DOI: 10.26693/jmbs06.04.119

УДК 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017

Храмцова І. О., Дербак М. А.

МАРКЕРИ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ КОМОРБІДНУ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Метою даного дослідження було визначення маркерів імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал та методи. Під спостереженням знаходилось 82 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» протягом 2018-2020 років із діагнозом неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічне обструктивне захворювання легень II групи В і С. Серед обстежуваних було 61,0% (50) чоловіків та 40,0% (32) жінок. Середній вік пацієнтів складав $57,8 \pm 1,5$ року.

Результати. В результаті проведених досліджень встановлено, що підвищення рівнів маркерів хронічного імунного запалення спостерігалось у всіх обстежених з достовірним підвищенням у хворих з коморбідним станом. Найвищі концентрації С-реактивного білка були виявлені у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень з частими загостреннями та госпіталізацією і перевищували норму у 8,3 рази. Рівні ФНП-а та неоптерину у хворих з частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень та госпіталізацією були у 2,7 раз і 1,9 раз вищими ніж у хворих з малою кількістю загострень та у 3,2 і 3,9 раз відповідно вищими, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки без хронічного обструктивного захворювання легень. Показники ІЛ-6, ТФР- β , кількість антитіл IgG до нейтрофільної еластази та рівень ТІМР-1 залишаються стабільно високими у всіх хворих з поєднаною патологією, незалежно від частоти загострень, підтримуючи тим самим хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Рівні антитіл до еластази прямопропорційно корелюють з рівнями тканинного інгібітора металопротеїназ-1 та зростають із поглибленням ступеня фіброзу, що може опосередковано свідчити про високий рівень активності нейтрофільної еластази сироватки хворих із неалкогольною жиробою печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень та її участь у процесі фіброзування.

Висновки. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень встановлено підвищений рівень показників хронічного системного запалення низької інтенсивності за результатами аналізу вмісту С-реактивного білка, ФНП-а, неоптерину та ІЛ-6 порівняно із хворими на неалкогольну жирову хворобу печінки без хронічного обструктивного захворювання легень навіть у періоді ремісії, що вказує на обтяжливий перебіг захворювання в умовах поєднання двох патологій. Стабільно висока концентрація антитіл IgG до нейтрофільної еластази може опосередковано свідчити про підтримання активності цього ферменту у сироватці хворих із неалкогольною жиробою печінки в умовах хронічного обструктивного захворювання легень та підтверджує її участь у процесах фіброгенезу печінки.

Ключові слова: маркери імунного запалення, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз, хронічне обструктивне захворювання легень, загострення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ» «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції», № держ. реєстрації 0118U004365.

Вступ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у світі складає від 20% до 40%. Саме НАЖХП посідає одну з провідних позицій серед хронічних захворювань печінки і є частою причиною її трансплантації [1, 2]. Хоча у деяких пацієнтів НАЖХП довготривало залишається на стадії стеатозу, проте у інших переходить у стадію неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та запальної інфільтрації з подальшим фіброзуванням, переходом в цироз або рак печінки [3-5]. Прогресування НАЖХП часто асоціюється із наявністю метаболічного синдрому (МС). Існує двосторонній зв'язок між МС та НАЖХП, коли НАЖХП може стати причиною та результатом МС [6]. Фактори активації запального процесу та прогресування НАЖХП у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні вивчені не до

кінця, хоча існує вагоме обґрунтування у підтримку гіпотези про збільшення поширеності НАЖХП у хворих на ХОЗЛ [7]. Є переконливі докази того, що запалення легень під час ХОЗЛ призводить до зростання кількості біомаркерів, пов'язаних з нейтрофільним запаленням (ММР9, еластаза, кальпротектин) та прозапальні цитокіни (IL-6, IL-1 β , IFN α , С-реактивний білок (CRP) і TNF- α) не тільки «на території легень і бронхів», але і в периферичній крові, що свідчить про наявність системної запальної реакції або системного запалення [8, 9]. Важливе місце в цьому процесі належить імунним механізмам та ферментативним активностям сироватки крові, в тому числі факторам неспецифічної резистентності організму, зокрема нейтрофільній еластазі [9]. Встановлено, що нейтрофільна еластаза веде до активації металопротеїнази (ММП), ремоделювання сполучної тканини та включення механізмів імунної резистентності [10, 11]. Також нейтрофільна еластаза має індукуючий вплив на продукцію інтерлейкінів IL-6, -8 та колонієстимулюючих факторів і є регулятором у підтримці активності про- та протизапальних цитокінів [12].

У літературі є дані про взаємозв'язок процесу фіброзу печінки від рівня активності нейтрофільної еластази у пацієнтів з хронічним гепатитом, та при цьому авторами не було виявлено залежності від стадії хронізації процесу [11, 13]. Також є повідомлення про те, що у пацієнтів з важким фіброзом печінки (III, IV стадії) еластазна активність плазми крові достовірно нижче, ніж у пацієнтів з початковими стадіями, проте вище щодо рівня контрольної групи [14]. Таким чином, вивчення маркерів імунного запалення може мати значення для діагностики та лікування пацієнтів даної категорії.

Метою даного дослідження було визначення маркерів імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки поєднану із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 82 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» протягом 2018-2020 років із діагнозом НАЖХП та ХОЗЛ II групи В і С. Серед обстежуваних було 61,0% (50) чоловіків та 40,0% (32) жінок. Середній вік пацієнтів складав $57,8 \pm 1,5$ року.

В залежності від нозології хворі були розділені на декілька груп: 1 група (основна, $n=52$) – НАЖХП+ХОЗЛ та 2 група (порівняння, $n=30$) – пацієнти з НАЖХП. З урахуванням частоти загострень ХОЗЛ група 1 була розділена на: 1а група ($n=22$) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II групи В та 1б гр. ($n=30$) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II групи С. Середній показник загострень у групі 1а – $1,02 \pm 0,22$ та у групі 1б – $2,52 \pm 0,25$. Групи були репрезентатив-

ні за віком, статтю та важкістю перебігу хвороби. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (середній вік $35,3 \pm 1,4$ р.). Пацієнтам призначали базисну терапію ХОЗЛ відповідно з наказом МОЗ України №555 від 27.06.13 (фенотерол/іпратропіум бромід 50/20 по одній дозі через 8 год.). Дослідження проводили у фазу загострення ХОЗЛ та фазу ремісії - через 3 міс. після виписки з стаціонару.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997), та локальної комісії УжНУ з біоетики (Протокол №1 від 10.01.2020). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення у дослідження був підтверджений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD II) та вік більше 40 і менше 70 років та/або НАЖХП. Критеріями виключення з дослідження були наявність маркерів вірусного гепатиту В і С, маркерів аутоімунного гепатиту /перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA та анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції, вживання алкоголю, токсичного ураження печінки та відмова пацієнта від досліджень.

Діагноз ХОЗЛ був виставлений згідно Міжнародної класифікації хвороб-10 перегляду та підтверджений за допомогою спірометрії, де реєстрували зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ <0,7 (70%) після прийому бронхолітика. Тривалість захворювання, частоту загострень ХОЗЛ протягом останнього року визначали шляхом ретроспективного вивчення анамнезу (наказ МОЗ України №555 від 27.06.13).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів С-реактивного білку (СРБ), концентрацій рівня ФНП-а, ІЛ-6 та неоптерину, ТФР- β , кількості антитіл IgG до нейтрофільної еластази, ТІМР-1 у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США).

Усі загальноклінічні, біохімічні та імунологічні дослідження проводились в атестованій лабораторії Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака та приватних лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Всім хворим виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою, яке проводили на апараті Philips HDI-1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 МГц. Залежно від ультразвукової картини жирової інфільтрації печінки та запального процесу в усіх хворих оцінювали стеатоз як мінімальний, помірний та виражений. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використовували неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест.

Для статистичної обробки отриманих даних у роботі застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; метод прямолінійної кореляції Пірсона, критерій Стюдента), які виконували в середовищі пакета SPSS 11.5. Оцінені середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей, які вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих даних встановлено, що підвищення рівнів маркерів хронічного запалення спостерігалось у всіх обстежених. Та звертає увагу той факт, що у хворих з коморбідним станом підвищення кожного показника було достовірно вищим ніж у хворих з однією нозологією. Так рівні деяких маркерів залежали від частоти загострень ХОЗЛ (табл. 1).

Дослідження рівня СРБ показали, що найбільші його значення були у групі хворих на НАЖХП

поєднану з ХОЗЛ з частими загостреннями та госпіталізацією і перевищували норму у 8,3 рази. Рівні ФНП-а та неоптерину у хворих з частими загостреннями ХОЗЛ та госпіталізацією були у 2,7 раз і 1,9 раз вищими ніж у хворих з малою кількістю загострень ($p < 0,05$) та у 3,2 і 3,9 рази відповідно, вищими ніж у хворих на НАЖХП без ХОЗЛ. Тобто, у хворих на НАЖХП поєднану з ХОЗЛ прозапальні цитокіни ФНП-а, неоптерин та СРБ є головними у підтриманні запального процесу під час загострення.

У хворих з коморбідним станом концентрації ІЛ-6 достовірно відрізнялися від показника групи контролю та у хворих з однією нозологією, але достовірної різниці між групами 1а і 1б не встановлено ($p > 0,05$). Тобто, показник ІЛ-6 залишається стабільно високим у всіх хворих з поєднаною патологією НАЖХП+ХОЗЛ, незалежно від кількості загострень, підтримуючи тим самим хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Концентрації маркеру фіброзування, ТФР- β достовірно вищими зареєстровано у хворих з поєднаною патологією (1а і 1б груп), причому без достовірної різниці між цими підгрупами. Достовірно вищим, а саме у 3,4 рази ($p < 0,05$) його зареєстровано у 1б групі, у порівнянні з групою контролю та у 2,2 рази ($p < 0,05$) – з хворими 2 групи.

Необхідно відмітити, що кількість антитіл IgG до нейтрофільної еластази та рівень ТІМП-1 виявились достовірно вищими у всіх хворих на НАЖХП незалежно від частоти загострень ХОЗЛ. В результаті проведеного порівняльного аналізу встановлено, що рівні антитіл до еластази прямопропорційно корелюють з рівнями тканинного інгібітора металопротеїназ-1 та зростають із поглибленням ступеня фіброзу і є найвищими при фіброзі F2. При фіброзі F3-4 рівні антитіл знижуються, хоча залишаються вищими за показники контролю (рис. 1).

Залежність концентрації ТІМП-1 характеризувався підвищенням його рівня при зростанні ступеня фіброзу з найбільшою концентрацією при фіброзі F3 (рис. 2).

Вивчення показників ФНП-а, неоптерину та СРБ показало достовірну ($p < 0,001$) залежність їхнього підвищення від частоти загострень ХОЗЛ, що свідчить про підвищення рівня системного імунного

Таблиця 1 – Маркери імунного запалення у обстежуваних хворих

Показник, од.вимір.	Групи			
	НАЖХП+ХОЗЛ (основна, n=52)		НАЖХП 2 гр (порівняння, n=30)	Контроль-на група (здорові особи, n=30)
	1а n=22	1б n=30		
СРБ, мг/л	16,4±1,7* [*]	22,5±2,5.. [*]	3,6±0,3	2,7±0,9
ШОЕ, мм/год	15,3±0,3* [*]	18,0±0,3* [*]	8,2±0,3	8,5±2,8
ФНП-а, пг/мл	207,5±10,3*	565,3±12,5.. [*]	175,6±5,4*	9,5±0,7
ІЛ-6, пг/мл	15,4±1,3* [*]	19,5±0,8* [*]	7,8±1,7	3,9±1,2
Неоптерин, нмоль/л	147,3±0,3*	428,6±1,5.. [*]	109,5±1,8*	7,2±1,2
ТФР- β , пг/мл	357,3±58,9*	529,8±95,2.. [*]	245,4±15,7*	154,0 ±22,7
ТІМП-1, нг/мл	624,0±127,3* [*]	833,4±119,5.. [*]	458,6±76,3*	122,0±17,3
Антитіла до IgG нейтрофільної еластази	32,2±3,5* [*]	41,2±5,8*	6,2±1,8*	3,2±0,8

Примітки: Достовірність різниці: * – з групою контролю; .. – з 1а; * – з групою 2 (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$)

Рис. 1 - Концентрації антитіл до еластази в залежності від ступеня фіброзу

Рис. 2 - Концентрації ТІМП-1 в залежності від ступеня фіброзу

запалення низької інтенсивності у хворих на НАЖХП в умовах ХОЗЛ.

Результати даного дослідження показали, що у хворих на НАЖХП коморбідну із ХОЗЛ з частими загостреннями рівні ІЛ-6 і ТФР- β є достовірно вищими ніж у хворих тільки з ХОЗЛ, навіть у фазу ремісії ХОЗЛ. Отримані дані співпадають із результатами інших науковців, які виявили кореляцію між системним запаленням та прогресуванням супутніх патологій у хворих на ХОЗЛ в число яких входить і НАЖХП [9]. Виявлені стабільно високі рівні маркерів системного запалення, очевидно підтримують процеси фіброзування у печінці та доводять роль ХОЗЛ у прогресуванні НАЖХП.

Зареєстрована стабільно висока концентрація антитіл IgG до нейтрофільної еластази може опосередковано свідчити про високий рівень активності цього ферменту у сироватці хворих із НАЖХП в умовах ХОЗЛ та підтверджує участь ферментативної активності сироватки крові у процесах фіброгенезу печінки [13]. Збільшення активності нейтрофільної еластази впливає на активацію протеїназоактивуючих рецепторів (PARs). Це веде до

запуску синтезу транскрипційних факторів репарації сполучної тканини через реципрокну взаємодію між TGF- β і сигнальними шляхами EGFR / MEK / ERK, що також є важливим фактором розвитку фіброзу тканин [15]. При фіброзі F3-4 рівні антитіл знижуються, хоча залишаються вищими за показники контролю. Отримані в результаті дослідження дані співпадають із науковими повідомленнями про те, що у пацієнтів з важким фіброзом печінки (III, IV стадії) еластазна активність плазми крові достовірно нижче, ніж у пацієнтів з початковими стадіями, проте вище щодо рівня контролю [16].

Таким чином, у хворих на НАЖХП у поєднанні з ХОЗЛ встановлено підвищений рівень показників хронічного системного запалення низької інтенсивності за результатами аналізу вмісту СРБ, ФНП-а, неоптерину та ІЛ-6 порівняно із хворими на НАЖХП без ХОЗЛ, що вказує на важливу роль запалення та обтяжливий перебіг захворювання в умовах поєднання ХОЗЛ та НАЖХП [9]. У результаті аналізу отриманих результатів визначено специфіку зв'язків між маркерами хронічного системного запалення низької інтенсивності, частотою загострень ХОЗЛ та стадіями фіброзу печінки при поєднанні НАЖХП та ХОЗЛ, що доводить провідну патогенетичну роль системного запалення у прогресуванні НАЖХП [7, 8, 17].

Висновки

1. У хворих на НАЖХП в умовах частих загострень ХОЗЛ реєструються достовірно вищі рівні біомаркерів запалення СРБ, ФНП-а та неоптерину, ніж у хворих з малою частотою загострень, що підтверджує роль загострень ХОЗЛ у підтриманні хронічного системного запалення у даної групи пацієнтів.
2. Рівень ІЛ-6 залишається стабільно високим у всіх хворих з поєднаною патологією НАЖХП+ХОЗЛ, підтримуючи тим самим хронічне системне запалення навіть у період ремісії.
3. Високі рівні антитіл до нейтрофільної еластази у пацієнтів з НАЖХП у період ремісії ХОЗЛ відображають залученість в імунну відповідь факторів неспецифічної резистентності організму.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити значення виявлення антитіл до нейтрофільної еластази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень у контексті діагностичного значення.

References

1. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020; 10(8): e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663
2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease--A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019; 70(3): 531-44. PMID: 30414863. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
3. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisniewsky J, Poitou C, Oppert J-M, Torcivia A, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut*. 2017; 66(9): 1688-96. PMID: 27884920 . doi: 10.1136/gutjnl-2016-312238
4. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Masuzaki R, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms: connections between nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1525. PMID: 32102237. PMCID: PMC7073210. doi: 10.3390/ijms21041525
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016; 9(2): 65-90. PMID: **27055256**. PMCID: PMC5644799. doi: 10.1159/000443344
6. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski J-P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): 1601923. PMID: 28596431. doi: 10.1183/13993003.01923-2016
7. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 198: 160-88. PMID: 30822464. PMCID: PMC7112632. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
8. Yazici O, Gulen ST, Yenisey C, Eryilmaz U, Abas BI, Polatli M, et al. Comparison of inflammation biomarkers among chronic obstructive pulmonary disease groups: a cross sectional study. *Niger J Clin Pract*. 2020; 23(6): 817-824. PMID: 32525117. doi: 10.4103/njcp.njcp_222_19
9. Huang YL, Min J, Li GH, Zheng YQ, Wu LH, Wang SJ, et al. The clinical study of comorbidities and systemic inflammation in COPD. *Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = J Sichuan Univ Med Sci Ed*. 2019; 50(1): 88-108. [China]. PMID: 31037911
10. Hlapčić I, Belamarić D, Bosnar M, Kifer D, Vukić Dugac A, Rumora L. Combination of systemic inflammatory biomarkers in assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic performance and identification of networks and clusters. *Diagnostics*. 2020; 10(12): 1029. PMID: 33266187. PMCID: PMC7760570. doi: 10.3390/diagnostics10121029
11. Pryshchenko VA, Yupatov GY, Okulych VK. Rol fermentnykh system organizma v razvityi khronicheskikh zabolevaniy pecheny [The role of the organism enzyme systems in the development of chronic liver diseases]. *Doklady Akademii nauk SSSR Seriya biologicheskaya*. 2018; 7(2): 35-43. [Russian]
12. Averyanov AV. Rol neytrofilnoy elastazy v patogeneze khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkykh [The role of neutrophil elastase in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Tsytokyny y vospaleniye*. 2007; 6(4): 3-8. [Russian]
13. Beloborodova EV, Beloborodova EY, Akbasheva OE, Serebrov VYu, Chernogoryuk GE, Rachkovskiy MY, et al. Aktivnost elastazo-, kollagenazopodobnykh proteinaz i ikh ingibitorov v plazme krovi pri metabolizme kollagena v usloviyakh khronicheskogo techeniya zabolevaniy pecheni virusnoy i toksicheskoy etiologii [The activity of elastase-, collagenase-like proteinases and their blood plasma inhibitors in the metabolism of collagen in the conditions of chronic flow of liver disease of viral and toxic etiology]. *Sybyrskyy nauchnyy meditsynskyy zhurnal*. 2010; 30(2). [Russian]
14. Groutas WC, Dou D, Alliston KR. Neutrophil elastase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. 2011; 21(3): 339-54. PMID: 21235378. PMCID: PMC3079352. doi: 10.1517/13543776.2011.551115
15. DiCamillo SJ, Yang S, Panchenko M V, Toselli PA, Naggar EF, Rich CB, et al. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF- β on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2006; 291(2): L232-L243. PMID: 16473861. doi: 10.1152/ajplung.00530.2005
16. Pryshchenko VA, Yupatov GY, Okulych VK. Aktivnost neytrofilnoy elastazy syvorotki krovi u patsyentov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheny [Neutrophilic elastase activity of blood serum in patients with chronic liver diseases]. *Dostizheniya fundamentalnoy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 73-y nauch ses VGMU*. 2018. s. 220-223. [Russian]
17. Khura J, Khurana TR, Mehra S, Singh P, others. Evaluation of Pro-Inflammatory Markers IL-6 and TNF- α and their Correlation with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Adv Res Med*. 2019; 6(2): 1-6. doi: 10.24321/2349.7181.201906

УДК 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017

МАРКЕРЫ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Храмцова И. А., Дербак М. А.

Резюме. Целью данного исследования было определение маркеров иммунного воспаления у больных с неалкогольной жировой болезнью печени совмещенную с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы. Под наблюдением было 82 больных, которые находились на стационарном лечении в пульмонологическом и гастроэнтерологическом отделении «Закарпатская областная клиническая больница имени Андрея Новака» в течение 2018-2020 лет с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких II групп В и С. Среди обследуемых было 61,0% (50) мужчин и 40,0% (32) женщин. Средний возраст $57,8 \pm 1,5$ года.

Результаты. Установлено, что повышение уровня маркеров хронического иммунного воспаления наблюдалось во всех обследованных с достоверным повышением у больных с коморбидной патологией. Самые высокие концентрации С-реактивного белка были обнаружены у больных неалкогольной жировой болезнью печени совмещенную с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями и госпитализацией и превышали норму в 8,3 раза. Уровни ФНО-а и неоптерина у больных с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких и госпитализацией были в 2,7 раза и 1,9 раза выше, чем у больных с малым количеством обострений и в 3,2 и 3,9 раз соответственно выше, чем у больных с неалкогольной жировой болезнью печени без хронической обструктивной болезни легких. Показатели ИЛ-6, ТФР- β , количество антител IgG к нейтрофильной эластазе и уровень ТИМП-1 остаются стабильно высокими у всех больных с патологией неалкогольной жировой болезни печени + хронического обструктивного заболевания легких независимо от частоты обострений, подерживая тем самым хроническое воспаление даже в период ремиссии.

Уровни антител к эластазе прямо пропорционально коррелируют с уровнями тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и растут со степенью фиброза, что может свидетельствовать о высоком уровне активности нейтрофильной эластазы в сыворотке больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и ее участие в процессе фиброобразования.

Выводы. У больных неалкогольной жировой болезнью печени в период ремиссии хронической обструктивной болезни легких зарегистрирован повышенный уровень показателей хронического системного воспаления низкой интенсивности по результатам анализа содержания С-реактивного белка, ФНО-а, неоптерина и ИЛ-6 по сравнению с больными неалкогольной жировой болезнью печени без хронической обструктивной болезни легких, что указывает на усугубление заболевания в условиях сочетания двух патологий. Стабильно высокая концентрация антител IgG к нейтрофильной эластазе может косвенно свидетельствовать о поддержании активности этого фермента в сыворотке больных с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях хронической обструктивной болезни легких и подтверждает ее участие в процессах фиброгенеза печени.

Ключевые слова: маркеры иммунного воспаления, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение.

UDC 616.36-003.826-07:616.24-007:612.017

Markers of Immune Inflammation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Combination with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Khramtsova I. O., Derbak M. A.

Abstract. The purpose of the study was to determine markers of immune inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The observation revealed 82 patients who were treated in the pulmonology and gastroenterology department of the Andriy Novak Transcarpathian Regional Clinical Hospital during 2018-2020 with a diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease II group B and C. Among the examined there were 61.0% (50) men and 40.0% (32) women. The average age was 57.8 ± 1.5 years old.

Results and discussion. As a result of the conducted research it is established that increased levels of chronic immune inflammation markers were observed in all examined with significant increase in patients with a comorbid condition. The highest concentrations of C-reactive protein were found in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with chronic obstructive pulmonary disease with frequent exacerbations.

and hospitalization, and exceeded the normal values by 8.3 times. The levels of tumor necrosis factor- α and neopterin in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and hospitalization were by 2.7 times and 1.9 times higher than in patients with a small number of exacerbations and by 3.2 and 3.9 times higher than in patients with nonalcoholic fatty liver disease without chronic obstructive pulmonary disease. The indexes of interleukin-6, transforming growth factor- β , the number of IgG antibodies to neutrophil elastase and the level of tissue inhibitor of matrix proteinases-1 remain consistently high in all patients with combined pathology of nonalcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease regardless of the frequency of exacerbations, thus supporting inflammation even in remission.

Elastase antibody levels correlate directly with the levels of the tissue metalloproteinase-1 inhibitor and increase with the degree of severity of fibrosis, which may indicate a high level of serum neutrophil elastase activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease and its participation in fibrosis.

Conclusion. Patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease showed an increased level of chronic systemic inflammation of low intensity based on the analysis of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , neopterin and interleukin-6 compared with nonalcoholic fatty liver disease without chronic obstructive pulmonary disease even in remission, which indicates an aggravating course of the disease in combination of two pathologies. Stably high concentration of IgG antibodies to neutrophil elastase may indirectly indicate the maintenance of the activity of this enzyme in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease and confirms its participation in liver fibrogenesis.

Keywords: markers of immune inflammation, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation.

ORCID and contributionship:

Iryna O. Khramtsova: 0000-0002-5603-5515 ^{C, D}

Mariya A. Derbak: 0000-0003-4791-4080 ^{A, B, E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Iryna O. Khramtsova

Uzhhorod National University,
Department of Faculty Therapy
20, Hryboiedova St., Uzhhorod 88000, Ukraine
tel: +380664943432, e-mail: bukovskaira@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 09.06.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування