Бодисын солилцооны хам шинжийн үеийн эфферент эмчилгээний үр дүнг бодисын солилцооны ба дархлааны зарим үзүүлэлтээр үнэлсэн нь

Л.Чимгээ[1,2], С.Цогтсайхан[1], С.Юндэн[2], Н.Золмөнх[1,3]

[1]АШУҮИС, Био-АС
[2]Гэгээ-Мед эмнэлэг
[3]МЯЭ, Эмнэлзүйн төв лаборатори
Цахим шуудан: eegmihc87@gmail.com, Утас: 99036802

Түлхүүр үг:

Бага эрчимт үрэвсэл
Цитокин
Липидийн хямрал
Эфферент эмчилгээ

Товч утга:

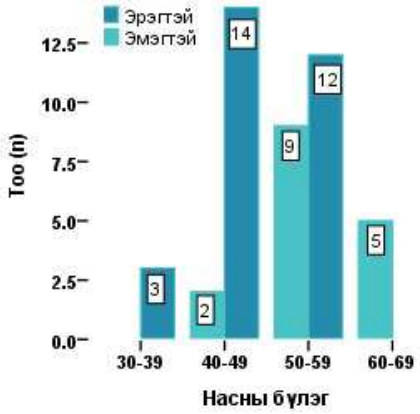
Үндэслэл: БСХШ-ийн үед хэвлийн таргалалтын улмаас адипоз эдийн нэвчилт нэмэгдэн үрэвслийн эсрэг, эдийг нөхөн сэргээх үйлчилгээтэй цитокинуудыг ялгаруулах М2 макрофаг, үрэвсэл өдөөгч цитокин ялгаруулагч М1 макрофагд шилжин дархлааны эсүүдийн хэвийн үйл алдагдан бага эрчимт архаг үрэвсэл өрнөж[3-5], лептиний шүүрэл нэмэгддэг байна. **Зорилго, зорилт:** БСХШ-тэй хүмүүст эфферент эмчилгээний нөлөөг үнэлэх зорилгоор цитокин ба бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд 2020 оны 6-аас 10-р сарын хооронд “Гэгээ-Мед” эмнэлэгт хандан эфферент эмчилгээ хийлгэсэн үйлчлүүлэгчдээс NCEP-ATP III[12] шалгуурыг бүрэн хангасан хүмүүсийг хамруулан, нэг агшингийн, эмчилгээний өмнөх ба дараах судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 50.0±7.9 жил байсан ба хүйсийн хувьд дийлэнх буюу 64.4% (n=29) нь эмэгтэйчүүд байлаа. Судалгаанд хамрагдагсдад эфферент эмчилгээний дараах ИНЛП үзүүлэлтээс бусад буюу нийт холестерол, триглицерид, глюкозын агууламж статистикийн ач холбогдол бүхий буурсан байлаа. **Дүгнэлт:** БСХШ-ийн үеийн мембрант плазмаферезийн эфферент эмчилгээний дүнд холестерол ($p<0.001$), триглицерид ($p<0.001$), глюкоз ($p<0.001$), БНЛП ($p=0.044$), С урвал уураг ($p=0.004$)-ийн агууламж буурч байна. Эфферент эмчилгээний дараах биохимийн үзүүлэлтүүдийн өөрчлөлтөөр эмчилгээний үр дүнг тооцоход эмчилгээний дараах глюкозын бууралт 1.65 ммоль/л байхад эрэгтэйчүүдэд 62.5% мэдрэг чанартай, 69.0% өвөрмөц чанартай байна. Триглицеридийн агууламжийн бууралт 0.3 mmol/L ба түүнээс дээш байхад эрэгтэйчүүдэд мэдрэг чанар 56.3%, өвөрмөц чанар 75.9%-тай байна.

Үндэслэл: Бодисын солилцооны хам шинж (БСХШ) нь хэвлийн таргалалт, липидийн хямрал, өлөн үеийн цусан дахь глюкозын түвшин ихсэх, артерийн даралт ихсэх зэрэг шалгуур шинжээр илрэх зүрх судасны өвчлөл, чихрийн шижин хэв шинж 2-ын урьдал эмгэг юм[1,2]. БСХШ-ийн үед хэвлийн таргалалтын улмаас адипоз эдийн нэвчилт нэмэгдэн үрэвслийн эсрэг, эдийг нөхөн сэргээх үйлчилгээтэй цитокинуудыг ялгаруулах М2 макрофаг, үрэвсэл өдөөгч цитокин ялгаруулагч М1 макрофагд шилжин дархлааны эсүүдийн хэвийн үйл алдагдан бага эрчимт архаг үрэвсэл өрнөж[3-5], лептиний шүүрэл нэмэгддэг байна[6-8]. БСХШ-ийн үед ийнхүү физиологи, биохими, бодисын солилцоо хоорондын хямралын дүнд өрнөх архаг хэлбэрийн бага эрчимт үрэвсэл нь хорт хавдар үүсэх нөхцөл болдог байна. Дэлхийн олон оронд цусан дахь үрэвслийн цитокинуудыг эфферент эмчилгээний тусламжтай шүүн, бага эрчимт архаг үрэвслийг бууруулах замаар эмчлэх аргыг манай улс хараахан нэвтрүүлээгүй байна[9-11].

Зорилго, зорилт: БСХШ-тэй хүмүүст эфферент эмчилгээний нөлөөг үнэлэх зорилгоор цитокин ба бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтийг тодорхойлох.
Арга, аргачлал: Судалгаанд 2020 оны 6-аас 10-р сарын хооронд "Гэгээ-Мед" эмнэлэгт хандан эфферент эмчилгээ хийлгэсэн үйлчлүүлэгчдээс NCEP-ATP III[12] шалгуурыг бүрэн хангасан хүмүүсийг хамруулан, нэг агшингийн, эмчилгээний өмнөх ба дараах судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд хамрагдагсдаас таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авч, эфферент эмчилгээ (Гемофеникс, C-100, HF-400) -ний өмнө ба дараа халдвар хамгааллын дэглэм дор захын судаснаас нэг удаагийн гель агуулсан 2 хуруу шилэнд тус бүр 6 мл цусны шинжлэгдэхүүн авав. Ялгасан ийлдсэнд липидийн солилцооны бүтээгдэхүүнийг үнэлэх зорилгоор нийт холестерол (mmol/L), триглицерид (mmol/L), глюкоз (mmol/L), ИНЛП (mmol/L), БНЛП (mg/dL), С урвалж ууралт (mg/L) -ийн агууламжийг турбидометрийн арга (Roche COBAS c501, Герман) -аар тодорхойлсон ба хөлдөөж хадгалсан ийлдсэнд IL-4, IL-6, IL-10, INFγ зэрэг цитокины агууламжийг фермент холбох эсрэгбиеийн урвал (DRG, Герман)-ын аргаар тодорхойллоо.

Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг тойм ба аналитик статистикийн аргаар хийв. Хувьсагчдын арифметик дундаж (M), стандарт хазайлт (SD) зэргийг тогтоож, тархалтын ялгааг тодорхойлов. (ANOVA, Tukey's HSD). Эфферент эмчилгээний өмнө ба дараах үзүүлэлтүүдийн ялгааг хэвийн бус тархалтад тохирох параметрийн бус Wilcoxon Signed Ranks Test ашиглан тооцоолов. Бүлгүүдийн тоон үзүүлэлт хоорондын хамаарлыг Пирсоны хамаарлын коэффицент (r) -оор тодорхойлж, ач холбогдлын түвшинг p утга 0.05-аас бага байхад статистик ач холбогдолтой гэж тооцов. ROC (receiver operating characteristic curve) шинжилгээний аргаар муруйг байгуулж, тахирмагийн доорхи талбай (AUC Area under curve)-г тооцов. Youden index, зохистой босго хэмжээ (optimal cut-off value, OPV), мэдрэг ба өвөрмөц чанарыг тооцож эмчилгээний дараах биохимийн үзүүлэлтийн өөрчлөлтийн тохиромжтой босго хэмжээг тогтоов.

Үр дүн: Судалгаанд БСХШ ба 35-65 насны нийт 45 хүн хамрагдсан ба хамрагдагсдын нас, хүйсийн байдлыг дараах зурагт үзүүлэв.



Зураг 1. Судалгаанд хамрагдагсдын нас, хүйсийн байдал (хувиар, ДЭМБ-ын ангиллаар)

Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 50.0±7.9 жил байсан ба тэдгээрийг 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 гэсэн насны 4 бүлэгт ангилахад 30-39 насны бүлэгт 7% (n=3), 40-49 насны бүлэгт 35.4% (n=16), 50-59 насны бүлэгт 46% (n=21), 60-69 насны бүлэгт 11% (n=5) хүн хамрагдсан. Хүйсийн хувьд дийлэнх буюу 64.4% (n=29) нь эмэгтэйчүүд байлаа. Судалгаанд хамрагдсан хүн бүрт мэргэжлийн эмч бодит үзлэг хийн, АНУ-ын Өвчний хяналт урьдчилан сэргийлэлтийн төвийн зөвлөмжийн дагуу БЖИ-ийг тодорхойлоход 25.9–36.0 хооронд хэлбэлзэж дундаж нь 31.9±2.46 байв. Хамрагдагсдын 20% (n=9) нь илүүдэл жинтэй 80% (n=36) нь таргалалттай байсан ба тэдгээрийн 66.6% (n=36) таргалалтын I, харин 13.3% нь (n=6) таргалалтын II зэрэгтэй байлаа.

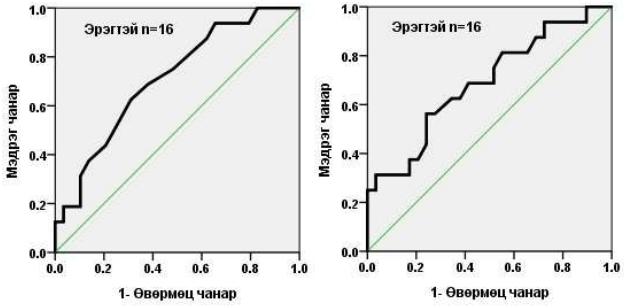
Судалгаанд хамрагдагсдад эфферент эмчилгээний дараах ИНЛП үзүүлэлтээс бусад буюу нийт холестерол, триглицерид, глюкозын агууламж статистикийн ач холбогдол бүхий буурсан байлаа (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Эфферент эмчилгээний өмнөх ба дараах үеийн биохимийн болон үрэвслийн зарим үзүүлэлт

Үзүүлэлтүүд	Эмчилгээний үе шат	M±SD	Min	Max	P утга
Холестерол (mmol/L)	Өмнө	5.6±0.8	4.2	8.2	<0.001***
	Дараа	5.1±0.6	4.1	6.9	
Триглицерид (mmol/L)	Өмнө	2.7±1.1	0.7	7.1	<0.001***
	Дараа	2.3±0.6	0.8	4.1	
Глюкоз (mmol/L)	Өмнө	8.2±2.7	5.3	17.8	<0.001***
	Дараа	6.5±1.6	4.5	10.9	
ИНЛП (mmol/L)	Өмнө	1.08±0.6	0.2	2.8	0.733
	Дараа	1.06±0.5	0.2	2.5	
БНЛП (mg/dL)	Өмнө	88.6±70.6	25.7	409.9	0.044*
	Дараа	80.0±66.4	0.5	386.3	
CRP (mg/L)	Өмнө	2.2±2.5	0.3	13.8	0.004**
	Дараа	1.7±2.05	0.3	11.5	

Тайлбар: *M±SD - арифметик дундаж±стандарт хазайлт; ИНЛП – их нягтралтай липопротейн; БНЛП – бага нягтралтай липопротейн; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 (by Wilcoxon Signed Ranks Test)*

Эфферент эмчилгээний дараах биохимийн үзүүлэлтүүдийн өөрчлөлтөөр эмчилгээний үр дүнг тооцох оролдлого хийхээр үр дүнг ROC анализаар үнэлэв. Ингэхэд эмчилгээний дараах глюкозын агууламжийн бууралт 1.65 mmol/L ба түүнээс их байхад эрэгтэйчүүдэд 62.5%-ийн мэдрэг, 69.0%-ийн өвөрмөц чанартай байна. (Зураг 2а) Мөн эмчилгээний дараах триглицеридийн агууламжийн бууралт 0.3 mmol/L ба түүнээс их байхад эрэгтэйчүүдэд эмчилгээний 56.3%-ийн мэдрэг, 75.9%-ийн өвөрмөц чанартай байна. (Зураг 2б)



Зураг 2. Эфферент эмчилгээний дараа эрэгтэйчүүдэд глюкозын (а) ба триглицеридийн (б) агууламжийн өөрчлөгдсөн байдал

Бид энэ хэсэгт БСХШ-ийн үед өрнөх дархлааны урвалыэн онцлогийг илтгэх IL-4, IL-10, IL-6, IFNγ зэрэг цитокины агууламжийг судалгаанд хамрагдсан нийт 45 хүнд эфферент эмчилгээний өмнө ба дараа тодорхойллоо.

Ингэхэд эфферент эмчилгээний дараа ийлдсийн IL-4, IL-10-ын агууламж нэмэгдсэн бол IL-6 ба IFNγ-гийн агууламж буурсан хэдий ч дээрх дүн статистикийн үнэн магадтай биш (p>0.05) байлаа. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Эфферент эмчилгээний дараах ийлдсийн зарим цитокины агууламж (pg/mL, M±SD)

Цитокин	Эмчилгээний өмнө	Эмчилгээний дараа	P утга
IL-4 (pg/mL)	6.91±4.67	14.21±20.55	0.256
IL-6 (pg/mL)	75.04±221.04	70.25±165.00	0.629
IL-10 (pg/mL)	-86.49±51.33	-75.18±120.55	0.076
IFNγ (pg/mL)	6.40±21.51	6.36±34.48	0.605

Тайлбар: *M±SD – арифметик дундаж±стандарт хазайлт; pg/mL – picograms per millilitre*

2-р хүснэгтэд үзүүлсэнчлэн эфферент эмчилгээнээс хамаарсан ийлдсийн цитокины агууламж өөрчлөгдөх зүй тогтол ажиглагдаагүй тул бид судалгаанд хамрагдагсдын эмчилгээнд хамрагдахаас өмнөх үеийн цитокин хооронд хамаарал бий эсэхийг тодруулав. Ингэхэд IL-4-ийн агууламж IL-6-гийн агууламжтай шууд дунд, IFNγ-гийн агууламжтай сул хамааралтай байсан бол IL-10-ын агууламж IL6-гийн агууламжтай дунд зэргийн хамааралтай байлаа. (Хүснэгт 3)

Хүснэгт 3. Эфферент эмчилгээний өмнөх үеийн ийлдсийн цитокин хоорондын хамаарал

		IL-4	IL-6	IL-10	IFNγ
IL-4	r	1			
	p				
IL-6	r	0.578	1		
	p	0.001***			
IL-10	r	0.620	0.468	1	
	p	0.001***	0.001***		
IFNγ	r	0.387	0.022*	0.279	1
	p	0.009**	0.884	0.063	

Тайлбар. *r-хамаарлын коэффициент; p-статистик ач холбогдол; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001*

Хэлцэмж: Бидний судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн эфферент эмчилгээний дараах ийлдсийн нийт холестерол, триглицерид, глюкоз, БНЛП, С урвал уургийн агууламж статистикийн үнэн магадтай буурсан нь хэд хэдэн судлаачийн үр дүнтэй дүйж байна. Судлаач Matthew Lui нар (2014)-ын нэг гэр бүлийн гиперхолестеринеми оноштой 11 хүнд эфферент эмчилгээний үр дүнг тооцоолсон судалгаагаар ийлдсийн нийт холестериний агууламж 58.4%-иар, БНЛП 71.9%-иар, триглицерид 51%-иар тус тус буурсан үзүүлэлт гарсан нь дислипидемийн үед уг эмчилгээ үр дүнтэй болохыг илтгэж байна[13]. Судлаач Khayutina T.L нар (2004)-ын ЧШХХ-ийн үеийн гиперхолестеролемийг засах плазмаферез эмчилгээний үр дүнг харуулсан судалгаанд холестерол 353±60.1-ээс 154.3±32.6 мг/%, триглицерид 428.0±142.6-аас 178.3±141.6 мг/%, фибриноген 432.9±97.4-өөс 255.5±52.4 мг/% болж, судасны цочмог хүндрэл үүсэх эрсдэл 41.17±7.17%-аас 11.7±4.6%-иар тус тус буурсан үр дүн гарчээ[14]. 2003-2004 онд хийгдсэн Khayutina T.L нарын ЧШХХ-тэй өвчтөнд липидийн бодисын солилцоог засах зорилготой судалгаагаар чихрийн шижин өвчний хоёрдогч дислипидемийн үед плазмаферез эмчилгээ хийх нь холестеролыг 4.03±0.38 ммоль/Л (p=0.025), LDL-C 2.78±0.28 (p=0.017), атерогенийн коэффицент 3.31±0.63 (p=0.028) хүртэл бууруулж байгаа нь эм, ялангуяа глюкоз бууруулах эмэнд мэдрэмтгий байдлыг илүү нэмэгдүүлэх үр дүн юм хэмээн тэмдэглэжээ[15]. Бидний судалгаагаар ийлдсийн цитокины агууламжид нөлөөлөх эрсдэлт хүчин зүйлийг тооцоход IL-4-ийн агууламжид ИНЛП, IL-6-гийн агууламжид БЖИ, ИНЛП, БНЛП, харин IL-10-ын агууламжид АД болон ИНЛП-ий түвшин нөлөөлж байсан. Харилцан уялдаатай өрнөж буй үрэвслийн эрчмийн бууралтыг судалсан олон судалгаа Voinov V.A нарын 2018 онд судалсан эмнэлзүйн туршилт судалгааны дүнгээр харагдаж байна. Тэд БСХШ-тэй хүмүүст эфферент эмчилгээний үр дүнг тодорхойлох судалгаагаар доод мөчний цусны эргэлтийн декомпенсацитай, нөхөн сэргээх мэс засал хийх боломжгүй 14 өвчтөнд плазмаферез эмчилгээ хийхэд 6 тохиолдолд (43%) хөл тайрах мэс заслын эмчилгээнээс сэргийлж чадсан бол 4 тохиолдолд (28.5%) хөнгөн хэлбэрийн, үлдсэн 4 тохиолдолд (28,5%) хүнд хэлбэрийн тайралт хийгдсэн байна[11].

Дүгнэлт: БСХШ-ийн үеийн мембрант плазмаферезийн эфферент эмчилгээний дүнд холестерол (p<0.001), триглицерид (p<0.001), глюкоз (p<0.001), БНЛП (p=0.044), С урвал ууураг (p=0.004)-ийн агууламж буурч байна. Эфферент эмчилгээний дараах биохимийн үзүүлэлтүүдийн өөрчлөлтөөр эмчилгээний үр дүнг тооцоход эмчилгээний дараах глюкозын бууралт 1.65 ммоль/л байхад эрэгтэйчүүдэд 62.5% мэдрэг чанартай, 69.0% өвөрмөц чанартай байна. Триглицеридийн агууламжийн бууралт 0.3 mmol/L ба түүнээс дээш байхад эрэгтэйчүүдэд мэдрэг чанар 56.3%, өвөрмөц чанар 75.9%-тай байна.

Ном зүй:

1. *Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? Journal of internal medicine. 2011;269(2):127-136.*
2. *Kimm H, Lee SW, Lee HS, et al. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin. - Usefulness of lipid ratios in Korean men and women. Circ J. 2010;74(5):931-937.*
3. *Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of clinical investigation. 2003;112(12):1796-1808.*
4. *Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2018;162(2):79-82.*
5. *Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. Current pharmaceutical design. 2008;14(12):1225-1230.*
6. *Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology. The New England journal of medicine. 1999;341(12):913-915.*
7. *Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. Jama. 2002;287(13):1706-1709.*
8. *Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochemical and biophysical research communications. 1999;257(1):79-83.*
9. *Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-977.*
10. *Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1625-1638.*
11. *Voinov VA. Therapeutic Apheresis in Metabolic Syndrome. Immunology, endocrine & metabolic agents in medicinal chemistry. 2018;18(1):38-54.*
12. *Lipsy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2003;9(1 Suppl):2-5.*
13. *Lui M, Garberich R, Strauss C, Davin T, Knickelbine T. Usefulness of lipid apheresis in the treatment of familial hypercholesterolemia. Journal of lipids. 2014;2014:864317.*
14. *Khayutina T.L, Konovalov G.A, Borisov I.A. Therapeutic plasmapheresis in the correction of hypercholeterolemia in diabetes mellitus type 2. Proc XII Conference Moscow hemapheresis society 2004:74.*
15. *Khayutina T.L, Volkova V.N, Konovalov G.A Extracorporal therapies in patients with diabetes type 2. Proc XI Conference Moscow hemapheresis society. 2003:697.*

The evaluation of immunological and biochemical features the efferent therapy in patients with metabolic syndrome

Chimgee L[1,2], Tsogtsaikhan S[1], Yunden S[2], Zolmunkh N[1,3]

[1]Department of Immunology, School of Bio-Medicine, MNUMS
[2]Gegee-Med Hospital,
[3]Central Clinical Laboratory, MJH
E-mail: eegmihc87@gmail.com, Tel: 99036802

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is constellation of disturbances including glucose intolerance, central obesity, hypertension and dyslipidemia present in several forms, depending upon the combination of the different components of the syndrome. It is well accepted that the MetS increases the risk for the development of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and cancer. Chronic low grade inflammation is crucial pathogenic factor for MetS, and filtration serum inflammatory substances using blood efferent therapy is widely used in many clinics.
Purpose: We aimed to evaluate the effectiveness of efferent therapy in MetS patients according to their immune parameters.
Materials and Methods: In this cross-sectional study were compared levels of serum cytokines and products of lipid metabolism in serum of 45 patients (16 males, 29 females, age 33-65, mean age 50.0±8.0). In all patients were diagnosed MetS according to diagnostic criteria of recommendation of WHO. Patients were passed the efferent therapy using hemabsorbtion method (Roche COBAS c501, Germany). Efferent therapy was performed from June to October 2020, in Gegee-med hospital, Ulaanbaatar city, and blood samples were collected before and after the therapy. Serum cytokines (IL-4, IL-6, IL-10 and IFNγ; pg/μL) measured by ELISA (DRG, Germany) and level of serum TC, TG, glucose, HDL (mmol/L), LDL (mg/dL) and CRP (mg/L) by turbidimetric assay.
Results: Level of cytokines and lipid metabolites was not correlated with gender, age, education of patients. There were found significant decrease in mean value of cholesterol, triglyceride, glucose, LDL and CRP levels.
Conclusion: The efferent therapy decreased the total serum cholesterol, triglyceride, glucose, LDL, CRP level content of the patients with metabolic syndrome. Whether there was a correlation between preoperative cytokines in the study. The IL-4 content was moderately correlated with the IL-6 content and weakly correlated with the IFNγ content, while the IL-10 content was moderately correlated with the IL6 content.

Keywords: Metabolic syndrome, efferent therapy, cytokine, dyslipidemia