

УДК 616.366 – 003.7 – 008.9:612.017.11

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ТЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Гаус О.В., Ахмедов В.А.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения
России», Омск, e-mail: gaus_olga@bk.ru

Проведен анализ содержания матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы – 1 (ТИМП-1) и интерлейкина – 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови 55 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), ассоциированной с метаболическим синдромом, и у лиц с метаболическим синдромом без желчнокаменной болезни ($n = 20$). У пациентов с желчнокаменной болезнью и проявлениями метаболического синдрома отмечено статистически значимое повышение иммунологической активности ММП-9, ТИМП-1 и ИЛ-6 по сравнению с лицами, у которых имеются только признаки метаболического синдрома без желчнокаменной болезни. После терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты выявлено снижение сывороточной концентрации ММП-9 на фоне ещё более значимого повышения содержания ТИМП-1 и ИЛ-6 как у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом, так и у лиц с метаболическим синдромом без ЖКБ, при этом результаты в основной группе являлись статистически более значимыми.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, урсодезоксихолевая кислота

IMMUNOLOGIC PARALLELS IN THE METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH GALLSTONE DISEASE

Gaus O.V., Akhmedov V.A.

Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: gaus_olga@bk.ru

We have done the analysis of the content of matrix metalloproteinase – 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase – 1 (TIMP-1) and interleukin – 6 (IL-6) in the serum of 55 patients with gallstone disease associated with the metabolic syndrome, and in individuals with metabolic syndrome without gallstones ($n = 20$). In patients with gallstone disease and the metabolic syndrome was a statistically significant increase in the immunological activity of MMP-9, TIMP – 1 and IL-6 in comparison with persons who are only symptoms of the metabolic syndrome without gallstones. After therapy with ursodeoxycholic acid showed a reduction in serum levels of MMP-9 in the background even more significant increase in the content of TIMP-1 and IL-6, as in patients with gallstone disease associated with the metabolic syndrome and in patients with metabolic syndrome without gallstone disease, with results in the study group were statistically significant.

Keywords: gallstone disease, metabolic syndrome, ursodeoxycholic acid

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – является одним из наиболее распространённых заболеваний человека и занимает третье место в структуре заболеваемости населения. В Российской Федерации распространённость ЖКБ, по данным различных авторов, колеблется от 3 до 12% [2]. Одним из факторов, способствующих развитию ЖКБ, является избыточная масса тела [4]. Главная роль при этом отводится нарушениям липидного обмена, которые приводят к повышению экскреции холестерина в жёлчь и выпадению в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов. Эта проблема становится особенно актуальной в настоящее время, когда распространённость метаболического синдрома в популяции по самым скромным подсчётам приближается к 20–40%, и наметилась чёткая тенденция к росту данной патологии, преимущественно среди лиц среднего и молодого возраста [3].

Несмотря на большое количество исследований по ЖКБ, до сих пор не прово-

дилось сравнительного изучения общих и отличительных признаков данного заболевания на фоне метаболического синдрома и без такового. В последние годы опубликованы отдельные исследования, отражающие роль иммунных механизмов в формировании и прогрессировании повреждения печени [3, 7]. Однако исследования, изучающие иммунный статус больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом, представляют определённую редкость. Остаётся до конца неясной роль интерлейкина – 6 (ИЛ-6) в формировании данной патологии. По данным ряда исследований, ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, усиливает синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок [5, 10]. Встречаются также данные, в которых повышение синтеза белков острой фазы под влиянием ИЛ-6 считается защитным механизмом, ограничивающим повреждение тканей [6, 9]. Всё это подтверждает актуальность данного исследования в плане прогноза течения ЖКБ, ассоциированной с метаболическим син-

дромом, и дальнейшего выбора тактики лечения пациентов.

Цель исследования – изучить особенности синтеза интерлейкина – 6 (ИЛ-6), матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы – 1 (ТИМП-1) у больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 55 пациентов с желчнокаменной болезнью и проявлениями метаболического синдрома, средний возраст которых составил $52,3 \pm 8,3$ лет. Среди обследованных было 33 женщины и 22 мужчины. Группу сравнения составили 20 лиц с проявлениями метаболического синдрома, но без желчнокаменной болезни, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты и здоровые лица подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критериями включения в исследование являлись признаки метаболического синдрома: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин; артериальная гипертензия ($AD \geq 130/85$ мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; снижение ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л); гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л). Также критериями включения являлись наличие желчнокаменной болезни и проявлений жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости. На момент исследования все пациенты находились в стадии стойкой ремиссии по сопутствующим заболеваниям. Критериями исключения были: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, наличие хронического вирусного гепатита В и/или С по данным серологического исследования, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, хронический алкоголизм и признаки хронической алкогольной интоксикации, вторичная артериальная гипертензия, приём гиполипидемических препаратов, отказ от участия в исследовании.

У всех пациентов изучали клиническое течение заболевания, данные общеклинических анализов; проводили биохимическое исследование крови: определяли уровень общего билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, активность аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), количественное содержание С-реактивного белка (СРБ), развёрнутый липидный профиль. Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС) для оценки состояния желудка и двенадцатиперстной кишки.

Целенаправленные лабораторные исследования интерлейкина – 6, металлопротеиназы – 9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы – 1 проводились методом твёрдофазного иммуоферментного анализа на стандартизированных тест-системах HumanIL-6 Platinum ELISA, Human MMP-9 Platinum ELISA и HumanIL-TIMP-1 Platinum ELISA производства Bender Med System, Австрия. Биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови.

Лечение проводилось препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение двух месяцев, препарат назначался однократно на ночь из расчёта 15 мг/кг массы тела. После курса терапии пациентам повторно проводился весь спектр обследования.

Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики. Межгрупповые отличия оценивались по критерию Манна–Уитни. Для сравнения зависимых групп до и после лечения использовался критерий Вилкоксона. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке показателей сывороточной концентрации ММП-9 до лечения выявлено статистически значимое повышение её иммунологической активности у больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, до $1420,1 [1106,1; 1987,3]$ по сравнению с величинами группы сравнения – $701,6 [529,3; 803,1]$ нг/мл ($p = 0,019$) (табл. 1). Аналогичная ситуация прослеживалась и при оценке показателей ТИМП-1: определено статистически значимое повышение его активности у больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, до $1678,1 [1410,9; 1995,3]$ по сравнению с данными группы сравнения – $1090,9 [999,3; 1198,3]$ нг/мл ($p = 0,03$). При оценке особенностей синтеза ИЛ-6 оказалось, что уровень сывороточной концентрации данного цитокина ИЛ-6 у лиц группы сравнения не превышал пределы установленной нормы. При этом отмечено статистически значимое увеличение его активности у больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом до $8,4 [0,0; 19,0]$ по сравнению с показателем группы сравнения – $0,07 [0,01; 0,09]$ пг/мл ($p = 0,001$).

При проведении оценки динамики изменений данных показателей после проведения курса терапии урсодезоксихолевой кислотой было выявлено (табл. 2): сывороточная концентрация ММП-9 у пациентов с ЖКБ и метаболическим синдромом составила $1294,3 [1006,9; 1520,7]$, у лиц с метаболическим синдромом – $647,5 [600,2; 760,8]$ нг/мл ($p = 0,0012$); ТИМП-1 у пациен-

тов с ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом – 2215,7 [1813,7; 2941,2], в группе сравнения – 2659,3 [2334,5; 2999,4] нг/мл ($-p = 0,043$); ИЛ-6 в основной группе – 20,2 [5,7; 67,3] и в группе сравнения – 3,1 [0,9; 4,5] пг/мл ($p = 0,001$).

Таблица 1

Содержание сывороточной концентрации ММП-9, ТИМП-1, ИЛ-6 у обследованных лиц до лечения, Ме [25 и 75 %]

Показатель	Пациенты с ЖКБ и метаболическим синдромом ($n = 55$)	Лица с метаболическим синдромом ($n = 20$)	p
ММП-9, нг/мл	1420,1 [1106,1; 1987,3]	701,6 [529,3; 803,1]	0,019
ТИМП-1, нг/мл	1678,1 [1410,9; 1995,3]	1090,9 [999,3; 1198,3]	0,03
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [0,0; 19,0]	0,07 [0,01; 0,09]	0,001

Таблица 2

Содержание сывороточной концентрации ММП-9, ТИМП-1, ИЛ-6 у обследованных лиц после лечения урсодезоксихолевой кислотой, Ме [25 и 75 %]

Показатель	Пациенты с ЖКБ и метаболическим синдромом ($n = 55$)	Лица с метаболическим синдромом ($n = 20$)	p
ММП-9, нг/мл	1294,3 [1006,9; 1520,7]	647,5 [600,2; 760,8]	0,0012
ТИМП-1, нг/мл	2215,7 [1813,7; 2941,2]	2659,3 [2334,5; 2999,4]	-0,043
ИЛ-6, пг/мл	20,2 [5,7; 67,3]	3,1 [0,9; 4,5]	0,001

Таким образом, на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой отмечалось достоверное снижение сывороточной концентрации ММП-9 при одновременном повышении активности ТИМП-1 и ИЛ-6 как у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом, так и у лиц с метаболическим синдромом без ЖКБ, при этом результаты в основной группе являлись более статистически значимыми.

Известно, что ММП-9 по своим биологическим свойствам сопоставима с действием таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ-1 β , и высокая активность данной протеиназы наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и артериальной гипертензией [1]. Выявленная в нашем исследовании статистически значимая повышенная активность ММП-9 у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом без проявлений ЖКБ позволяет предположить участие данной металлопротеиназы в патогенезе формирования конкрементов у данной категории больных. Принимая во внимание, что по своей биологической сути ТИМП-1 является антагонистом ММП-9 [8], статистически более значимая повышенная активность ТИМП-1 у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом на фоне терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты может рассматриваться как защитная реакция организма на фоне терапии. Полу-

ченные в нашем исследовании результаты, показавшие одновременное с ТИМП-1 повышение уровня ИЛ-6 у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом, после терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты подтверждают мнение исследователей [6, 9] о защитном эффекте ИЛ-6 у данной категории больных, ограничивающем дальнейшее повреждение тканей и переход неалкогольного стеатоза в стеатогепатит.

Выводы

1. У больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, выявлено статистически более значимое нарастание активности интерлейкина – 6, матриксной металлопротеиназы – 9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы – 1 по сравнению с больными метаболическим синдромом без проявлений желчнокаменной болезни.

2. На фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой отмечается статистически значимое снижение активности сывороточной концентрации ММП-9 и повышение ТИМП-1 и ИЛ-6.

Список литературы

1. Ахмедов В.А. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих, Д.В. Наумов, В.Э. Дворников // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, Вып. 4. – С. 113-118.
2. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – № 1. – С. 4–13.

3. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

4. Функциональное состояние печени у пациентов с метаболическим синдромом / С.А. Чорбинская, Е.С. Борисенко, Н.Н. Кравцова, О.Г. Туркина // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 3. – С. 29–31.

5. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease / M.H. Jarrar, A. Baranova, R. Collantes, et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 412–421.

6. A mouse model for nonalcoholic steatohepatitis / S. Sundaresan, P. Vijayagopal, N. Mills et al. // *J.Nutr. Biochem.* – 2011. – Vol. 22, № 10. – P. 979–984.

7. Atzori L.Poli G., Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver / *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2009. – № 41. – P. 1639–1642.

8. Dollery C.M. Atherosclerosis and proteinase activation / C.M. Dollery, P. Libby // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 625–635.

9. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, M. A. Sanchez-Garrido, I. Espejo et al. // *Obesity Surgery*. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 493–503.

10. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity / G. Lassailly, R. Caiazzo, A. Hollebecque et al. // *Eur. J. GastroenterolHepatol.* – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 499–506.

References

1. Ahmedov V.A. Metalloproteinaznaya aktivnost' ubol'nyh s metabolicheskimsindromom i fibrillaciejpredserdij / V.A. Ahmedov, V.T. Dolgih, D.V. Naumov, V.Je. Dvornikov. *Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskajamedicina*. 2010. T. 8, no 4. pp. 113–118.

2. Ivashkin V.T. Lipotoksichnost' imetabolicheskienarusheniyapriozhirenii/ V.T. Ivashkin, M.V. Maevskaya. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010. T.20. no 1. pp. 4–13.

3. Lazebnik, L.B. *Metabolicheskij sindrom i organypishevarenija*. L.B. Lazebnik, L.A. Zvenigorodskaja. M.: Anaharsis, 2009. 184 p.

4. Funkcional'noe sostojanie pečeni u pacientov s metabolicheskim sindromom. S.A. Chorbinskaja, E.S. Borisenko, N.N. Kravtsova, O.G. Turkina. *Kremlevskaja medicina: Klinicheskijvestnik*. 2010.no 3. pp. 29–31.

5. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease / M.H. Jarrar, A. Baranova, R. Collantes, et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008. Vol. 27, no. 5. pp. 412–421.

6. A mouse model for nonalcoholic steatohepatitis / S. Sundaresan, P. Vijayagopal, N. Mills et al. // *J.Nutr. Biochem.* 2011. Vol. 22, no. 10. pp. 979–984.

7. Atzori L.Poli G., Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver / *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009. no. 41. pp. 1639–1642.

8. Dollery C.M. Atherosclerosis and proteinase activation / C.M. Dollery, P. Libby // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69, no. 3. pp. 625–635.

9. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, M. A. Sanchez-Garrido, I. Espejo et al. // *Obesity Surgery*. 2007. Vol. 17, no. 4. pp. 493–503.

10. Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity / G. Lassailly, R. Caiazzo, A. Hollebecque et al. // *Eur. J. GastroenterolHepatol.* 2011. Vol. 23, no. 6. pp. 499–506.

Рецензенты:

Бунова С.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Омской государственной медицинской академии, г. Омск;

Морова Н.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Омской государственной медицинской академии, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 16.05.2013.