

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Пшеничная Н.Ю.¹, Московская Т.В.¹, Шишканова Л.В.², Пасечник Д.Г.¹

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, Ростов-на-Дону, E-mail: okt@rostgmu.ru;

²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Россия, Ростов-на-Дону: rostovniimp@mail.ru

Вопрос о влиянии жировой ткани на процесс воспаления при роже представляется достаточно актуальным с учетом особой склонности к заболеванию лиц с избыточной массой тела. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови 64 больных рожей нижних конечностей определялись уровни ключевых провоспалительных адипокинов (лептина и резистина) в зависимости от формы местного воспалительного процесса с учетом индекса массы тела. Обнаружено значительное увеличение уровня лептина и резистина, более выраженное при геморрагических формах рожи в острый период заболевания, по сравнению с эритематозными. Проведенный ROC-анализ выявил, что при увеличении уровня лептина свыше 51,6 нг/мл и резистина свыше 17 нг/мл в начале заболевания риск развития геморрагической формы рожи значительно повышается. В периоде реконвалесценции у больных с геморрагическими формами рожи уровни лептина и резистина оставались более высокими в сравнении с нормой у лиц с ожирением и с показателями у больных с эритематозными формами. Таким образом, можно предположить, значимое патогенетическое влияние адипоцитов на течение воспалительного процесса при роже. Определенные патологические изменения уровней лептина и резистина у больных рожей могут служить прогностическим фактором развития геморрагических форм этого заболевания.

Ключевые слова: рожа, лептин, резистин.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PROINFLAMMATORY ADIPOKINES IN PATIENTS WITH ERYSIPELAS OF THE LOWER EXTREMITIES

Pshenichnaya N.Y.¹, Moskovaya T.V.¹, Shishkanova L.V.², Pasechnik D.G.¹

¹State Budgetary Educational Establishment «Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation». Russia, Rostov-on-Don., E-mail: okt@rostgmu.ru

²Federal Budget Institution of Science Rostov Scientific Institute of Microbiology and Parasitology, Russia, Rostov-on-Don, E-mail: rostovniimp@mail.ru

Question of the influence of adipose tissue on the inflammation in erysipelas is quite relevant in connection with the special susceptibility to this disease in persons with overweight. We studied the levels of the key proinflammatory adipokines (leptin and resistin) by ELISA in 64 patients with erysipelas of lower extremities depending of the of the local inflammatory process and the body mass index. A significant increase in the level of leptin and resistin more pronounced in hemorrhagic erysipelas was recorded in the acute phase of the disease. Conducted ROC-analysis demonstrated the high risk (more than 84%) of the development of hemorrhagic form of erysipelas at the level of leptin more than 51.6 ng / ml and the level of resistin over 17 ng / ml in the early stage of the disease. In the convalescent period levels of leptin and resistin continued to be more high in comparison with health individuals and patients with erythematous forms of erysipelas. Thus, we can assume a significant pathogenetic role of adipocytes in the course of the inflammatory process in erysipelas. Definite pathologic levels of leptin and resistin in patients with erysipelas can serve as prognostic factor for the development of hemorrhagic forms of this disease.

Keywords: erysipelas, leptin, resistin.

Актуальность

Рожа продолжает оставаться актуальной проблемой в здравоохранении [5]. Многими авторами отмечается повышенный риск заболевания рожей лиц с ожирением, артериальной гипертензией и иными проявлениями метаболического синдрома [2, 4]. Данная

закономерность невольно наталкивает на мысль о существующих патогенетических механизмах участия жировой ткани в процессах воспаления, в том числе и при роже. Причина воспалительного состояния при ожирении кроется во взаимосвязи метаболической и иммунной систем [8]. Известно, что жировая ткань обладает не только энергетической функцией, но и является активным эндокринным и паракринным органом, синтезирующим ряд гормоноподобных веществ, таких как лептин, резистин, адипонектин, грелин и др., обладающих провоспалительными и противовоспалительными свойствами [3, 6]. Помимо этого, описана способность жировой ткани к продукции IL-1, IL-2, IL-6, TNF-а, которым отводится ключевая роль в реализации иммунных реакций. К наиболее значимым провоспалительным адипокинам относятся лептин, резистин, для которых, помимо их основной функции, связанной с регуляцией пищевого поведения, дифференцировкой адипоцитов, описан синергизм с IL-1, IL-6, TNF-а, иммуномодулирующее действие [1, 7]. Оба эти адипокина положительно коррелируют с массой тела, окружностью талии. Резистину отводится большая роль в формировании инсулинорезистентности при ожирении.

