, що депонують інсулін, у 1,8 разу ($P < 0,05$), зумовлене десенситизацією інсулінових рецепторів.

Встановлений високий ступінь інсулінорезистентності у щільній взаємозалежності корелює із проявами провідних синдромів НАСГ: цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, гепатоцелюлярної недостатності. Зокрема, встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем натщесерцевої гіперінсулінемії, величиною індексу HOMA-IR й активністю АлАТ (відповідно $r = 0,821$, $P < 0,01$; $r = 0,854$, $P < 0,01$); між показниками вмісту в крові с-пептиду та інсуліну натще і рівнем загального білірубину ($r = 0,693$, $P < 0,001$; $r = 0,714$, $P < 0,01$); вмістом HbA_{1c} й активністю лужної фосфатази ($r = 0,832$, $P < 0,01$); показниками глікемії, інсулінемії і активністю γ -глутамілтрансферази ($r = 0,751$, $P < 0,01$; $r = 0,658$, $P < 0,01$); зворотний кореляційний зв'язок між вмістом в крові інсуліну та глюкози і рівнем γ -глобулінів (відповідно: $r = -0,621$, $P < 0,001$; $r = -0,554$, $P < 0,05$). Істотне порушення вуглеводного та ліпідного обміну, підсилення процесів ліпопероксидації та окиснювально-протіоксидантного гомеостазу в хворих на ЦД супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Зокрема, нами встановлено істотний дефіцит вмісту в крові універсального вазодилатора ендотеліального походження — монооксиду нітрогену (NO) [7], що становив 95,4 % від належного рівня ($P < 0,05$), поряд із вірогідним підвищенням відносного вмісту ендотеліну-1 порівняно із показником ПЗО у 2,4 разу ($P < 0,05$).

Результати проведених досліджень свідчать про те, що наявність синдрому IP та ендотеліальної дисфункції у хво-

рих на НАСГ сприяє підсиленню процесів програмованої загибелі клітин. Так, нами встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку високої щільності між вмістом у крові глюкози, індексом HOMA-IR та вмістом розчинного АРО-1/ Fas (CD95) ($r = 0,681$, $P < 0,05$; $r = 0,724$, $P < 0,05$ відповідно); вмістом TNF- α ($r = 0,743$, $P < 0,05$; $r = 0,825$, $P < 0,05$ відповідно); вмістом у крові ендотеліну-1 та розчинного АРО-1/ Fas (CD95) ($r = 0,654$, $P < 0,05$) у обстежених хворих. Особливо слід відмітити максимальний ступінь щільності прямого кореляційного зв'язку між індексом IP та вмістом у крові одного із найпотужніших факторів клітинної адгезії, що належить до класу інтегринів $\alpha_{3-5}\beta_1$ і бере активну участь у реалізації процесів апоптозу та розвитку фіброзувальних реакцій [8] у відповідь на пошкодження, — фібронектину ($r = 0,878$, $P < 0,001$). Проведені дослідження вказують на взаємообумовленість процесів апоптозу, ендотеліальної дисфункції та відносної інсулінової недостатності у розвитку та прогресуванні НАСГ у хворих на ЦД 2-го типу. Таким чином, у патогенезі НАСГ на фоні ЦД 2-го типу, який переважно зумовлений метаболічними розладами, значну роль відіграють феномен IP, глюкозотоксичності, порушення функцій ендотелію із наступним розвитком гіпоксії та ішемії печінкової тканини, активації процесів апоптозу і розвитку фіброзувальних реакцій, які призводять до прогресування патологічного процесу в печінці.

Досліджуючи ймовірні патогенетичні механізми розвитку вказаної патології, встановили наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю фіброзувальних реакцій у печінці, ступенем ендотеліальної дисфункції та IP у хворих на НАСГ. Зокрема, було встановлено прямий кореляційний

зв'язок між вмістом інсуліну та індексом HOMA-IR і вмістом у крові БЗОП ($r = 0,841$, $P < 0,01$; $r = 0,894$, $P < 0,01$), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену у цього контингенту хворих; вмістом гексозамінів ($r = 0,721$, $P < 0,01$; $r = 0,875$, $P < 0,01$); вмістом церулоплазміну ($r = 0,643$, $P < 0,05$; $r = 0,685$, $P < 0,05$ відповідно); вмістом профіброгенних цитокінів: TGF- β_1 ($r = 0,738$, $P < 0,05$; $r = 0,745$, $P < 0,05$ відповідно); IL-1 ($r = 0,711$, $P < 0,05$; $r = 0,727$, $P < 0,05$), а також зворотний кореляційний зв'язок між показниками вмісту NO та БЗОП ($r = 0,732$, $P < 0,05$), вмістом у крові NO і сіалових кислот ($r = 0,654$, $P < 0,05$).

Дані обставини диктують необхідність урахування значених особливостей у розробці лікувальних і реабілітаційних заходів у хворих на НАСГ із супровідним ЦД 2-го типу. Таким засобом є вітчизняний цитопротектор глутаргін (ФК «Здоров'я», Харків), який, згідно з даними літератури [10] і нашими даними, вірогідно знижує ступінь IP, нормалізує вуглеводний та ліпідний обмін, має протіоксидантні, протизапальні, антигіпоксантичні властивості, усуває прояви ендотеліальної дисфункції та сповільнює прогресування запальних і фіброзувальних реакцій.

Висновки

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, що виник при синдромі IP, встановлено значний ступінь ендотеліальної дисфункції, підсилення процесів апоптозу та фіброзувальних реакцій, що виникли на фоні істотного цитокінового дисбалансу. Ступінь IP поглиблюється залежно від інтенсивності апоптозу клітин, дефіциту ендотелієрелаксуючих і надлишку вазоконстрикторних субстанцій, інтенсивності синтезу компонентів позаклітинного матриксу печінки



і супроводжується значним підвищенням у крові активності прозапальних і профіброгенних цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С., Орленко В. Л., Соколова Л. К. Сахарный диабет и его осложнения // Журн. практ. лікаря. — 2003. — № 2. — С. 34-40.
2. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9-16.
3. Хворостінка В. М., Моїсеєнко Т. А. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет // Врач. практика. — 2002. — № 3. — С. 61-65.
4. Буевверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2-7.
5. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition / J.-M. Fernandez-Real, M. Broch, J. Vendrell, W. Ricart // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 1362-1368.
6. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance / D. Festi, A. Collecchia, T. Sacco et al. // Obes. Rev. — 2004. — Vol. 5, N 1. — P. 27-42.
7. Dandona P., Ajlada A. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the effects of thiazolidinedione antidiabetic agents // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 91-102.
8. Fallowfield J. A., Iredale J. P. Reversal of liver fibrosis and cirrhosis — an emerging reality // Scott. Med. J. — 2004. — Vol. 49, N 1. — P. 3-6.
9. Diehl A. M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 1. — P. G1-G5.
10. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 2 (12). — С. 85-87.

УДК 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07

Ю. Б. Ященко

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ СИНДРОМІ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Гостре ушкодження легень (ГУЛ) — найтяжчий варіант гострої дихальної недостатності, що розвивається як неспецифічна реакція інтактних легень на фоні критичних станів [1]. Проте, незалежно від пускового етіологічного фактора, розвиток ГУЛ має загальний патогенез. Сьогодні встановлено, що в основі ГУЛ лежить ушкодження ендотелію легневих капілярів і альвеолярного епітелію, порушення реологічних властивостей крові на рівні мікроциркуляції [2].

Нині доведено, що провідну роль в розвитку легеневого ушкодження при ГУЛ відіграють нейтрофільні гранулоцити, факторами агресії яких є високоактивні протеїнази, що

вважають базальні мембрани та ушкоджують мікросудини [3]. Але існуючі повідомлення про діагностику та прогностичну цінність клініко-лабораторних тестів для виявлення ранніх стадій даного патологічного стану в новонароджених дітей поодинокі, тому сьогодні синдром ГУЛ є актуальною проблемою.

Мета дослідження — визначити активність протеолітичної системи у новонароджених дітей при ГУЛ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ОДКЛ № 1 м. Чернівці перебували 22 доношені новонароджені дитини, в яких на фоні основного захворюван-

ня визначався тяжкий ступінь респіраторного напруження, що потребувало протезування дихальних функцій апаратом штучної вентиляції (штучна вентиляція легень у режимі примусової вентиляції, включаючи гіпервентиляцію, а при самостійному диханні — методика самостійного дихання під постійним позитивним тиском в режимі CPAP).

Проводили дослідження легневих експіратів (конденсат повітря, що видихує дитина, — КВП) та плазми крові. Легеневі експірати (КВП) збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків), азоказеїну (лі-

