

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

В.І. Торопчин

Луганський державний медичний університет

Вступ

За даними сучасних медико-статистичних досліджень, в умовах екологічно несприятливих регіонів, в тому числі великого промислового регіону Донбасу, стеатоз печінки (СП) зустрічається вірогідно частіше, ніж у зонах з сприятливою екологічною ситуацією [3, 15, 16]. Клініко-епідеміологічні дані свідчать, що для сучасної медицини характерна наявність поєднаної (сполученої) патології, при якій відмічається водночас ураження двох або більш органів та систем. Особливо поліморбідність характерна для хворих гастроентерологічного профілю [24].

Клінічний досвід показує, що вельми часто перебіг хронічної патології печінки та гепатобіліарної системи (ГБС) досить часто супроводжується синдромом хронічної втоми (СХВ). СХВ клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврастенічних, нейроциркуляторних розладів [2, 22-24]. Вельми важливим аспектом цієї патології є те, що СХВ має тенденцію до прогресування, особливо при наявності сполучених захворювань [17, 18].

Коморбідна патологія у вигляді СП на тлі СХВ має тенденцію до затяжного перебігу з частими рецидивами та формуванням резистентності до традиційних методів лікування, що слід розглядати як свідчення істотного послаблення захисних систем організму, перш за все імунної системи. Відомо, що у патогенезі як СП, так і СХВ, суттєву роль наводиться порушенням імунологічного гомеостазу [9, 10, 11, 18]. Згідно з останніми дослідженнями для розвитку СП необхідні ендо- чи екзогенні фактори, що викликають оксидантний стрес та сприяють підвищенню продукції прозапальних цитокінів (ЦК) [14, 19], таких як ФНП α , IL-2, IL-6

та інші [4]. Тому було доцільно вивчити можливе патогенетичне значення у хворих на СП, поєданий з СХВ, таких імунологічних показників, як цитокіновий профіль крові (ЦПК).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація" (№ держреєстрації 0110U009463).

Метою роботи було вивчення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ФНП α та протизапального ІЛ-4 у крові хворих на СП на тлі СХВ в динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 35 хворих у віці 28 до 50 років, з них 15 чоловіків (42,8%), та 20 жінок (57,2%). Всі хворі були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу СП і ступенем СХВ. Всі обстежені пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [5, 8]. Діагноз СП був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [9] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [13]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів вірусних гепатитів у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. У періоді диспансерного спостереження хворі були обстежені методом ІФА на наявність маркерів вірусних гепатитів В і С і при їх виявленні виключалися з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Наявність СХВ було діагностовано на підставі

критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [4]. Всі хворі групи дослідження отримували загальноприйняте лікування у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.), що включало дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме гепаторотектори рослинного походження (карсіл або сілібор), есенціальні фосфоліпіди (есенціале Н), полівітаміни [9]. Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки за допомогою уніфікованих методів вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-траспептидази (ГТП); показника тимолової проби.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження у хворих на СП на тлі СХВ вивчали динаміку рівню прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапального цитокіну (ІЛ-4) за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" - ProCon (РФ - Санкт-Петербург): ProCon ІЛ-1 β , ProCon TNF α та ProCon ІЛ-4 [12].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office^{XP}, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [7].

Отримані результати та їх обговорення

На момент початку проведення лікування більшість обстежених нами хворих на СП на тлі СХВ скаржилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту у роті, постійне відчуття стомлюваності, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважній більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупому дифузному болю

в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно вечірньої пори, збільшення і чутливість або помірна болісність задньощийних лімфовузлів (симптом Дранника-Фролова). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

У результаті імунологічних досліджень було встановлено порушення цитокінового профілю крові хворих на СП на тлі СХВ, що характеризувалися вірогідним підвищенням рівня прозапальних цитокінів та менш суттєвим протизапальних, що свідчило про переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними (дивись таблицю).

Таблиця

Показники ЦК хворих на СП на тлі СХВ в динаміці лікування (M \pm m)

Показники	Норма	Період обстеження	
		до початку лікування (n=35)	після лікування (n=35)
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	47,2 \pm 1,8***	38,6 \pm 1,1**
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	74,5 \pm 3,1***	58,1 \pm 2,1**
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	65,9 \pm 2,1*	56,9 \pm 1,2*
ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,4 \pm 0,03	0,72 \pm 0,04***	0,68 \pm 0,02**
ФНП α /ІЛ-4	0,84 \pm 0,04	1,13 \pm 0,03**	1,02 \pm 0,03*

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

Дійсно, з таблиці видно, що концентрація прозапальних ЦК у крові обстежених хворих була суттєво вище за норму: ІЛ-1 β - в середньому в 2,51 рази (P<0,001) і складала (47,2 \pm 1,8) пг/мл, ФНП α - в 1,88 рази (P<0,001), дорівнюючи (74,5 \pm 3,1) пг/мл. При цьому концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 також була вище показника норми, але його рівень був підвищений менш суттєво - в середньому в 1,4 рази (P<0,05) і становила (65,9 \pm 2,1) пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапаль-

них (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапального (ІЛ-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення ІЛ-1 β /ІЛ-4 відносно норми складала в 1,8 рази ($P < 0,001$), ФНП α /ІЛ-4 - в 1,35 рази ($P < 0,01$). Таким чином, у хворих на СП на тлі СХВ, до початку лікування відмічено суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення лікування хворих на СП на тлі СХВ, було встановлено певний позитивний вплив загальноприйнятої терапії на ЦПК обстежених пацієнтів. При цьому вміст ІЛ-1 β у крові хворих знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,22 рази, однак залишався у 1,96 рази вище норми та ($P < 0,01$) і дорівнював ($38,6 \pm 1,1$) пг/мл. Концентрація ФНП α знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,32 рази, залишаючись при цьому вище норми в 1,47 рази ($P < 0,01$). Вміст ІЛ-4 у крові хворих також зазнав певних позитивних змін: він зменшився в середньому в 1,16 рази стосовно вихідного рівня та склав в цей період обстеження ($56,9 \pm 1,2$) пг/мл, але залишався в 1,2 рази вище норми ($P < 0,05$). При цьому в ході проведеного лікування індекс ІЛ-1 β /ІЛ-4 знизився в середньому лише в 1,06 рази, але залишався в при цьому в 1,7 рази вище норми ($P < 0,01$). Кратність різниці значення ФНП α /ІЛ-4 стосовно норми на момент завершення лікування становила в середньому 1,2 рази ($P < 0,05$).

В клінічному плані після проведення загальноприйнятого лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на періодичний дискомфорт в правому підребер'ї, гіркоту у роті та підвищену фізичну стомлюваність.

Таким чином, застосування загальноприйнятої терапії у хворих на СП, на тлі СХВ, не забезпечує повного відновлення в них імунологічного гомеостазу, а саме нормалізацію ЦПК. Виходячи з цього, для підвищення ефективності лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією, можна вважати патогенетично доцільним включення до терапевтичного комплексу імуноактивних препаратів, спрямованих на ліквідацію порушень імунітету.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на СП на тлі СХВ, спостерігалася клінічна картина помірного загострення хвороби:

синдром "правого підребер'я", диспептичний синдром, а також прояви астеничного або астено-невротичного регістрів.

2. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки.

3. У хворих з СП на тлі СХВ, до початку лікування відмічалися виражені зсуви з боку ЦПК, а саме суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові: ІЛ-1 β в 2,51 рази, ФНП α в 1,88 рази, та менш значне збільшення вмісту протизапального ІЛ-4 - в 1,39 рази, тому індекси ІЛ-1 β /ІЛ-4 та ФНП α /ІЛ-4 були вірогідно більшими за норму - в 1,8 рази та 1,35 рази відповідно.

4. Після курсу загальноприйнятого лікування у хворих на СП на тлі СХВ було встановлено певне покращення імунологічного стану, але показники ЦПК повністю не нормалізувалися, але все ж таки вірогідно відрізнялися від норми: вміст ІЛ-1 β у крові хворих знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,22 рази, однак залишався у 1,96 рази вище норми; ФНП α знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,32 рази, залишаючись при цьому вище норми в 1,47 рази; ІЛ-4 зменшився в середньому в 1,16 рази стосовно вихідного рівня, але залишався в 1,2 рази вище норми. Індекс ІЛ-1 β /ІЛ-4 знизився в середньому лише в 1,06 рази, але залишався в при цьому в 1,7 рази вище норми. Кратність різниці значення ФНП α /ІЛ-4 стосовно норми становила в середньому 1,2 рази.

5. В клінічному плані після проведення курсу загальноприйнятого лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у більшій частини хворих зберігались явища нестійкої ремісії.

6. Застосування лише загальноприйнятих засобів терапії СП на тлі СХВ має низьку ефективність з точки зору корекції імунних порушень, оскільки не забезпечує нормалізацію цитокінового профілю.

Література

1. Алергологія / за ред. Ю.В.Вороненка, Л.В. Кузнецової. - Київ: Поділля, 2008. - С. 282-307.

2. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // Фітотерапія. - 2005. - № 1. - С. 3 - 10.

3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчочовивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гематологія. - 2000. - № 2. - С. 53-85.

4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.

5. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.

6. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф.Ильин. - СПб.: Невский проспект; Вектор. - 2007. - 128 с.

7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С.Киреева, И.Г.Чудова, В.П.Ермоленко, С.М.Могильный // Довкілля та здоров'я. - 1997. - № 3. - С. 33-35.

9. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] - Київ, 2005. - 56 с.

10. Совалкин В.И.. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В. И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова // Гепатология. - 2005. - № 1. - С. 4-7

11. Стефанко С.Л. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику стеатозу печінки / С.Л. Стефанко // Галицький лікар. вісник. - 2007. - №2. - С. 106-109.

12. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-4), IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

13. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

14. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3 (23). - С. 88 - 95.

15. Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіппов / Новости медицины и фармации. - 2008. - № 239. - С. 6-7.

16. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

17. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Барилляк // Архів психіатрії. - 1998. - № 1 (16). - С. 46 - 62.

18. Фролов В.М. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (chronic fatigue syndrome) / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1999. - Вип. 4 (24). - С. 202-222.

19. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. - 1997. - № 5. - С. 7 - 14.

20. Bates D.W. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome / D.W. Bates, D. Buchwald, J. Lee // Arch. Intern. Med. - 1995. - V. 155. - P. 97-103.

21. Capabary N.D. Diagnosis and interpretation of hepatic steatosis / Capabary N.D. // Ann. Int. Med. - 2003. - Vol. 15. - P. 246-258.

22. Cleare A.J. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome / A.J. Cleare, J. Bearn, T. Allain // J. Affect. Disord. - 1995. - V. 34, № 4. - P. 283-289.

23. *Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.*

24. *Fukuda K. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie // Arch. Intern. Med. - 1994. - V. 121. - P. 953-959.*

Резюме

Торопчин В.І. *Особливості цитокинового профілю крові хворих на стеатоз печінки на тлі синдрому хронічної втоми.*

У хворих на стеатоз печінки (СП) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ) має місце значне підвищення рівня прозапальних цитокинів ФНП α і ІЛ-1 β на тлі помірного підвищення ІЛ-4. Загальноприйнята терапія у цих хворих не забезпечує повноцінного відновлення цитокинового профілю крові.

Ключові слова: стеатоз печінки, синдром хронічної втоми, цитокини, патогенез.

Резюме

Торопчин В.И. *Особенности цитокинового профиля крови больных стеатозом печени на фоне синдрома хронической усталости.*

У больных стеатозом печени (СП) на фоне синдрома хронической усталости (СХУ), имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНП α и ИЛ-1 β на фоне умеренного повышения ИЛ-4. Общепринятая терапия у этих больных не обеспечивает полноценного восстановления цитокинового профиля крови.

Ключевые слова: стеатоз печени, синдром хронической усталости, цитокины, патогенез.

Summary

Toropchin V.I. *Peculiarities of cytokines profile of blood at the patients with hepatic steatosis on a background of chronic fatigue syndrome.*

The patients with hepatic steatosis (HS), combined with chronic fatigue syndrome have considerable decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF α and IL-1 β on a background moderate rise IL-4. The generally accepted therapy at these patients does not provide valuable renewal of cytokines profile of blood.

Key words: hepatic steatosis, chronic fatigue syndrome, cytokine, pathogenesis.

Рецензенти: д.мед.н., проф.В.О.Терьошин
д.мед.н., проф.М.О.Пересадин

УДК 615.89; 615.874; 564.75.05

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ ПРИ ВВЕДЕННІ ЕКСТРАКТУ З БДЖОЛИНОГО ПІДМОРУ

В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Л.В. Кузнецова
Луганський державний медичний університет
Національна академія післядипломної освіти
ім.П.Л. Шупіка (Київ)

Вступ

В теперешній час увага дослідників та практичних лікарів все більш надається можливості використання продуктів природного походження з лікувальною або профілактичною метою [1, 17, 22, 24]. Зокрема, апітерапія в теперешній час вважається важливим напрямом лікування та медичної реабілітації хворих з різноманітною гострою та, особливо, хронічною патологією [22, 24]. Серед продуктів бджільництва крім традиційних - меда, воску, прополісу, обніжжя, маточного молочка, квіткового пилку, бджолиної отрути, окреме місце займає так званий бджолиний підмор (БП), тобто мертві бджоли, яких пасічники називають "осипаними" [19].

БП - це цілком природна сировина, яка містить у своєму складі хітин, меланін, гепарин та гепариноїди, віск, а також вітаміни, ферменти, мікроелементи [1, 22]. Встановлено, що у цілком сухої (обезводненої) маси порошку з БП, поряд з вісковими крихтами, міститься біля 54-55% протеїнів, 25-26% ліпідів, 14-15% безазотистих екстрактів речовин, 4,5-4,6% мінеральних сполук [19]. При цьому відомо, що тільки бджіл містять у своєму складі значну кількість біологічно активних речовин (БАР), що обумовлюють широкий спектр фармакологічних властивостей екстрактів з БП [1, 22]. Зокрема, одними з найбільш важливих компонентів підмору вважають хітозан та гепарин, які входять до складу хітинового покриву тіл бджіл [19]. При цьому хітозан оказує на організм людини загальнозміцнюючу та тонізуючу дію, сприяє нормалізації багатьох фізіологічних процесів, в тому числі посилює репаративну реге-