

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль провоспалительных цитокинов и адипокинов, генетические основы

Нечаева Г.И., Надей Е.В., Лялюкова Е.А.* , Цикунова Ю.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

Авторы

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

Надей Елена Витальевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия;

Цикунова Юлия Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия.

Резюме

Цель

Оценить уровень специфических и неспецифических медиаторов воспаления (интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли — α , С-реактивного протеина), адипокинов (лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина), частоту встречаемости мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln) при недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

В исследование методом «поперечного среза» включено 94 пациента (50 % мужчин, 50 % женщин). Средний возраст $30,5 \pm 0,8$ лет. I группа — 34 пациента с дисплазией соединительной ткани и признаками недостаточности питания, II группа (группа сравнения) — 30 пациентов с дисплазией соединительной ткани без недостаточности питания, группа контроля — 30 пациентов без дисплазии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценивался уровень интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли — α , С-реактивного протеина

лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина, частота мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln).

Результаты

Наличие недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани сопровождалось изменениями иммунного статуса в виде лейкопении, лимфоцитопении, снижения уровня С-реактивного протеина, более высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6). Изменения интерлейкина-6 коррелировали с тяжестью недостаточности питания при дисплазии соединительной ткани (отрицательная средней силы корреляционная связь), выраженность лейкопении — со степенью снижения фактора некроза опухоли — α (прямая достоверная корреляционная связь). Зарегистрировано изменение содержания адипокинов в виде низкого уровня лептина, резистина, более высокого уровня адипонектина и растворимых рецепторов к лептину. У 73,44 % пациентов указанные изменения были обусловлены полиморфизмом гена растворимого рецептора лептина: Arg223Gln A/G –50,0 %, Arg223Gln G/G –23,44 %.

Заключение

Указанные иммунологические показатели могут использоваться в качестве диагностических критериев тяжести недостаточности питания при дисплазии соединительной ткани и предикторов.

Ключевые слова

Нутритивный статус; дисплазия соединительной ткани; полиморфизм гена рецептора лептина (Arg223Gln), интерлейкин 1, интерлейкин 6, СРБ, ФНО- α .

Undernourishment in patients with connective tissue dysplasia: the role of proinflammatory cytokines and adipokines, and genetic factors

Nechaeva G.I., Nadei E.V., Lyalyukova E.A., Tsikunova Yu. S.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Authors

Galina I. Nechaeva, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Elena V. Nadei, M.D., assistant professor of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Elena A. Lyalyukova, M.D., Ph.D., doctor of sciences, professor of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Yuliya S. Tsikunova, M.D., Ph.D. student of the department of internal medicine and family medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Summary

Objective

Evaluate the levels of specific and non-specific mediators of inflammation (interleukins 1 and 6 (IL1 and IL6, respectively), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), adipokines (leptin, soluble leptin receptor, adiponectin, resistin) and the frequency of mutations of soluble leptin receptors (Arg223Gln) in undernourished patients with connective tissue dysplasia

Materials and methods

A cross-section study involved 94 patients (50 % males, 50 % females). Average age of patients was 30,5 \pm 0,8 years. The I group included 34 patients with connective tissue dysplasia and signs of undernourishment, the II group consisted of 30 patients with connective tissue dysplasia and no signs of undernourishment, the control group included 30 patients without connective tissue dysplasia. The groups were similar with respect to age and gender. We estimated the levels of IL1, IL6, TNF- α , CRP, leptin, soluble leptin receptors, adiponectin, resistin, and the frequency of mutations of soluble leptin receptors (Arg223Gln).

Results

Undernourishment was associated with changes of immune status in patients with connective tissue dysplasia. These changes consisted of leucopenia, lymphocytopenia, decreased CRP concentration, higher levels of proinflammatory IL1 and IL6. IL6 changes correlated with the severity of undernourishment in connective tissue dysplasia (moderate negative correlation), the severity of leucopenia correlated with the degree of TNF- α levels decrease (significant direct correlation). We registered the change of adipokines' concentrations that was expressed as low leptin and resistin levels, higher concentration of adiponectin and soluble leptin receptors. In 73,44 % of patients these changes were associated with soluble leptin receptor gene polymorphisms: Arg223Gln A/G was present in 50,0 % of patients, and Arg223Gln G/G was found in 23,44 % of patients.

Conclusion

Change of the levels of adipokines in patients with connective tissue dysplasia may be used not only as diagnostic criteria of severity of undernourishment, but also as factors determining different risks of associated pathologies. Increased IL-6 levels combined with low CRP concentration can be a sign of latent inflammatory process, autoimmune and allergic diseases, and decreased concentration of TNF- α associated with leucopenia can be an evidence of the risk of infectious or oncologic diseases.

Key words

Undernourishment, connective tissue dysplasia, leptin, soluble leptin receptor, adiponectin, resistin, LEPR (Arg223 Gln) leptin receptor gene polymorphism, interleukin 1, interleukin 6, c-reactive protein, tumor necrosis factor- α .

Список сокращений

ДСТ	— дисплазия соединительной ткани	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	Arg223Gln	— ген рецептора лептина (аминокислотная последовательность аргинина, глицина)
ИМТ	— индекс массы тела	LEPR	— лептин
ОМП	— окружность мышц плеча		
СРП	— С-реактивный протеин		
ТКЖСТ	— толщина кожно-жировой складки над трицепсом		

Введение

Недостаточность питания (НП) — важный феномен в клинике внутренних болезней в силу неблагоприятных прогнозов, ассоциированных с наличием данного синдрома: повышение риска развития хронических болезней, высокой летальности.

Известно, что значительная часть нарушений метаболизма — генетически детерминирована и ключевую роль при этом играют мутации рецепторов адипокинов — гормонов, секретируемым жировой тканью, дисбаланс которых может приводить к метаболическим нарушениям [1]. Несмотря на высокую частоту и выраженность нарушений трофологического статуса у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), недостаточность питания остается малоизученным синдромом [2, 3].

Цель исследования

Оценить уровень специфических и неспецифических медиаторов воспаления (интерлейкина-1,6, фактора некроза опухоли — α , С-реактивного про-

теина), адипокинов (лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина), частоту встречаемости мутаций растворимых рецепторов к лептину (Arg223Gln) при недостаточности питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Материалы и методы

В исследование методом «поперечного среза» включено 94 пациента (50 % мужчин, 50 % женщин) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $30,5 \pm 0,8$ лет). I группа — 34 пациента с ДСТ и признаками недостаточности питания, II группа (группа сравнения) — 30 пациентов с ДСТ без недостаточности питания, группа контроля — 30 пациентов без ДСТ, сопоставимые по полу и возрасту. Диагноз генетически детерминированных (несиндромных) форм ДСТ выставился согласно Национальным рекомендациям [4]. Оценка трофологического статуса осуществлялась на основании Российских рекомендаций [2012] [5]. Исследование гормонов проводили иммуноферментным анализом: Leptin-ELISA « D B C » ,

Канада; Human leptin receptor — ELISA «BioVendor», Чехия; Resistin-ELISA «Mediagnost», Германия; Adiponectin — ELISA «Mediagnost», Германия; мутации генов — с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов реакции НПФ «Литех», Россия. Определение уровня провоспалительных цитокинов проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа «Планшетным фотометром iMark», (BIORAD) с использованием тест-систем ИФА-БЕСТ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты с ДСТ и недостаточностью питания имели меньшие показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности мышц плеча (ОМП), толщины кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ), лимфоцитов. Указанные показатели являются стандартизированными при диагностике недостаточности питания и входят в «шкалу пищевого статуса организма» [5].

Помимо изменения «стандартных показателей», у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания отмечено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов в периферической крови ($5,75 \pm 0,21 \times 10^9$ /л, по сравнению со группой сравнения — $6,75 \pm 0,12 \times 10^9$ /л и группой контроля — $6,8 \pm 0,11 \times 10^9$ /л, ($p=0,036$; $p=0,043$ соответственно).

Комплексная оценка иммунологического статуса показала, что у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания уровни интерлейкина — 1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) были выше, а С-реактивного протеина (СРП) и фактора некроза опухоли — α (ФНО — α) — ниже, чем у пациентов II группы и группы контроля (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляционная связь средней силы между динамикой ИМТ и уровнем СРП у пациентов с ДСТ как с недостаточностью питания $r=-0,35$, $p=0,0438$ (рис. 1А), так и с нормальной массой тела $r=-0,52$, $p=0,0327$ (рис. 2А), в группе контроля достоверных связей не обнаружено (рисунок 3А). У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания имелась обратная достоверно значимая корреляционная связь ИМТ с ИЛ-6 $r=-0,39$, $p=0,0041$ (рис. 1В), чего не наблюдалось во второй группе и группе контроля (рисунки 2В и 3В соответственно).

У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания имела место прямая достоверная корреляционная связь динамики уровня ФНО-альфа и концентрации лейкоцитов в периферической крови ($r=0,41$ $p=0,0381$) (рис. 4А), с уровнем лимфоцитов (один из стандартных показателей недостаточности питания) корреляционных связей не обнаружено (рис. 4В).

При проведении иммуноферментного анализа с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции выявлены существенные изменения концентрации ряда медиаторов жировой ткани в сыворотке крови. Уровень адипонекти-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа (n=34)	II группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
	M±m	M±m	M±m	
Рост, см	169,5±0,96	172,0±0,70	166,5±1,97	>0,05
Масса тела, кг	48,5±0,74	65,0±1,04	59,0±2,08	<0,016
ИМТ, кг/м ²	17,76±0,16	22,5±0,21	22,85±0,28	<0,017
ОМП, см	23,0±0,31	24,0±0,50	24,5±0,35	>0,053
КЖСТ, мм	7,8±0,06	10,6±0,04	10,65±0,12	<0,012
Общий белок, г/л	58,0±0,49	60,5±0,57	65,0±0,47	>0,052
Альбумин, г/л	34,0±0,23	33,5±0,49	33,5±0,49	>0,056
Лимфоциты, %	14,0±0,88	27,0±0,77	25,5±0,69	<0,005
Лейкоциты	5,75±0,21	6,75±0,12	6,8±0,10	<0,036

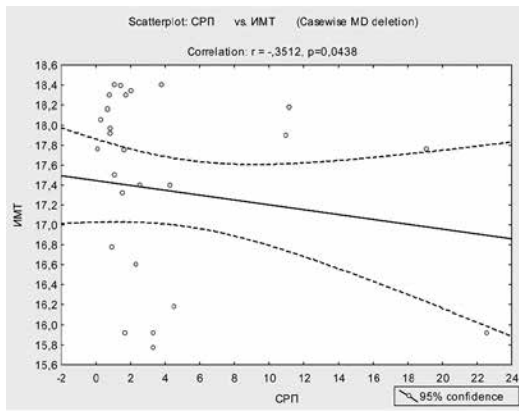
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела, ОМП-окружность плеча; КЖСТ- толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

Таблица 2

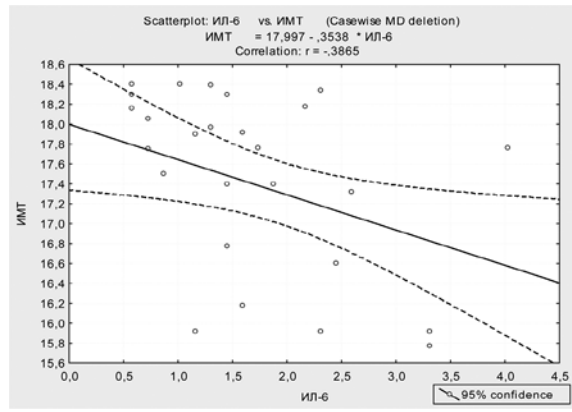
Уровень провоспалительных цитокинов в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=34)	II группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
СРП	1,86±1,19	3,52±0,69	4,21±1,92	<0,01
ИЛ-1	8,01±0,83	7,28±0,40	6,79±0,67	<0,02
ИЛ-6	1,59±0,18	1,368±0,15	1,16±0,37	<0,01
ФНО- α	11,76±1,41	13,03±1,79	9,71±1,25	<0,01

Примечание: СРП — С-реактивный протеин, ИЛ-1 — интерлейкин-1, ИЛ-6 — интерлейкин-6, фактор некроза опухоли — α -ФНО- α .

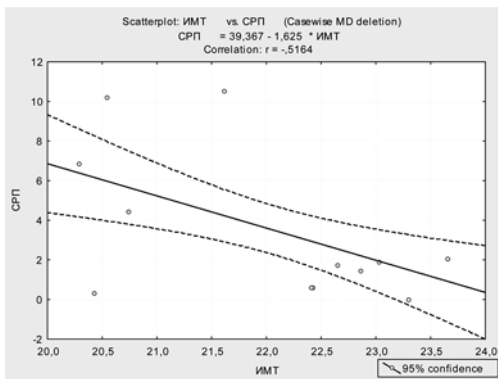


А

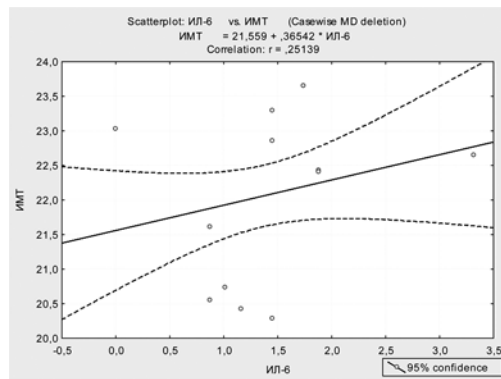


В

Рис. 1. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

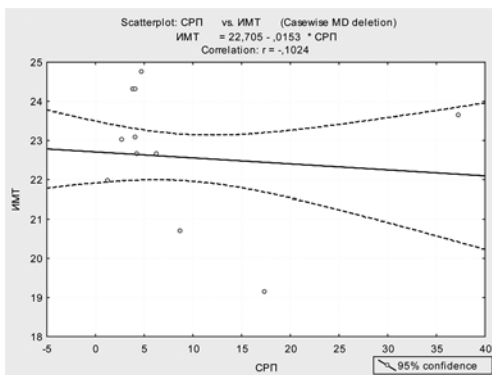


А

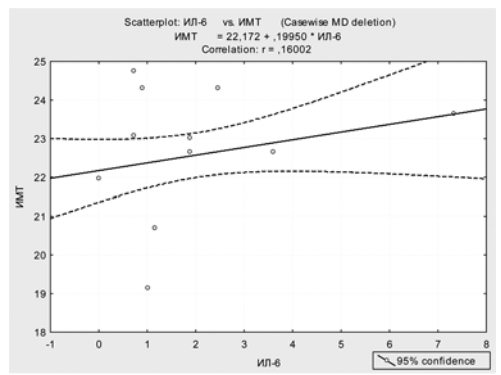


В

Рис. 2. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов с ДСТ без недостаточности питания; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ без недостаточности питания

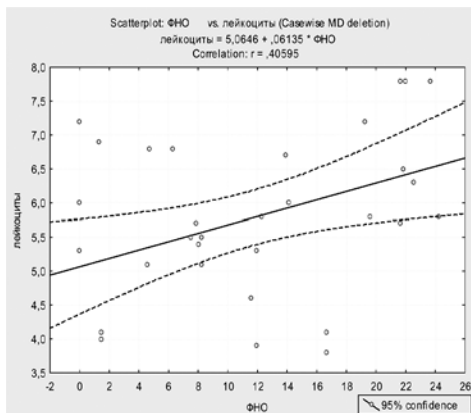


А

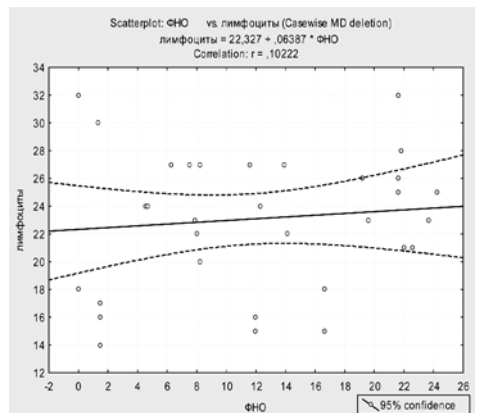


В

Рис. 3. А — корреляция ИМТ и СРП у пациентов в группе контроля; В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов в группе контроля



А



В

Рис. 4. А — корреляция уровня лейкоцитов и ФНО-альфа у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания; В — корреляция уровня лимфоцитов и ФНО-альфа у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

Таблица 3

Показатели адипокинов в исследуемых группах

Показатели	Пациенты с ДСТ и признаками недостаточности питания	Пациенты с ДСТ без признаков недостаточности питания	Контрольная группа	p
Лептин	0,51±0,17	0,88±0,15	2,25±0,20	<0,01
Рецепторы к лептину	7,35±0,45	6,24±0,56	5,91±0,35	<0,02
Резистин	4,58±0,24	7,64±0,60	5,50±0,34	<0,01
Адипонектин	13,38±0,45	9,54±0,46	10,59±0,53	<0,01

Таблица 4

Частота мутаций рецептора лептина LEPR в исследуемых группах

Показатели	I группа, n (%)	II группа, n (%)	Все пациенты с ДСТ, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/A	14 (41,18%)**	3 (10,0%)	17 (26,56%)	12 (40,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/G	12 (35,29%)**	20 (66,67%)	32 (50,0%)*	18 (60,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) G/G	8 (23,53%)	7 (23,33%)	15 (23,44%)**	

* — различия статистически значимы с группой контроля;

** — различия статистически значимы со II группой

на, рецепторов к лептину у пациентов с ДСТ и низкой массой тела был выше, чем у пациентов с ДСТ без недостаточности питания и группы контроля, концентрация резистина и лептина соответственно — ниже. Различия со II группой и группой контроля статистически значимы (табл. 3).

Исследование частоты встречаемости мутаций LEPR (Arg223Gln) у пациентов исследуемых групп показало, что в 73,44% случаев метаболические нарушения лептина при ДСТ генетически детерминированы.

Мутации LEPR (Arg223Gln) G/G имели место у 23,44% пациентов с ДСТ ($p < 0,05$), мутации Arg223Gln A/G — у 50,0% пациентов ($p < 0,05$) и в группах сравнения и контроля не встречались (табл. 4).

Пациенты с генотипом LEPR G/G весили на $16,5 \pm 0,3$ кг меньше ($p < 0,0001$), чем носители генотипа A/G (II группа), и на $10,5 \pm 1,3$ кг меньше пациентов с AA генотипом ($p < 0,0001$).

Таким образом, исследование показало, что наличие недостаточности питания у пациентов с ДСТ сопровождается выраженными иммунологическими изменениями в виде лейкопении, лимфоцитопении, более низкого уровня С-реактивного протеина и высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6). Изменения интерлейкина-6 у лиц с ДСТ и низкой массой тела коррелируют со степенью снижения ИМТ (отрицательная средней силы корреляционная связь), а тяжесть лейкопении — с уровнем ФНО- α (прямая достоверная корреляционная связь). Указанные изменения регистрируются на фоне дисбаланса ключевых медиаторов, регулирующих энергетический гомеостаз (лептина, рецепторов к лептину, резистина, адипонектина) и в 73,44% случаев ассоциированы

с полиморфизмом гена растворимого рецептора лептина гена (Arg223Gln) G/G.

Обсуждение

Известно, что жировая ткань представляет собой не только крупнейший источник энергии в организме, но и обладает пара-, ауто- и эндокринной активностью, секретируя большое количество гормонов, называемых адипокинами, среди которых — лептин, адипонектин, резистин, грелин, инсулиноподобный фактор роста-1 и другие.

Помимо этого, адипоциты, подобно Т-лимфоцитам и макрофагам, продуцируют большое количество цитокинов, запуская цепь воспалительных процессов, при этом воспаление принимает устойчивый, системный характер невысокой интенсивности.

ИЛ-6 — один из провоспалительных цитокинов, вырабатываемых адипоцитами, который проявляет свою активность не только в жировой ткани, но и системно [6]. ИЛ-6 действует как мощный активатор гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, следствием чего может быть развитие кахексии. Изменения концентрации лептина и ИЛ-6 сопровождаются снижением уровня CD8 — Т-клеток и повышением CD4, что может иметь значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Известно, что ФНО-альфа отражает также степень истощения мышечной и жировой ткани при кахексии и является продуктом деятельности активированных нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов. Помимо этого, ФНО-альфа является ключевым медиатором противоопухолевого иммунитета, в связи с чем степень снижения ФНО-альфа может отражать не только уровень активации противоми-

кробного звена иммунитета, но определенный риск онкологического риска [7].

Таким образом, повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, на фоне низких показателях С-реактивного протеина может свидетельствовать о вялотекущем латентном воспалительном процессе или риске аутоиммунных или аллергических заболеваний, а снижение ФНО-альфа при наличии лейкопении — о риске инфекционных и онкологических заболеваний.

Заключение

Наличие недостаточности питания у пациентов с ДСТ сопровождается выраженными нарушениями уровня ключевых адипокинов в виде снижения уровня лептина и резистина в периферической крови, повышением концентрации растворимых рецепторов к лептину и уровня адипонектина.

Помимо этого, регистрируется дисбаланс иммунологических показателей в виде лейкопении, лимфоцитопении, более низкого уровня С-реактивного протеина, высокого уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1,6).

Выявленные иммунологические особенности у пациентов с ДСТ могут использоваться не только в качестве диагностических критериев тяжести недостаточности питания, но и факторов, определяющих различный риск ассоциированной патологии. Повышение уровня ИЛ-6, на фоне низких показателей С-реактивного — о риск латентного воспалительного процесса, аутоиммунных, аллергических заболеваний, снижение ФНО-альфа при наличии лейкопении — о риске инфекционных или онкологических заболеваний.

Конфликт интересов: не заявлен

Литература

1. Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. The register of the hospitalized patients with a circulation decompensation (The Pavlovsk register). Report 1. The modern clinical characteristic of the patient with a circulation decompensation. Clinical phenotypes of patients. Magazine Heart Failure. 2014; 82 (1): 23–31 Russian [Арутюнов А.Г., Рылова А. К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;82 (1): 23–31].
2. Lyalyukova E.A. Malnutrition end malabsorbtion in an intestine in development of an albuminous and power failure at patients with a dysplasia of a connecting tissue. Attending physician. 2014; 2: 47–50. Russian [Лялюкова Е.А. Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач. 2014; 2: 47–50].
3. Lyalyukova E.A., Livzan M.A., Nechayeva G.I., Loginova E.N. A sympathetic hyper tonus and a postprandialny abdominal hemodynamics at patients of young 147th age with a trofologicheskyy failure. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 1: 11–15. Russian [Лялюкова Е.А., Ливзан М.А., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у пациентов молодого возраста с трофологической недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1: 11–15].
4. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani: rossiyskie rekomendatsii VNOK [Inherited disorders of connective tissue: Russian recommendations GFCC]. Moscow, 2012. 76 p. Russian [Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. ВНОК. Москва; 2012: 76 стр.]
5. The letter the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 05.05.2012 N 14–3/10/1–2819 <methodical references (together with «Methodical references «Delivery of health care to adult population in the Centers of health», утв. Minzdravotsrazvity of Russia 23.04.2012) Russian [Письмо Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 14–3/10/1–2819. Методические рекомендации «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья» (вместе с «Методическими рекомендациями «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья», утв. Минздравсоцразвитием России 23.04.2012) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129848
6. Chernyavskaya I.V. Activity of a leptin and interleukin-6 in blood serum at patients poliendokrinopatiyey. The International medical magazine 2011.–No. 4.—Page 87–91. Russian [Чернявская И.В. Активность лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных полиэндокринопатией. Международный медицинский журнал. 2011; 4: 87–91].
7. Salikhova A.F., Bayburin G.G., Farkhutdinov L.M., et al. Clinical Immunology associations at a metabolic syndrome. Internal medicine archive. 2014; 4: 44–46. Russian [Салихова А.Ф. Байбурина Г.Г. Фархутдинова Л.М. и др. Клинико-иммунологические ассоциации при метаболическом синдроме. Архивъ внутренней медицины. 2014; 4: 44–46].