

УДК 612.354+612.017.1:[616-003.826+616.233-002.2]

СИНДРОМЫ ЭНДОГЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ИММУНОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА, ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ОЖИРЕНИЯ

Иванова Л.Н., Иванов И.О.

*ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Луганск,
e-mail: propedevtika2011@yandex.ru*

Цель исследования – определить наличие эндогенной метаболической интоксикации и иммунотоксико-коза у больных с сочетанным течением неалкогольного стеатогепатита, хронического бронхита и ожирения. Авторами обследовано 120 больных с сочетанной патологией. Изучали клиническую картину, содержание средних молекул, состояние клеточного иммунитета, цитокиновый профиль крови. У больных с неалкоголь-ным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом и ожирением в клинической картине наблюда-лись астеновегетативный, болевой абдоминальный, диспептический синдромы, гепатомегалия. Хронический бронхит в период обострения был представлен классической триадой: кашель, выделение мокроты, одышка при физической нагрузке. У больных выявлен алиментарно-конституциональный тип ожирения различной степени. При сочетанной патологии у больных прослеживалось формирование синдрома метаболической интоксикации, который неблагоприятно влияет на метаболические процессы в организме, наблюдались им-мунодефицит, преимущественно по относительному Т-супрессорному варианту, рост в крови содержания циркулирующих иммунных комплексов за счет наиболее патогенных средне- и низкомолекулярных фрак-ций, увеличение уровня провоспалительных, уменьшение противовоспалительных цитокинов. Выявленные нарушения позволили судить о наличии у больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хрони-ческим бронхитом и ожирением синдромов эндогенной метаболической интоксикации и иммунотоксико-за.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический бронхит, метаболическая интоксикация, ожирение, иммунотоксикоз

SYNDROMES OF ENDOGENOUS METABOLIC INTOXICATION AND IMMUNOTOXICOSIS IN PATIENTS WITH CONCOMITANT NON-ALCOHOLIC STEATONEPHATITIS, CHRONIC BRONCHITIS AND OBESITY

Ivanova L.N., Ivanov I.O.

*Lugansk State Medical University named after St. Luke of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Lugansk, e-mail: propedevtika2011@yandex.ru*

The aim of the study was to determine the presence of endogenous metabolic intoxication and immunotoxicosis in patients with a combined course of non-alcoholic steatohepatitis, chronic bronchitis and obesity. The authors examined 120 patients with combined pathology. The clinical picture, the content of average molecules, the state of cellular immunity, and the cytokine profile of blood were studied. In patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic bronchitis and obesity, asthenovegetative, abdominal pain, dyspeptic syndromes, and hepatomegaly were observed in the clinical picture. Chronic bronchitis during the exacerbation period was represented by a classic triad: cough, sputum production, shortness of breath during physical exertion. The patients were found to have alimentary-constitutional type of obesity of varying degrees. With combined pathology, patients showed the formation of metabolic intoxication syndrome, which adversely affects metabolic processes in the body, immunodeficiency was observed, mainly in the relative T-suppressor variant, an increase in the blood content of circulating immune complexes due to the most pathogenic medium and small molecular fractions, an increase in the level of pro-inflammatory, a decrease in anti-inflammatory cytokines. The revealed violations allowed us to judge the presence of endogenous metabolic intoxication and immunotoxicosis syndromes in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic bronchitis and obesity.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, chronic bronchitis, obesity, metabolic intoxication, immunotoxicosis

Введение

У пациентов с хроническими гепати-тами доля неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 10%. Течение НАСГ зачастую сочетается с различными со-стояниями и заболеваниями, в том числе с ожирением (ОЖ) (81,83%), дислипидеми-

ей (72,13%), метаболическим синдромом (70,65%), хроническим бронхитом [1–3].

В настоящее время среди факторов развития НАСГ выделяют абдоминальное ожирение, являющееся ведущим в форми-ровании стеатоза печени с изменениями цитокинового профиля крови, развити-

ем системного воспаления, нарушениями углеводного и жирового обмена, возникновением окислительного стресса с последующим некрозом печеночных клеток и стеатогепатитом [4–6], гипертриглицеридемию и хронические воспалительные процессы в бронхах, в частности хронический бронхит (ХБ), заболеваемость которым среди населения России, рассчитанная по обрабатываемости больных за медицинской помощью, составляет 10–20% [7].

Известно, что важная роль в развитии хронической патологии в патогенетическом плане принадлежит иммунным сдвигам с повышением содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), особенно их наиболее токсикогенным мелко- и среднемoleкулярной фракциям, что свидетельствует о наличии синдрома иммунотоксикоза и метаболических нарушениях, в том числе синдроме эндогенной метаболической интоксикации (СЭМИ), лабораторным критерием которого является повышение содержания в сыворотке крови «средних молекул» (СМ) [8].

Учитывая тенденцию к росту сочетанной патологии, в том числе органов дыхания и печени, связанных с метаболическими и иммунными нарушениями, рассматриваемая проблема является актуальной.

Цель исследования – охарактеризовать синдром эндогенной метаболической интоксикации и иммунотоксикоза у больных с сочетанным течением неалкогольного стеатогепатита, хронического бронхита и ожирения.

Материалы и методы исследования

Авторами было обследовано 120 больных (75 женщин – 62,5%, 45 мужчин – 37,5%) НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ в возрасте от 25 до 65 лет, для определения референтной нормы – 35 практически здоровых лиц, возраст и пол которых были аналогичными.

Во всех возрастных группах, кроме пациентов пожилого возраста, отмечалось преобладание женщин.

Длительность сочетанной патологии составляла от 1 до 12 лет: 1–5 лет – 49 (40,8%) пациентов и 6–12 лет – 71 (59,2%) пациент.

По социальному статусу из числа обследованных больных рабочих было 69 (57,5%), служащих – 29 (24,2%), пенсионеров – 18 (15,0%), безработных – 4 (3,3%), то есть подавляющее большинство (81,7%) составляли больные, ведущие активную трудовую деятельность.

Верификацию НАСГ осуществляли исходя из жалоб, данных анамнеза, клинического, лабораторного (биохимического) и сонографического исследования органов брюшной полости.

Все больные дважды обследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие в крови маркеров вирусных гепатитов В, С и D.

При установлении диагноза НАСГ с целью верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с помощью аппарата Aloka SSD-630 (Япония) и абдоминальных датчиков. Определяли размеры, эхоплотность, равномерность экоструктуры печеночной паренхимы, размеры, положение, толщину стенок желчного пузыря, характер содержимого его полости, состояние поджелудочной железы и селезенки.

Все обследованные пациенты находились в стадии умеренно выраженного обострения НАСГ.

Верификация диагноза ХБ осуществлялась на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного и рентгенологического исследования.

Антропометрические исследования включали измерение роста, массы тела, окружности талии и объема бедер, определение индекса массы тела (ИМТ).

После проведения измерений в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья США и Северо-Американской ассоциации по изучению ожирения, ИМТ определяли по формуле Кетле. Согласно критериям ВОЗ (1998), у пациентов при ИМТ 25–29,9 кг/м² диагностировали избыточный вес, при ИМТ 30–34,9 кг/м² – ожирение I степени, при ИМТ 35–39,9 кг/м² – ожирение II степени, при ИМТ более 40 кг/м² – ожирение III степени.

В исследование были включены пациенты только с алиментарно-конституциональным типом ожирения (по МКБ-10 код E 66.0).

Для оценки выраженности СЭМИ изучали концентрацию средних молекул (СМ) в сыворотке крови [9, 10].

Анализ состояния клеточного звена иммунитета предполагал определение количества общей популяции Т-(CD3+) и В-лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессоров/киллеров (CD8+) в периферической крови в цитотоксическом тесте с применением коммерческих (МКАТ) классов CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ производства НПЦ «МедБиоСпектр» (РФ, Москва). Вычислялся иммунорегуляторный индекс CD4/CD8.

Оценка выявленных сдвигов осуществлялась методом «иммунологического компаса» [11].

Функциональная активность Т-лимфоцитов изучалась посредством реакции бласт-

ной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) при постановке микрометодом. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 D. Молекулярный состав ЦИК с определением крупно- (19 > S), средне- (11S – 19S) и мелкомолекулярных (< 11S) фракций изучали путем дифференцированной преципитации в 2,0; 3,5 и 6,0% растворах ПЭГ. Уровень цитокинов (ЦК) (TNF- α , IL-1 β и IL-4) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (РФ, Санкт-Петербург) по инструкции фирмы-производителя.

Статистическую обработку проводили с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel Stadia 6.1/ prof и Statistica. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов позволил установить у больных НАСГ в сочетании с ХБ и ожирением наличие признаков поражения печеночной паренхимы и симптоматики астеноневротического синдрома. Так, повышенная утомляемость наблюдалась у всех обследованных больных, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке у 64 (94,7%) чел., общая слабость – у 58 (85,5%) эмоциональная лабильность – у 59 (87,4%), нарушения сна – у 54 (79,1%), повышенная раздражительность – у 30 (44,8%).

Болевой абдоминальный синдром проявлялся тяжестью, умеренной тупой или ноющей болью в правом подреберье у 60 (88,3%) больных. Диспептический синдром характеризовался горечью или металлическим привкусом во рту у 28 (41,7%), снижением аппетита у 26 (37,6%), метеоризмом – у 58 (85,8%), нарушениями стула у 56 (82,7%) больных.

При физикальном обследовании у всех пациентов с сочетанной патологией наблюдались обложенность языка беловатым или грязно-желтым налетом, у 100 (83,3%) больных – субиктеричность склер, у 25 (20,8%) – их голубая окраска (признак Высоковича), у 67 (55,8%) – мраморность ладоней, у 57 (47,5%) – наличие телеангиэктазий, у 75 (62,5%) – пальмарная эритема.

У всех обследованных прослеживалась гепатомегалия разной степени выраженности: при пальпации у 65 (54,2%) пациентов определялся тупой, закругленный край

печени, а также его умеренная болезненность, положительный симптом Керра отмечался у 25 (36,9%), Ортнера – у 23 (33,6%) больных.

При изучении этиологических факторов, влияющих на формирование ХБ, выявлено, что у большинства больных (68 чел. – 56,3%) трудовая деятельность много лет была связана с тяжелой физической нагрузкой, длительными повторными переохлаждениями и частыми перепадами температуры воздуха. Чаще встречались профессии строителей, водителей автотранспорта, слесарей. У 10 (8,3%) больных отмечался контакт с поллютантами, у 11 (9,2%) пациентов – повышенная загазованность на рабочем месте. Значительная часть больных (79 пациентов – 65,8%) курила: у 52 больных продолжительность курения составляла более 10 лет, у 19 – более 20 лет, 8 человек курили с детства. Среди курильщиков преобладали мужчины (83,6%).

Начало обострения ХБ (анамнестически), как правило, было связано с перенесенной накануне острой респираторной инфекцией (87 пациентов – 72,5%); у 19 (15,8%) пациентов проявления клинической симптоматики возникали непосредственно после обострения хронического воспалительного процесса в носоглотке (фарингит, тонзиллит). Установлена связь обострения ХБ с климатическими факторами, а именно: у 44 (36,4%) пациентов обострение приходилось на раннюю весну, у 38 (32,0%) – позднюю осень, у 31 (25,9%) – зиму; летом обострения отмечали только 7 (5,7%) обследованных. Количество обострений ХБ (анамнестически) составляло в среднем 1,8 раза в год.

ХБ проявлялся классической триадой: кашель, выделение слизистой или слизисто-гнойной мокроты, одышка при физической нагрузке. Данные лабораторного и инструментального исследования, отражающие наличие ХБ в стадии умеренного обострения или неполной ремиссии, у пациентов с НАСГ в сочетании с ожирением также были типичными для данного заболевания.

Стабильное течение ХБ не сопровождается системным характером воспаления, поэтому назначение общего анализа мокроты, определение острофазовых реакций и биохимических показателей крови (С-реактивный белок, сиаловые кислоты, серомукоид, фибриноген) у пациентов со стабильным течением ХБ для рутинного обследования нецелесообразно.

При спирографическом исследовании состояния бронхиальной проходимости при условиях сохраненных показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ от долж-

ной $82,85 \pm 1,4\%$) и форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ $77,39 \pm 1,4\%$ от должной) по сравнению с нормой определялось снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в 1,38 раза ($p < 0,05$) и наличие достоверно сниженных показателей, которые отражают проходимость в крупных и средних бронхах ($p < 0,05$).

Антропометрическое исследование показало, что 57 (47,5%) пациентов имели ожирение I степени; 43 (35,8%) – II степени и 20 (16,7%) – III степени.

У всех больных НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ отмечалось существенное повышение концентрации СМ, что свидетельствует о высокой интенсивности эндогенной интоксикации с развитием СЭМИ.

Уровень СМ составлял $2,04 \pm 0,15$ г/л, то есть был в 3,7 раза выше нормы ($0,55 \pm 0,02$ г/л; $p < 0,05$), что говорит о формировании клинико-лабораторного СЭМИ, суть которого заключается в том, что при большинстве патологических процессов, особенно хронических, в биологических жидкостях организма накапливается значительное количество продуктов метаболизма, имеющих патологические свойства, большинство из которых (75–80%) – вещества средней молекулярной массы (от 300–500 до 5000 Да), что неблагоприятно влияет на метаболические процессы в организме.

У больных с сочетанной патологией в периоде обострения НАСГ имели место достоверно значимые сдвиги со стороны иммунологических показателей клеточного звена, которые характеризовались Т-лимфопенией, дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно за счет снижения количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4+), уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (Th/Ts), а также функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ.

Абсолютное количество CD3+ было снижено в соответствии с нормой в 1,6 раза ($p < 0,01$) и составляло $46,2 \pm 1,3\%$; относительное – в 1,4 раза ($31,5 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$), то есть отмечалось уменьшение количества Т-хелперов/индукторов как в относительном, так и в абсолютном исчислении.

Уровень лимфоцитов с фенотипами CD8+ у большинства обследованных с НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ снижался, хотя у части больных находился у нижней границы нормы. Так, содержание CD8+ в относительном исчислении равнялось $18,6 \pm 0,6\%$, то есть кратность уменьшения относительно нормы составляла 1,2 раза; абсолютное количество CD8+ было снижено умеренно ($p < 0,05$).

Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 был уменьшен в 1,2 раза ($1,69 \pm 0,02$ при норме $2,04 \pm 0,03$; $p < 0,01$).

Относительное количество CD22+ (тотальная популяция В-клеток) у больных с сочетанной патологией умеренно уменьшалось в относительном и абсолютном исчислении относительно нормы. Уровень CD22+ составлял $19,6 \pm 1,4\%$ (при норме $21,6 \pm 1,3\%$; $p > 0,05$).

У больных с сочетанной патологией наблюдалось угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ с ФГА, показатель которой снижался в 1,4 раза до $49,6 \pm 1,6\%$ при норме $69,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$).

Абсолютное количество В-клеток было умеренно снижено ($p < 0,05$) и составляло $19,3 \pm 1,8\%$ ($p > 0,05$).

У больных НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ общий уровень ЦИК в сыворотке крови был повышен в 1,8 раза до ($3,42 \pm 0,03$ г/л; $p < 0,01$).

При изучении молекулярного состава ЦИК установлен рост токсикогенных средне- и низкомолекулярных фракций: соответственно в 2,65 ($1,62 \pm 0,02$ г/л) и в 2,63 раза ($1,2 \pm 0,03$ г/л) выше нормы ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований выявлено увеличение концентрации провоспалительных (IL-1β, TNFα) и противовоспалительного (IL-4) ЦК в крови больных НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ. Концентрация провоспалительных ЦК была существенно повышена относительно нормы: IL-1β в 2,24 раза ($p < 0,01$), TNFα – в 2,4 раза ($p < 0,01$).

В то же время наблюдалось умеренное повышение концентрации противовоспалительного ЦК IL-4 в крови обследованных больных в 1,18 раза ($56,1 \pm 4,1$ пг/мл при норме $47,2 \pm 3,4$ пг/мл; $p < 0,05$).

При вычислении индекса, который отражает соотношение провоспалительного (IL-1β) и противовоспалительного (IL-4) ЦК, было установлено его повышение до $0,9 \pm 0,06$ (норма $0,49 \pm 0,02$; $p < 0,05$), то есть в 1,84 раза.

Следовательно, у больных НАСГ в сочетании с ХБ и ОЖ отмечались сдвиги со стороны показателей цитокинового профиля крови, которые характеризовались существенным повышением содержания провоспалительных ЦК (IL-1β, TNFα) при умеренном росте концентрации противовоспалительного ЦК (IL-4), в связи с чем индекс IL-1β/IL-4 повышался, что свидетельствует о повышении провоспалительной активности крови.

Заключение

У больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим брон-

хитом и ожирением прослеживались повышение количества средних молекул, иммунодефицит, преимущественно по относительному Т-супрессорному варианту, рост содержания циркулирующих иммунных комплексов за счет наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных фракций, что указывает на наличие синдрома эндогенной метаболической интоксикации и синдрома иммунотоксикоза.

Список литературы

1. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени // Лечащий врач. 2019. № 8. С. 28–31. DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.004.
2. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD // *Hepatology*. 2020. № 72 (5). P. 1605–1616. DOI: 10.1002/hep.31173.
3. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow // *United European Gastroenterology Journal*. 2015. № S1-5. P. 344–345. DOI: 10.1177/2050640615601623.
4. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени персонализированные подходы коррекции метаболических рисков // *Медицинский Совет*. 2018. № 6. С. 132–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-132-136.
5. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. № 6 (9). С. 523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
6. Milic S., Stimac D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28. № 20 (28). С. 9330-7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.
7. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Русакова Л.И., Салагай О.О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010–2022 гг. // *Медицина*. 2023. № 11 (3). С. 1–17. DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17.
8. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 6. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=29437> (дата обращения: 17.06.2025).
9. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., Мазур Л.И., Лобачев Г.А., Бычко Г.Н., Бараташвили Г.Г. Способ определения «средних молекул» // *Лабораторное дело*. 1991. № 10. С. 13–18.
10. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004. № 3. С. 3–8.
11. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Диагностика и коррекция нарушений иммунной системы // *Казанский медицинский журнал*. 1986. Т. 67. № 4. С. 289–294. DOI: 10.17816/kazmj7053.