Целью исследования явилось определение уровня ключевых провоспалительных цитокинов (лептин, резистин) в динамике заболевания и их диагностическое и прогностическое значение у больных рожей нижних конечностей.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами были изучены уровни лептина и резистина в острый период заболевания и в динамике болезни на 10–12 день стационарного лечения, их связь с весом тела, индексом массы тела (ИМТ, уровнем гликемии и тяжестью течения заболевания у больных первичной и рецидивирующей рожей нижних конечностей, получающих стационарное лечение в условиях профильного инфекционного отделения МБУЗ ГБ № 1 г. Ростова-на-Дону). На первом этапе исследования нами были проанализированы исследуемые адипокины у больных рожей с учетом формы местного воспалительного процесса. Так, 1-ю группу составили 32 больных с эритематозными формами (ЭФ) рожи (эритематозной и эритематозно-буллезной), 2-ю группу составили 34 больных с геморрагическими формами (геморрагической и буллезно-геморрагической) формами, отличающимися более тяжелым клиническим течением рожи. Возрастной, половой состав в группах достоверно не различался.

Обязательным условием включения в клиническую группу было отсутствие верифицированного сахарного диабета и нормальный уровень глюкозы натощак. Группу сравнения составили 12 соматически здоровых лиц с нормальной массой тела и ИМТ в интервале от 19 до 25 кг/м², и 12 здоровых лиц с повышенной массой тела и ИМТ с пределах от 26 до 42 кг/м².

Определение уровня лептина и резистина проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирм Diagnostics Biochem, Канада и BioVendor, США. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics. V. 20.

Результаты

В ходе исследования нами было обнаружено, что у больных с ЭФ рожи (1-я группа) в острый период заболевания уровень лептина повышался до $51,5 \pm 9,04$ нг/мл, что было достоверно выше его уровня у лиц как с нормальной массой тела ($5,05 \pm 0,56$ нг/мл, $p=0,00001$), так и с ожирением 1–3 степени ($30,4 \pm 1,96$ нг/мл, $p=0,001$). На фоне лечения уровень лептина в этой группе снизился до $38,2 \pm 5,18$ нг/мл, но статистическая достоверность этого изменения не подтвердилась ($p=0,154$), между тем, эта величина уже оказалась сопоставима с его уровнем у лиц с избыточной массой тела, не страдающих рожей ($p=0,2$).

Несколько иной оказалась картина в группе больных с ГФ рожи (2-я группа). Так, в острый период заболевания уровень лептина составил у них $61,1 \pm 7,49$ нг/мл, что было достоверно выше аналогичного показателя в 1-й группе ($p=0,03$), у лиц с нормальной массой тела ($p=0,0001$), и лиц с ожирением ($p=0,005$). На 10–12 день этот показатель снизился до $42,8 \pm 4,40$ нг/мл, оставаясь достоверно выше такового же в обеих группах сравнения ($p_1=0,0001$, $p_2=0,031$). В отличие от 1-й группы снижение уровня лептина на фоне лечения во 2-й группе оказалось достоверным ($p=0,006$). Таким образом, при ГФ формах рожи в соответствии с оценкой уровня лептина наблюдалась более мощная и более затяжная провоспалительная реакция организма в ответ на внедрение возбудителя, по сравнению с ЭФ заболевания. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень лептина (нг/мл) у больных рожей нижних конечностей в острый период и в периоде реконвалесценции ($M \pm m$)

Форма рожи	ЭФ n=32 (1)	ГФ n=34 (2)	Здоровые лица		p				
			ИМТ 19-25кг/м2 n=12 (3)	ИМТ 26-42кг/м2 n=12 (4)	1-3	1-4	1-2	2-3	2-4
Острый период (5)	$51,5 \pm 9,04$	$61,1 \pm 7,49$	$5,05 \pm 0,56$	$30,4 \pm 1,96$	0,0001	0,035	0,02	0,0001	0,005
Реконвалесценция (6)	$38,25 \pm 5,18$	$42,8 \pm 4,40$			0,0001	0,2	0,3	0,0001	0,1
p 5-6	0,154	0,006							

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что при ЭФ рожи в острый период сохраняется сильная положительная коррелятивная связь уровня лептина как с ИМТ ($r=0,795$), так и с массой тела ($r=0,746$), что соответствует общепопуляционной тенденции.

Однако в динамике заболевания, несмотря на некоторое снижение уровня лептина, эта связь теряется как в случае с ИМТ ($r=0,199$), так и в случае с массой тела ($r=0,110$).

При ГФ во 2-й группе на фоне гиперпродукции жировой тканью лептина, в острый период рожы связь с ИМТ ($r=0,221$) и массой тела ($r=0,238$) оказалась значительно слабее, что, по нашему мнению, свидетельствует о большем влиянии на его секрецию тяжелого воспалительного процесса. На фоне лечения, подобно 1-й группе, конечный уровень лептина не зависел ни от массы, ни от ИМТ ($r_1=0,038$, $r_2=0,103$).

При определении уровня резистина было выявлено следующее. В острый период рожы при ЭФ заболевания он оказался достоверно выше уровня здоровых лиц с нормальной ($4,61 \pm 0,12$ нг/мл) и повышенной ($5,7 \pm 0,37$ нг/мл) массой тела ($p_1=p_2=0,0001$) и составил $14,7 \pm 0,93$ нг/мл. На фоне лечения он существенно снизился (до $8,0 \pm 0,92$ нг/мл), что тем не менее оставалось достоверно выше уровня нормы ($p_1=0,003$ и $p_2=0,026$ соответственно). При ГФ он так же оказался значительно выше нормальных значений и составил $21,2 \pm 2,51$ нг/мл, достоверно отличаясь от его уровня у больных с ЭФ ($p=0,034$). На фоне лечения во 2-й группе он снизился до $10,2 \pm 1,44$ нг/мл, оставаясь тем не менее значительно выше нормальных значений (см. табл. 2).

Таблица 2

Уровень резистина (нг/мл) у больных рожей нижних конечностей в острый период и в периоде реконвалесценции ($M \pm m$)

Форма рожы	ЭФ n=32 (1)	ГФ n=34 (2)	Здоровые лица		p				
			ИМТ 19-25кг/м2 n=12 (3)	ИМТ 26-42кг/м2 n=12 (4)	1-3	1-4	1-2	2-3	2-4
Острый период (5)	$16,9 \pm 2,53$	$19,8 \pm 2,43$	$4,61 \pm 0,12$	$5,4 \pm 0,3$	0,0001	0,001	0,04	0,0001	0,0001
Реконвалесценция (6)	$8,0 \pm 0,92$	$10,2 \pm 1,44$			0,003	0,026	0,2	0,001	0,009
p 5-6	0,00001	0,00001							

Таким образом, установлено достоверно большая продукция резистина у больных с ГФ, по сравнению с ЭФ, что представляется вполне закономерным с учетом большей выраженности местного воспалительного процесса в этой группе и наталкивает на мысль о возможности использования данного показателя в том числе, и для прогноза течения рожы.

В отличие от лептина, повышение уровня резистина при ЭФ рожы не коррелировало с весом и ИМТ ни в острый период ($r_1=0,176$, $r_2=0,087$), ни в динамике заболевания ($r_1=0,176$, $r_2=0,087$). Однако была обнаружена умеренная положительная связь с уровнем глюкозы как в острый период ($r=0,626$), так и в динамике болезни ($r=0,601$). При ГФ в острый период была

выявлена положительная связь средней силы с ИМТ ($r=0,413$) и весом ($r=0,429$), которая сохранялась и в периоде реконвалесценции ($r=0,476$, $r=0,558$ соответственно). При более тяжелом течении заболевания во 2-й группе по сравнению с 1-й за счет более выраженного увеличения уровня резистина в острый период терялась связь с уровнем глюкозы в крови ($r=0,170$), но на 10–12 день появлялась и была малой ($r=0,396$), что отражено в табл. 3.

Таблица 3

Корреляция (r) уровней лептина и резистина в острый период и в динамике заболевания с ИМТ, весом и уровнем гликемии

	Лептин (острый п-д)		Резистин (острый п-д)		Лептин (динамика)		Резистин (динамика)	
	ЭФ	ГФ	ЭФ	ГФ	ЭФ	ГФ	ЭФ	ГФ
ИМТ	0,746	0,221	0,087	0,413	0,199	0,103	0,157	0,476
Вес	0,795	0,238	0,176	0,429	0,110	0,038	0,063	0,558
Уровень глюкозы	0,102	0,05	0,626	0,170	0,148	0,09	0,601	0,4

Обсуждение результатов

Таким образом, изменение уровня лептина характеризуется достоверным его повышением в острый период рожи как при ЭФ, так и при ГФ. По нашему мнению, это связано с его влиянием именно как провоспалительного цитокина и отражает индивидуальные особенности иммунной системы, обеспечивающие более быстрое выздоровление у отдельных лиц вне зависимости от массы тела. При этом при ГФ это повышение выражено в большей степени и определяется скорее тяжестью острого инфекционного процесса, а не массой тела. В динамике заболевания отмечается относительная нормализация уровня лептина при ЭФ и существенное его снижение, которое, тем не менее, не достигает нормальных величин, при ГФ рожи. Это свидетельствует об участии лептина в воспалительной реакции и отражает более тяжелое и длительное течение рожи у больных с геморрагическими ее формами. Вместе с тем, это позволяет предположить и формирование более адекватного и достаточного иммунного ответа организма, что подтверждается рядом авторов, подметивших снижение частоты ранних рецидивов при первичной роже, протекающей в тяжелой буллезно-геморрагической форме [3].

Изменение уровня резистина в остром периоде характеризуется значительным его повышением в зависимости от формы местного воспалительного процесса, более выраженным при ГФ, с некоторым снижением в динамике заболевания. Отсутствие нормализации уровня резистина наталкивает на мысль о роли воспалительного процесса в целом, и при роже в частности, в формировании инсулинорезистентности и возможным

повышении риска возникновения сахарного диабета 2 типа. Причем, вполне закономерное повышение уровня резистина как провоспалительного фактора при более легком течении рожи у больных с ЭФ, также выявляет физиологическую зависимость от уровня гликемии, в случае же более тяжелого течения заболевания эта связь теряется.

Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что для прогнозирования тяжелого течения рожи в геморрагической и буллезно-геморрагической формах, целесообразно определять уровень лептина и резистина в крови. При повышении уровня лептина прогнозировать развитие геморрагических форм рожи при значении критерия $\geq 51,7$ нг/мл можно с вероятностью 84,3 % (AUC=0,843) с чувствительностью метода 80,00 % и специфичностью 100 %. При повышении уровня резистина в крови >17 нг/мл прогнозировать развитие геморрагических форм рожи можно с вероятностью 86,5 % (AUC=0,865) с чувствительностью метода 80,00 % и специфичностью 92,67 %.

Выводы

1. Значительное увеличение уровня лептина и резистина в острый период рожи свидетельствуют о патогенетической роли жировой ткани в воспалительном процессе.
2. Повышение уровня резистина, не сопровождающееся его нормализацией в периоде реконвалесценции, позволяет рассматривать его как предиктор формирования инсулинорезистентности.
3. Повышение уровня лептина свыше 51,6 нг/мл и резистина свыше 17 нг/мл можно рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор развития геморрагических форм рожи.

Список литературы

1. Дунда Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности лечения рожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.
2. Еровиченков А.А. Особенности современной клиники рожи как варианта течения стрептококковой инфекции / А. Еровиченков, Н. Брико, А. Горобченко // Врач. – 2004. – № 2. – С. 32–35.
3. Павелкина В.Ф., Еровиченков А.А., Пак С.Г. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 67–75.
4. Пшеничная Н.Ю. Рожа: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 36.

5. Пшеничная Н.Ю. Роль неспецифических и специфических факторов резистентности кожи в патогенезе рожистого воспаления и коррекция их нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 24 с.
6. Flier J.S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004; 116: 337–350.
7. Furukawa S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 114.
8. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 27. P. 813–823.

Рецензенты:

Амбалов Ю.М., д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета Ростовского государственного медицинского университета, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону;
Твердохлебова Т.И., д.б.н., директор Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону.