

УДК 616.34-008.6+616.24-002-036.12
© Арбузова О.І., 2012

ДИСБАЛАНС ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ ГЕПОН У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Арбузова О.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Арбузова О.І. Дисбаланс цитокінового профілю крові та його корекція препаратом гепон у хворих із синдромом подразненого кишечника в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 7-8.

У хворих з поєднаною патологією спостерігалось достовірне підвищення змісту прозапальних ЦК (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) на тлі відносної недостатності протизапального IL-4. Включення в комплекс лікування препарату гепон сприяло позитивній динаміці ЦПК хворих з даною коморбідною патологією.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, хронічне обструктивне захворювання легень, цитокіни, гепон.

Арбузова О.І. Дисбаланс цитокінового профілю крові та його корекція препаратом гепон у хворих із синдромом подразненого кишечника в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 7-8.

У хворих з поєднаною патологією спостерігалось достовірне підвищення концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) на фоні відносної недостатності протизапального IL-4. Включення в комплекс лікування препарату гепон сприяло позитивній динаміці ЦПК хворих з даною коморбідною патологією.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, хроническое обструктивное заболевание легких, цитокины, гепон.

Arbuzova O.I. Disbalance of cytokine profile of blood and its correction with hepon at patients with irritable bowel syndrome in combination with chronic obstructive pulmonary disease // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 7-8.

Patients with combined pathology had a reliable increase of concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) on a background of relative insufficiency of antiinflammatory IL-4. Including of preparation hepon to the complex treatment called the positive dynamics of cytokine profile of blood for patients with this combined pathology.

Key words: irritable bowel syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, hepon.

Вступ. В Україні на сучасному етапі значна увага приділяється вивченню хронічних уражень бронхолегеневої патології у хворих з патологією органів травлення внаслідок наявності спільних ланок патогенезу. За даними деяких досліджень, що вивчають стан слизової оболонки бронхів і плунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих із хронічними неспецифічними захворюваннями легень, показана однонаправленість місцевих клітинних імунних реакцій в бронхах і ШКТ [5]. Дослідження змін імунного статусу хворих як із синдромом подразненого кишечника (СПК), так і з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) на теперішній час довели, що хронічний перебіг цих захворювань призводить до пригнічення імунної відповіді організму та активації аутоімунних реакцій, що, в свою чергу, сприяє посиленню процесів запалення, подальшому прогресуванню патології та розвитку ускладнень [6]. Наявність запалення низької інтенсивності в патогенезі СПК проявляється підвищенням концентрації прозапальних цитокінів (ЦК) та інших маркерів запалення в сироватці крові хворих [8].

Для оптимізації лікування хворих на СПК у сполученні з ХОЗЛ нашу увагу привернула можливість використання гепону, який є імуномодулятором, та, на відміну від багатьох відомих представників цієї групи препаратів, володіє протизапальними властивостями, протівірусною активністю, здібністю до активації місцевого імунітету, підвищення стійкості слизової оболонки до інфекцій, а також ефективно індукує регенераторні процеси в організмі [1].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини «Клініко-патогенетичні механізми у хворих з ХОЗЛ у сполученні з СПК» (№ держреєстрації 0106U010961).

Метою дослідження було визначення особливостей цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих із СПК у поєднанні з ХОЗЛ та ефективності застосування сучасного препарату гепон.

Матеріали та методи. Під нашим наглядом знаходилось 84 хворих із СПК із закріпками у поєднанні з ХОЗЛ I стадії у віці від 25 до 55 років (чоловіків - 35,3%, жінок - 64,7%) з тривалістю поєднаної патології від 1 до 12 років. Для визначення референтної норми обстежено 35 практично здорових осіб, вік та стать яких відповідали аналогічним показникам хворих. Верифікацію СПК здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України № 271 (2005) та Римським консенсусом III (2006) [3, 7]; ХОЗЛ - з Наказом МОЗ України № 128 (2007) і рекомендаціями GOLD (2007, 2009) [4]. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження. Обов'язково всім пацієнтам проводилось бактеріологічне дослідження калу для виявлення змін кишкового мікробіоценозу. Пацієнти, що мали «симптоми тривоги» (невмотивоване зниження ваги, наявність крові в стільці, анемію, лихоманку, нічні симптоми) в дослідження не включалися і піддавалися обов'язковому ендоскопічному обстеженню. Відсутність органічної патології в осіб старше 50 років також підтверджувалась ендоскопічно.

Усі пацієнти були розподілені на 2 рандомізовані групи – основну (45 хворих) і групу зіставлення (39 хворих), порівнянні за статтю, віком та тяжкістю перебігу захворювань. Хворі обох груп отримували стандартну терапію згідно з існуючими «Протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія» та «Гастроентерологія» (2005, 2007) [4,5]. Хворим основної групи додатково до базисної терапії призначали сучасний препарат гепон у дозі 2 мг внутрішньо через день впродовж 10 днів (вміст 1 флакону розчиняли в 5 мл розчинника, що додається) [1].

ЦПК (TNF- α , IL-1 β , IL-2 та IL-4) визначали ме-

тодом ІФА на аналізаторі PR 2100 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) з використанням сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (РФ-СПб): ProCon IL-1 β , ProCon IL-2, ProCon TNF α , ProCon IL-4 методом ІФА за інструкцією фірми-виробника.

Математичну обробку отриманих результатів проводили з використанням відповідних пакетів ліцензійних прикладних програм Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003 [2].

Результати та їх обговорення. В ході дослідження в основній групі пацієнтів була виявлена наявність дисбіозу I ступеню у 17 осіб (37,8%), дисбіоз II ступеню - у 15 хворих (33,3%) та решта пацієнтів (13 осіб - 28,9%) мали нормобіоценоз кишечнику. В групі зіставлення у 16 хворих (41,0%) діагностовано дисбіоз I ступеню, у 12 (30,8%) - II ступеню і у 11 (28,2%) - нормобіоценоз кишечнику.

До початку проведення лікування дослідження рівня ЦК у хворих на СПК у сполученні з ХОЗЛ виявило відмінності вивчених показників у залежності від ступеня дисбіозу кишечнику. Так, у хворих основної групи з II ступенем дисбіозу кишечника рівень TNF α складав 111,7 \pm 2,2 пг/мл, в групі зіставлення - 110,6 \pm 2,2 пг/мл (норма 39,6 \pm 2,2 пг/мл; $p < 0,05$); IL-1 β - 30,7 \pm 1,1 пг/мл та 31,5 \pm 1,2 пг/мл відповідно (норма 18,8 \pm 1,2 пг/мл; $p < 0,05$); IL-2 - 26,9 \pm 1,9 пг/мл та 26,7 \pm 2,1 пг/мл (норма 20,8 \pm 2,1 пг/мл; $p < 0,05$). У хворих з I ступенем дисбіозу концентрації TNF α та IL-1 β зростали повільніше і становили 59,4 \pm 2,0 пг/мл та 27,3 \pm 1,2 пг/мл відповідно в основній групі, в групі зіставлення - 59,2 \pm 2,1 пг/мл та 27,4 \pm 1,2 пг/мл, тобто були нижче, ніж у хворих з II ступенем ($p < 0,05$). Рівень IL-2 дорівнював 30,1 \pm 2,2 пг/мл та 30,6 \pm 1,9 пг/мл відповідно ($p > 0,05$). Мінімальна кратність зростання TNF α була зареєстрована у пацієнтів із нормобіоценозом кишечнику - в 1,12 рази (44,6 \pm 1,8 пг/мл та 45,4 \pm 1,9 пг/мл); рівень прозапальних ЦК склав: IL-1 β - 37,6 \pm 1,1 пг/мл та 37,5 \pm 1,0 пг/мл, IL-2 - 41,6 \pm 2,0 пг/мл та 40,8 \pm 2,2 пг/мл ($p < 0,05$ стосовно норми). Отримані дані свідчать, що в обстежених хворих із коморбідною патологією відмічалася тенденція до зростання прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2). В той же час максимальний вміст протизапального ЦК IL-4 був у пацієнтів з II ступенем дисбіозу (49,3 \pm 1,4 пг/мл в основній групі та 48,7 \pm 1,6 пг/мл в групі зіставлення (при нормі 47,2 \pm 1,4 пг/мл; $p > 0,05$), а мінімальний - у хворих з I ступенем (38,6 \pm 1,1 пг/мл та 37,4 \pm 1,4 пг/мл відповідно; $p < 0,05$); при збереженні мікрофлори кишечнику вміст IL-4 залишався в межах референтної норми (46,8 \pm 1,5 пг/мл та 46,5 \pm 1,6 пг/мл; $p > 0,05$). Таким чином, ЦПК у хворих на СПК у сполученні з ХОЗЛ характеризувався більш високим вмістом медіаторів запалення (TNF α , IL-1 β , IL-2) на тлі відносної недостатності протизапального ЦК (IL-4), що не дозволяло реалізувати локальні імунологічні механізми в умовах мікробної стимуляції з підтримкою фізіологічного стану кишечнику. Можна вважати, що в зв'язку з низькою імунорегуляторною здібністю протизапального ЦК IL-4 спостерігається розширення спектру мікробного обсіменіння слизової оболонки кишечнику.

У хворих основної групи наприкінці лікування з додатковим застосуванням гепону визначення ЦПК показало позитивні зміни. Так, у хворих з нор-

мобіоценозом кишечнику вміст TNF- α зменшився до 39,5 \pm 2,0 пг/мл; IL-1 β - до 20,4 \pm 1,2 пг/мл; IL-2 - до 23,7 \pm 2,1 пг/мл; рівень IL-4 підвищився до 60,1 \pm 1,6 пг/мл. Тоді як у хворих групи зіставлення з нормобіоценозом кишечнику зберігалися вірогідні розбіжності показників як стосовно норми, так і показників хворих основної групи ($p < 0,05$): вміст TNF- α складав 41,1 \pm 2,0 пг/мл; IL-1 β - 30,2 \pm 0,9 пг/мл; IL-2 - 31,5 \pm 1,8 пг/мл; рівень IL-4 підвищився лише до 49,8 \pm 1,5 пг/мл. В основній групі з дисбіозом I ступеня теж спостерігалась більш позитивна динаміка, ніж в групі, яка отримувала лише загальноприйняте лікування - TNF- α складав 42,1 \pm 1,8 пг/мл та 48,1 \pm 1,7 пг/мл відповідно ($p < 0,05$); IL-1 β - 19,1 \pm 1,0 пг/мл та 24,9 \pm 1,0 пг/мл ($p < 0,05$); IL-2 - 21,2 \pm 2,0 пг/мл та 28,3 \pm 1,9 пг/мл ($p < 0,05$); IL-4 - 54,9 \pm 1,4 пг/мл та 44,3 \pm 1,6 пг/мл відповідно ($p < 0,05$). У хворих із дисбіозом II ступеня також спостерігалось зменшення прозапальних ЦК на фоні ліквідації відносної недостатності IL-4, але в групі зіставлення ці зміни відбувались більш повільно: рівень TNF- α дорівнював 48,1 \pm 1,9 пг/мл та 57,8 \pm 2,0 пг/мл відповідно ($p < 0,05$); IL-1 β - 19,3 \pm 1,1 пг/мл та 26,1 \pm 1,8 пг/мл ($p < 0,05$); IL-2 - 19,4 \pm 1,8 пг/мл та 24,8 \pm 1,8 пг/мл ($p < 0,05$); IL-4 - 59,0 \pm 1,5 пг/мл та 50,4 \pm 1,3 пг/мл ($p < 0,05$).

Висновки: У хворих із СПК у поєднанні з ХОЗЛ спостерігався дисбаланс цитокинового профілю крові у вигляді вірогідного підвищення вмісту прозапальних ЦК (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) на тлі відносної недостатності протизапального ЦК (IL-4), що можна вважати одним з патогенетичних механізмів розвитку системного запалення. Включення до комплексу лікувальних заходів гепону сприяло позитивній динаміці ЦПК хворих із СПК у поєднанні з ХОЗЛ, що слід вважати патогенетично обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гепон: інструкція для мед. застосування препарату / Затверджена 15.12.2006 Наказом МОЗ України № 834.
2. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К., 2002. — 160 с.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р. — С. 45-48.
4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulмонологія» // Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. - Київ, 2007. - 146 с.
5. Христинич Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христинич // Український терапевтичний журнал. — 2006. - № 2. — С. 88-91.
6. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome / SM. Collins // Gastroenterology. — 2002. - № 122. — P. 2078-80.
7. Functional bowel disorders. Римський консенсус III, 2006 / G.F. Longstreth, W.G. Thompson, W.D. Chey [et al.] // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 3 (35). - С. 91-105.
8. Gwee KA. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infection irritable bowel syndrome / K Gwee, S Collins [et al.] // Gut. — 2003. - № 52. — P. 523-6.

Надійшла 30.10.2011 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін