

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Клочков О.Є., Губерґріц Н.Б.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Вступ. Відомо, що для сучасної медицини, особливо в галузі внутрішніх хвороб, характерно наявність поєднаної (сполученої) патології, при якій відмічається водночас ураження двох або більш органів та систем [16, 17]. Особливо полиморбідність характерна для хворих гастроентерологічного профілю. За останнє десятиріччя в Україні простерігається зростання захворюваності та поширеності хвороб органів травлення, в тому числі на хронічний гастрит та гастродуоденіт, пептичну виразку 12-ти паллої кишки, хронічний холецистит, хронічні гепатити, причому поширеність цих захворювань серед осіб молодого, найбільш працездатного віку зросла за цей період в 2,1-2,3 рази [16]. Відомо, що запальний процес в тканинах органів травлення виникає через конкретні ендо- чи екзогенні фактори, які сприяють подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки, внаслідок виникнення оксидантного стресу та водночас обумовлюють підвищення продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНП α , ІЛ-2, ІЛ-6 та інші [4, 20]. Таким патогенним чинником при патології гепатобіліарної системи (ГБС) та гастродуоденальної зони (ГДЗ) може бути туберкульоз легень (ТБ) [3]. ТЛ в теперішній час в Україні та інших країнах СНД досяг рівня епідемічного розповсюдження; при цьому у зв'язку з поліантибіотикорезистентністю мікобактерій туберкульозу суттєво погіршилися результати лікування даної хронічної інфекції [8-10, 15]. В теперішній час, як правило, проводиться поліхіміотерпія ТЛ при якій водночас призначають 5-6 протитуберкульозних препаратів протягом 4-6 місяців поспіль, причому ці препарати володіють чітко вираженою гепатотоксичністю [9, 10]. У зв'язку з негативним впливом протитуберкульозних препаратів на функціональний стан печінки та інших органів лише травлення у хворих на ТЛ в більшості випадків виникає сполучена патологія органів травлення у вигляді токсичного гепатиту, панкреатиту та уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ). Вивчення особливостей патогенезу такої сполученої патології як ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ є вкрай важливим. Тому вважаємо доцільним продовжити дослідження в цьому напрямку і вивчити цитокіновий профіль крові (ЦПК) у хворих з поєднаною патологією ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Донецького національного медичного університету ім. М.Горького і є фрагментом теми НДР «Стан печінки та гастродуоденальної зони у хворих на туберкульоз легень при застосуванні протитуберкульозних засобів» (№ держреєстрації 0105U001917).

Метою роботи було вивчення цитокінового профілю у хворих з поєднаною патологією ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ.

Матеріали і методи дослідження. Під наглядом знаходилося 182 хворих (62 чоловіки та 120 жінок) віком від 28 до 50 років. У всіх обстежених в якості основного діагнозу був ХНХ у фазі нестійкої ремісії, у 63 (34,6%) встановлено також наявність НАСГ, 25 (13,7%) – хронічного токсичного гепатиту (ХТГ), 20 (11%) – СП. З уражень ГДЗ у 26 (14,3%) обстежених була пептична виразка дванадцятипалої кишки, 156 (85,7%) – помірно виражений хронічний гастродуоденіт. Крім того, в якості супутньої патології у 21 (11,5%) пацієнта встановлений хронічний рецидивуючий панкреатит та 29 (15,9%) – хронічний вторинний коліт. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Хворі обох груп отримували лікування основного захворювання загальноприйнятими методами, в залежності від фази патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія) [1, 17]. Усі обстежені хворі мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники метаболічного гомеостазу.

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення ЦПК за рівнем про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100 на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру по боротьбі та профілактиці СНІД. Концентрацію цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеїновий контур” (ProCon) (РФ – СПб).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях лікарських препаратів [6].

Отримані результати та їхній аналіз. Клінічна картина патології органів травлення у обстежених характеризувалася наявністю тяжкості (109 осіб, 59,9%) або помірного болю в епігастрії (73 хворих, 40,1%) у правому підребір'ї, в епігастрії (86 осіб, 47,3%) та біля пупка (29 осіб, 15,9%), обложеності язика жовтуватим (76 осіб, 41,8%), білим брудним (84 особи, 46,2%) або брудним (22 особи, 12%) нальотом. У 108 (59,3%) відмічено

збільшення печінки, яка виступала з-під реберного краю на 3-4 см (92 особи; 50,5%) або 5-6 см (16 осіб, 8,8%). Підвищення щільності печінки відмічено у 94 (51,6%) обстежених, чутливість печінкового краю при пальпації – у 88 (48,4%). Позитивний симптом Кера був виявлений у 108 (59,3%) хворих, Ортнера – у 89 (48,9%), Раухбе – у 82 (45,1%). У той же час у більшості обстежених не була збільшена селезінка; її нижній полюс пальпувався лише у 13 (7,1%) хворих.

За даними УЗД органів черевної порожнини потовщення стінки жовчного міхура було у всіх обстежених частіше в межах 3-5 мм, наявність перетинок або спайок – у 135 (74,2%) хворих, детриту («замаски») у порожнині міхура – у 169 (92,9%), мікролітів – у 108 (59,3%). Збільшення печінки виявлено при УЗД у 110 (60,4%) обстежених, підвищення її ехоцильності - у 68 (37,4%), нерівномірність ехоструктури у 52 (28,6%). У 26 (14,3%) хворих мало місце помірне розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Підвищення ехоцильності підшлункової залози та нечіткість її контура виявлена у 21 (11,5%) хворих.

Жовтяниця в обстежених хворих була відсутня, лише у 36 (19,8%) хворих відмічалася субіктеричність склер. Поодинокі телеангіоектазії виявля-

ні у 69 (37,9%) хворих, симптом Туголукова – у 21 (11,5%), помірно виражена пальмарна еритема - у 43 (23,6%). Чутливість при пальпації товстої кишки виявлена у 29 хворих (15,9%).

При біохімічному обстеженні підвищення рівня загального білірубину в межах 21-25,9 мкмоль/л виявлено лише у 28 (15,4%) хворих, у той час вірогідне збільшення фракції прямого зв'язаного білірубину в межах 6,3-10,9 мкмоль/л було у 156 осіб (85,7%) та в межах 10-19,6 мкмоль/л – у 26 (14,3%) хворих. Активність АлАт в межах 1,0-1,3 ммоль/год·л була у 69 (37,9%) та 1,35-2,2 ммоль/чл – у 26 (14,3%) обстежених, АсАТ в межах 0,8-1,0 ммоль/л – у 45 (24,7%), 1,1-1,3 ммоль/л – 28 (15,4%), 1,35-1,6 ммоль/год·л у 24 (13,2%). Тимолова проба була підвищена в межах 6-9 од. у 66 (36,3%) та 10-12 од. – 40 (22%). Загальна активність ЛФ була вище норми (6,9-8,3 од.) – у 32 (17,6%) хворих, ГГТП (понад 2950 нмоль/л) – у 26 (14,3%).

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

Таблиця. ЦПК у хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ, в динаміці лікування (M±m)

Показники	Норма	Період обстеження	
		до лікування (n=182)	після лікування (n=182)
ІЛ-1β, пг/мл	18,8±1,7	47,2±1,8***	38,6±1,1**
ФНП α , пг/мл	39,6±2,2	74,5±3,1***	58,1±2,1**
ІЛ-4, пг/мл	47,2±1,6	65,9±2,1*	56,9±1,2*
ІЛ-1β/ІЛ-4	0,4±0,03	0,72±0,04***	0,68±0,02**
ФНП α /ІЛ-4	0,84±0,04	1,13±0,03**	1,02±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 крові обстежених хворих була суттєво вище за норму: ІЛ-1β – в середньому в 2,51 рази (P<0,001) і складала (47,2±1,8) пг/мл, ФНП α – в 1,88 рази (P<0,001), дорівнюючи (74,5±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±2,1) пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (ІЛ-1β, ФНП α) та протизапального (ІЛ-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення ІЛ-1β/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 НАСГ, поєднаний із ОЖ, до початку лікування відмічено суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення лікування у хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ, було встановлено певний позитивний вплив загальноприйнятої терапії на ЦПК обстежених пацієнтів. При цьому вміст ІЛ-1β 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±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±1,2) пг/мл, але

залишався в 1,2 рази вище норми (P<0,05). При цьому в ході проведеного лікування індекс ІЛ-1β/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 загальноприйнятої лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на стан здоров'я, а саме підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підбер'ї, гіркота у роті.

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

Висновки.

1. У хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ, до початку лікування відмічалися виражені зсуви з боку ЦНК, а саме суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові: ІЛ-1β 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-1β/ІЛ-4 та ФНП α /ІЛ-4 були вірогідно більшими за норму – в 1,8 рази та 1,35 рази відповідно.

2. Після курсу загальноприйнятого лікуван-

ня у хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ було встановлено певне покращення імунологічного стану, але показники ЦПК повністю не нормалізувалися, але все ж таки вірогідно відрізнялися від норми. Так, вміст ІЛ-1 β у крові хворих однак залишався у 1,96 рази вище норми, концентрація ФНПа - в 1,47 рази, вміст ІЛ-4 - в 1,2 рази, індекс ІЛ-1 β /ІЛ-4 - в 1,7 рази, коефіцієнт ФНПа/ІЛ-4 - в 1,2 рази.

3. В клінічному плані після проведення курсу загальноприйнятого лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у більшості частини

хворих зберігались явища нестійкої ремісії.

4. Застосування лише загальноприйнятих засобів терапії хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ, має низьку ефективність з точки зору корекції імунних порушень, оскільки не забезпечує нормалізацію цитокинового профілю.

5. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення особливостей імунопатогенезу хворих з ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ, зокрема стан системи фагоцитуючих макрофагів у пацієнтів з даною сполученою патологією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Ильин В.Ф.** Болезни печени. Рациональные методы лечения / **В.Ф. Ильин.** – СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. – 128 с.
2. **Ильченко А.А.** Заболевания желчного пузыря и желчных путей / **А.А. Ильченко.** – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
3. **Крылов А.А.** К проблеме сочетаемости заболеваний / **А.А. Крылов** // Клиническая медицина. – 2000. – №1. – С.56–58.
4. **Маммаев С.Н.** Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите/ **С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов** // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. - №4. - С. 35-39.
5. **Москаленко В.Ф.** Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / **В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков:** зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2000. – Вип. 9, Кн. 4. – С. 5 – 10.
6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / **Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко.** – Донецк, 2006. – 214 с.
7. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко** [и др.] // Доклады та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33 – 35.
8. **Петренко В.М.** Лечение больных туберкулезом / **В.М. Петренко** // Доктор. – 2002. - № 4. – С. 29-34.
9. Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких / **И.Б. Бялик, Л.М. Цыганкова, Ж.Э. Вялых** [и др.] //Український пульмонологічний журнал. – 2001. - № 2. – С. 20-25.
10. **Розмарица Н.О.** Гепатотоксичність ізоніазиду / **Н.О. Розмарица, І.М. Алексеева, І.С. Чекман** // Современные проблемы токсикологии. – 2008. - № 4. – С. 34-41.
11. **Степанов Ю.М.** Рациональна гепатология / **Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошніченко.** – Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. – 380 с.
12. **Совалкин В.И.** Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени/ **В. И. Совалкин, Г.Р. Бикбавава** // Гепатология. – 2005. - № 1. – С. 4-7.
13. Тест системы ProCon ІЛ1 β (ІЛ1- β), TNF α (ФНО α), ІЛ4 (ІЛ-4), ІЛ10 (ІЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
14. **Фадеев Г.Д.** Факторы прогрессирования фиброза печени / **Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш** // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 1 (33). – С. 74 – 80.
15. **Фещенко Ю.І.** Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних органів дихання в Україні / **Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник** // Український пульмонологічний журнал. - 1996. - № 4. – С. 5-9.
16. **Філіпов Ю.О.** Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда** // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 9 - 17.
17. **Харченко Н.В.** Клиническая гастроэнтерология / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк.** – Киев: Здоровья, 2000. – 448 с.
18. **Шаповал О.Н.** Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / **О.Н. Шаповал** // Провізор. – 2006. - № 2. – С. 20-24.
19. **Циммерман Я.С.** Хронический холецистит и его клинические «маски»: диагностика и лечение / **Я.С. Циммерман.** – Пермь: изд-во ПГМА, 2006. – 76 с.
20. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин.** — Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7 – 14.
21. **Angulo P.** Nonalcoholic fatty liver disease / **P. Angulo** // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 234. – P. 1221 – 1226.
22. **Angulo P.** Nonalcoholic fatty liver disease / **P. Angulo, K. Undor** // J. Gastroenterology, Hepatology. – 2002. – Suppl. 17. – P. 187 – 191.
23. **Brunt E.M.** Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / **E.M. Brunt** // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
24. **Brunt E.M.** Pathological features of NASH / **E.M. Brunt, D.G. Tiniakos** // Front Biosci. – 2005. – Vol. 1, № 10. – P. 1475 – 1484.
25. **Charlton M.** Nonalcoholic steatohepatitis – sometimes is more / **M. Charlton** // Congress of Gastroenterology & Hepatology. – 2001. – P. 283 – 289.

Ключков О.Є., Губергриц Н.Б. Особливості цитокинового профілю крові у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастроудоденальної зони на тлі туберкульозу легень // Український медичний альманах. - 2011. – Т. 14, № 2. - С. 98-100.

У хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи (ГБС) та гастроудоденальної зони (ГДЗ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ) має місце значне підвищення рівня прозапальних цитокинів ФНПа та ІЛ-2 на тлі помірного підвищення ІЛ-4. Встановлено, що до лікування у хворих з поєднаною патологією ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ мав місце дисбаланс показників ЦПК, що полягав у підвищенні рівня прозапальних цитокинів (ЦК) одночасно зі незначним збільшенням концентрації протизапальних ЦК. Загальноприйнята терапія хворих з поєднаною патологією ГБС та ГДЗ на тлі ТЛ не забезпечує повноцінного відновлення цитокинового профілю крові.

Ключові слова: гепатобіліарна система, гастроудоденальна зона, туберкульоз легень, патогенез, цитокини, лікування.

Ключков А.Е., Губергриц Н.Б. Особенности цитокинового профиля крови у больных с сочетанной патологией гепатобилиарной системы и гастроудоденальной зоны на фоне туберкулеза легких // Украинский медицинский альманах. - 2011. – Т. 14, № 2. - С. 98-100.

У больных с сочетанной патологией гепатобилиарной системы (ГБС) и гастроудоденальной зоны (ГДЗ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ) имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНПа и ІЛ-2 на фоне умеренного повышения ІЛ-4. Выявлено, что до начала лечения у больных с сочетанной патологией ГБС и ГДЗ на фоне ТЛ наблюдался дисбаланс показателей ЦПК, который заключался в повышении провоспалительных цитокинов (ЦК) одновременно с незначительным увеличением концентрации противовоспалительных ЦК. Общепринятая терапия больных с сочетанной патологией ГБС и ГДЗ на фоне ТЛ не обеспечивает полноценного восстановления цитокинового профиля крови.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, гастроудоденальная зона, туберкулез легких, патогенез, цитокины, лечение.

Klochkov A.E., Gubergrits N.B. Peculiarities of cytokines profile of blood at the patients with combine pathology of hepatobiliary system and gastroduodenal zone on background of lung tuberculosis // Украинский медицинский альманах. - 2011. – Т. 14, № 2. - С. 98-100.

At the patients with combine pathology of hepatobiliary system (HBS) and gastroduodenal zone (GDZ) on background of lung tuberculosis (LT) have considerable decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF α and ІЛ-2 on a background moderate rise ІЛ-4. It was set, that before treatment at the patients with combine pathology of HBS and GDZ on background of LT took place disbalance of CBP indexes that increase proinflammatory cytokines (CK) and little increase anti-inflammatory CK. The generally accepted therapy at patients with combine pathology of HBS and GDZ on background of LT does not provide valuable renewal of cytokines profile of blood.

Key words: hepatobiliary system, gastroduodenal zone, lung tuberculosis, pathogenesis, cytokine, treatment.

Надійшла 06.01.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак