

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Попелюк А.Н., Швыгар Л.В.

Патоморфологические особенности слизистой оболочки желудка у детей, больных хроническим гастритом, на фоне инфицирования *Helicobacter pylori*

Кафедра педиатрии и медицинской генетики (зав. каф. - проф. Т.В. Сорокман)

Буковинского государственного медицинского университета, Украина

Резюме. В статье проанализированы результаты гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом не ассоциированным и ассоциированным с *H. pylori*. Обследовано 26 детей школьного возраста. Методы исследования включали эзофагогастродуоденоскопию с помощью фиброгастродуоденоскопа "Olympus" с определением эндоскопических критериев наличия *H. pylori*, щеточную биопсию слизистой оболочки желудка с приготовлением мазка-отпечатка, окраской и бактериоскопией, обследование на наличие антител к *H. pylori* с помощью иммуноферментного анализа. Обзор и описание гистологических препаратов осуществляли с помощью световых микроскопов SEOSCAN и МБИ-15 под разными увеличениями. Для фотодокументирования изображения микроскопа передавались на монитор компьютера и хранились в цифровом формате, используя видеокамеру VISION Color CCD Camera и программный продукт InterVideo WinDVR. Установлено, что патоморфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом ассоциированным с *H. pylori*, являются более выраженными с повреждением структуры слоя поверхностного эпителия и нарушением его целостности, геморагической инфильтрацией субэпителиального пространства, гиперплазией железистого эпителия базального слоя слизистой оболочки и эрозиями.

Ключевые слова: дети, хронический гастрит, *H. pylori*, патоморфологические изменения.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, O.M. Popeliuk, L.V. Shvygar

Pathomorphological Features of Gastric Mucosa in Children with Chronic Gastritis, Against Helicobacter Pylori Infection

The Department of Pediatrics and Medical Genetics (the Head of the Department – professor T.V. Sorokman)

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The results of histological examination of gastric mucosa biopsy specimens in children with chronic gastritis both not associated and associated with *H. pylori* were analyzed. The study involved 26 children of school age. Research methods included esophagogastroduodenoscopy using fibrogastroduodenoskop "Olympus" determining endoscopic criteria for the presence of *H. pylori*, gastric mucosa biopsy with preparation of impression smears, staining, bacterioscopy, screening for antibodies to *H. pylori* using ELISA. Overview and description of histological preparations was carried out using a light microscope SEOSCAN and MBI-15 at different magnifications. Images from the microscope were transferred to a computer monitor and stored in digital format using camcorder VISION Color CCD Camera and software InterVideo WinDVR. According to the research pathomorphological changes of gastric mucosa in children with chronic gastritis associated with *H. pylori*, is more severe with injuries of surface epithelial layer and a violation of his integrity, hemorrhagic infiltration of subepithelial space, hyperplasia of glandular epithelium basal layer of the mucosa and erosion.

Keywords: children, chronic gastritis, *H. pylori*, pathomorphological changes.

Надійшла 15.09.2014 року.

УДК 616.24-007.272-008.9:616-003.826-002.4

Ступницька Г.Я.

Роль фактора некрозу пухлин альфа, трансформуючого фактора росту бета та С-реактивного білка у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутритивного статусу

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
dumanna77@mail.ru

Резюме. Мета роботи. Вивчити роль фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), трансформуючого фактора росту- β_1 (ТФР β_1) та С-реактивного білка (СРБ) у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) під час загострення хвороби залежно від нутритивного статусу.

Матеріали та методи дослідження. У 45 хворих на ХОЗЛ та 15 осіб із нормальною функцією легень визначали рівень ФНП α та ТФР β_1 у сироватці крові, використовуючи набір для імуноферментного аналізу (Bender MedSystems GmbH, Австрія). Рівень СРБ визначали згідно з інструкцією (латексний аналіз, Німеччина).

Результати роботи. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу спостерігається істотне зростання ФНП α , ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові. Найбільший рівень ФНП α виявився у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, у яких він перевищував відповідний показник в осіб з ожирінням – в 1,8 разів ($p < 0,05$), у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – в 2,5 разів ($p < 0,001$), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла – в 2,3 рази ($p < 0,001$). Найвищий рівень ТФР β_1 був у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла. Показано, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням рівень СРБ був найбільшим. Встановлений взаємозв'язок між ФНП α та рівнем вісцерального жиру (позитивна кореляція, $r = 0,310$, $p < 0,05$).

Висновки. За наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ спостерігаються нижчі показники м'язової маси, спірографії та відповідно тяжчий перебіг і прогноз хвороби. Системне запалення характерне для всіх хворих на ХОЗЛ під час загострення захворювання незалежно від нутритивного статусу пацієнта. Найбільш виражений запальний процес спостерігається на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла. Найістотніші зміни рівня ТФР β_1 в сироватці крові при ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла є показником не тільки

системного запалення, але й імовірного більш вираженого фіброзування легеневої тканини.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, фактор некрозу пухлин α , трансформувальний фактор росту β_1 , С-реактивний білок.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є складним гетерогенним захворюванням, в якому беруть участь гени та екологічні фактори [2]. Захворювання пов'язане з високим ризиком супутньої патології та системних проявів, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, хвороб серця, остеопорозу, раку та інших [9, 11, 16]. Фаббрі і Рабе запропонували новий підхід до діагностики, оцінки тяжкості й ведення ХОЗЛ та його частих супутніх захворювань, що полягає в пошуку ознак «хронічного системного запального синдрому», зв'язок якого з даним захворюванням підтверджується останніми епідеміологічними, патофізіологічними та клінічними даними [4]. Доведено, що у пацієнтів із середньотяжким та тяжким ХОЗЛ як в період загострення хвороби, так і в період стабільного її перебігу, є ознаки системного запалення, яке підтверджується збільшенням вмісту циркулюючих цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6 та ІЛ-8), хемокінів, білків гострої фази або кількості клітин [2, 7].

При ХОЗЛ існує два основних джерела надходження медіаторів запалення: легені та периферичні органи, у т.ч. жи-

рова тканина [14]. Останнім часом широко обговорюється концепція системного запалення як механізму «spillover» - потрапляння медіаторів запалення з легень до системного кровообігу [15].

При інших станах, не пов'язаних з ХОЗЛ, встановлено, що печінка і жирова тканина можуть бути джерелом широкого спектру прозапальних медіаторів, які потрапляють у кровотік та мають потенційні системні ефекти [6,10]. У патогенезі субклінічного запального процесу при ожирінні важливу роль відіграють адипокіни [1, 12], які виділяються із жирової тканини [13,14]. Доведено, що вісцеральний жир є важливим джерелом ІЛ-6, а рівень ІЛ-6 в портальній вені пов'язаний з артеріальним рівнем С-реактивного білка (СРБ) [3,5].

Однак, дані щодо вмісту прозапальних цитокінів у крові при ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу є контрверсійними і потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження

Вивчити роль фактора некрозу пухлин- α , трансформуючого фактора росту- β_1 та С-реактивного білка у патогенезі ХОЗЛ під час загострення хвороби залежно від нутритивного статусу.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 45 хворих на ХОЗЛ та 15 осіб із нормальною функцією легень. Особи із нормальною функцією легень були розділені на 2 групи: група 1 - 7 осіб із нормальним індексом маси тіла (ІМТ) та група 2 - 8 осіб із ожирінням. Хворі на ХОЗЛ були розділені на 4 групи: 8 пацієнтів з ХОЗЛ та нормальною масою тіла (група 3), 12 пацієнтів з ХОЗЛ та надмірною масою тіла (група 4), 18 пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням (група 5) та 7 пацієнтів з ХОЗЛ та дефіцитом маси тіла (група 6).

Діагноз ХОЗЛ був встановлений згідно з національними рекомендаціями. Хворі знаходились на лікуванні з приводу загострення захворювання та тримували при цьому парентеральні глюкокортикостероїди (ГКС) коротким курсом, бронхолітики шляхом небулайзерної терапії, метилксантини. Окрім того, хворі приймали пролонговані бронхолітики з/або інгаляційними ГКС. Обстежувані були поінформовані про хід обстеження і дали свою згоду. Критеріями виключення із дослідження були ХОЗЛ І стадії, низький ризик несприятливих подій (група А), потреба у тривалій оксигенотерапії та наявність супутньої патології в період загострення і/або ускладнень.

Усім обстежуваним проводилась спірометрія за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL - Spiro Pro" (Великобританія). Пацієнтам з ХОЗЛ проводився бронходилатаційний тест із короткодійними β_2 -агоністами (сальбутамол 400 мкг) і в дослідження були включені хворі з післябронходилатаційним співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ менше 0,7 та І, ІІ, ІІІ ступенями бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD 2010.

ІМТ розраховували за формулою: маса тіла/ріст² (кг/м²). М'язову масу, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру визначали за допомогою біоімпедансного аналізу, використовуючи портативний апарат BC-601 (TANITA, Японія). Задишку оцінювали за модифікованою шкалою міжнародної дослідницької ради (МДР). Толерантність хворих до фізичного навантаження оцінювали за тестом із 6-хвилинною ходьбою згідно із рекомендаціями Американського респіраторного товариства.

Індекс BODE розраховували за шкалою Celli та співавт.: ІМТ $\geq 21=0$ балів, <21 кг/м²=1. Шкала задишки: 0-1=0, 2=1, 3=2, 4=3. 6-хвилинна ходьба: ≥ 350 м=0, 250-349 м=1, 150-249 м=2, ≤ 149 м=3, ОФВ₁% від належного значення: $\geq 65=0$, 50-64=1, 36-49=2, $\leq 35=3$.

Рівень ФНП α та ТФР β_1 визначали у сироватці крові, використовуючи набір для ІФА (Bender MedSystems GmbH, Австрія). Рівень СРБ визначали згідно з інструкцією (латексний аналіз, Німеччина).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica® 6.0» (StatSoft Inc., США). Різницю між 4 групами хворих та двома групами контролю проводили за допомогою ANOVA з найменшою істотною різницею post-hoc тестами. Рівень статистичної значимості складав $p < 0,05$. Нормальний розподіл даних був виявлений середньою \pm стандартна похибка.

Результати дослідження

Клінічна характеристика обстежених хворих наведена у табл. 1.

При оцінці клінічних параметрів (табл. 1) встановлено високий рівень вісцерального жиру та відсотка жирової маси за нормальною м'язовою масою у хворих на ХОЗЛ із ожирінням. У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла м'язова маса, навпаки, була найменшою. Показники ФЗД виявилися найгіршими у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла. У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла параметри спірографії були кращими і вірогідно перевищували такі показники у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла.

При аналізі інтегрального показника індексу BODE щодо тяжкості перебігу та прогнозу ХОЗЛ встановлено, що найбільшу кількість балів набрали хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням теж відзначався високий індекс BODE, який вірогідно (на 40,6%) перевищував показник у хворих із надмірною масою тіла.

Отже, за наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ спостерігаються нижчі показники м'язової маси, спірографії та відповідно тяжчий перебіг та прогноз хвороби.

Вивчення показників системного запалення показало, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається істотне зростання ФНП α , ТФР β_1 та СРБ у сироватці крові незалежно від нутритивного статусу (табл. 2).

Вміст ФНП α у сироватці крові всіх обстежених перевищував такий у практично здорових осіб в 8,9 разів ($p < 0,001$) – в 2-й групі, в 6,3 рази ($p < 0,001$) – в 3-й групі, в 6,9 разів ($p < 0,001$) – в 4-й групі, в 15,9 разів ($p < 0,001$) – в 5-й групі, в 14,1 раз ($p < 0,001$) – в 6-й групі. Найбільший рівень ФНП α виявився у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, у яких він перевищував відповідний показник в осіб з ожирінням – в 1,8 разів ($p < 0,05$), у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла – в 2,5 разів ($p < 0,001$), у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла – в 2,3 рази ($p < 0,001$). При цьому відмінності між 5-ю та 6-ю групами були невірогідними ($p > 0,05$).

Слід також зазначити вірогідне зростання рівня ТФР β_1 у всіх групах обстежених. Так, в осіб з ожирінням він перевищував такий у практично здорових осіб на 52,3% ($p < 0,05$), у 3-й групі – на 84,2% ($p < 0,05$), у 4-й групі – в 2,1 раз ($p < 0,05$), у 5-й групі – в 2,8 разів ($p < 0,01$). При цьому у хворих на ХОЗЛ із ожирінням вміст ТФР β_1 був більшим від такого в 2-й групі в 1,8 разів ($p < 0,05$). Найвищий показник зазначеного цитокіну виявлений у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом маси тіла, однак він вірогідно не відрізнявся від відповідних величин у 5-й групі.

При оцінці рівня СРБ встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням цей показник був найбільшим. При цьому в пацієнтів 5-ї групи він достовірно перевищував такий в осіб з ожирінням (в 2,45 разів, $p < 0,001$), у хворих 3-ї групи (в 1,4 рази, $p < 0,05$), та у пацієнтів 4-ї групи (в 1,5 разів, $p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками системного запалення та клінічними параметрами встановлено, що ФНП α мав взаємозв'язок із рівнем вісцерального жиру (позитивна кореляція, $r=0,310$, $p < 0,05$). В одному із досліджень кореляції з ІМТ та жировою масою не було виявлено [5].

Обговорення

Отже, у хворих на ХОЗЛ в період загострення захворювання, незалежно від нутритивного статусу, відбувається зростання рівня цитокінів у кровотоці, що є проявом системного запалення, найбільш вираженого за поєднання ХОЗЛ із ожирінням, яке пов'язане із рівнем вісцерального жиру (підтверджується наявністю позитивної кореляції між вмістом вісцерального жиру та ФНП α). Високий ступінь системного запалення при дефіциті маси тіла можливо теж пов'язаний із жировою масою, оскільки відомо, що із віком відбувається перерозподіл безжирової та жирової тканини

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особи із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла, n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням n=18	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла n=7
Вік	56,38±4,08	57,25±3,64	65,38±3,18	58,92±1,94	58,72±2,15	66,00±2,35
Стать, ч/ж	6/1	8/0	8/0	11/1	17/1	7/0
Історія куріння, пачко-років	0	0	42,63±6,92	23,08±6,94	24,41±4,49	44,43±6,94
ІМТ	26,68±2,60	31,50±1,62 p<0,05	23,21±0,62 p<0,05 p ₁ <0,05	28,81±0,35 p ₂ <0,05	36,15±0,98 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	18,29±0,70 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
Відсоток жиру в організмі, %	17,51±2,15	29,16±2,04 p<0,001	17,94±2,32	23,53±2,31 p<0,05	30,58±1,34 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	19,27±2,92 p ₄ <0,001
М'язова маса, кг	62,66±4,51	70,98±3,24 p<0,05	53,80±2,16 p<0,001 p<0,001	62,13±2,84 p ₂ <0,05	68,27±1,80 p ₂ <0,05	42,29±1,59 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
Рівень вісцерального жиру	9,88±1,76	13,25±0,67 p=0,001	10,50±1,05	11,91±0,55	17,56±0,92 p<0,001 p ₁ =0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	10,14±0,94 p ₄ <0,001
ОФВ ₁ , % від належного значення після-бронходилатаційний	98,94±2,64	96,43±2,74	45,81±7,38 p<0,001 p ₁ <0,001	53,99±6,72 p<0,001 p ₁ <0,001	42,34±2,51 p<0,001 p ₁ <0,001	38,19±5,94 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ післябронходилатаційний	88,53±2,20	86,60±1,55	58,76±5,86 p<0,001 p ₁ <0,001	61,24±3,40 p<0,001 p ₁ <0,001	64,33±2,63 p<0,001 p ₁ <0,001	48,61±3,18 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05 p ₄ <0,05
ФЖЕЛ, % від належного значення	91,79±2,50	90,76±2,46	57,98±4,80 p<0,001 p ₁ <0,001	70,09±5,78 p<0,05 p ₁ <0,05	55,69±4,23 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05	59,10±7,18 p<0,001 p ₁ <0,001
Індекс BODE, бали			4,13±0,99	3,33±0,62	5,61±0,47 p ₃ =0,001	6,57±0,72 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб із ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням

у бік зростання останньої, а також при ХОЗЛ внаслідок прийому медикаментів (β₂-агоністів, ГКС) та зниження фізичної активності через задуху [14]. Тому при нормальному або низькому ІМТ може спостерігатися високий вміст жирової тканини при низькому вмісті безжирової тканини. Це, ймовірно, є джерелом додаткового синтезу адипокінів і цитокінів, що підтримує системне запалення, яке, в свою чергу, пригнічує матричну ДНК, що призводить до зниження синтезу білка у м'язах і розвитку кахексії [2,8].

Висновки

За наявності дефіциту маси тіла у хворих на ХОЗЛ спостерігаються нижчі показники м'язової маси, спірографії та відповідно тяжчий перебіг та прогноз хвороби. Системне запалення характерне для всіх хворих на ХОЗЛ під час загострення захворювання, незалежно від нутритивного статусу пацієнта. Найбільш виражений запальний процес спостерігається у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла, що підтверджується суттєвим підвищенням вмісту ФНПа, ТФРβ₁ та СРБ у сироватці крові. Найістотніші зміни рівня ТФРβ₁ у сироватці крові при хронічному обструктивному захворюванні легень у хворих з дефіцитом маси тіла є по-

казником не тільки системного запалення, але й імовірного більш вираженого фіброзування легеневої тканини.

Перспективою подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення ролі системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання за наявності коморбідних станів та пошук більш специфічних маркерів запалення при загостренні даної хвороби.

Література

1. Adipocytokines and obesity-linked disorders / N. Ouchi, K. Ohashi, R. Shibata, T. Murohara // Nagoya J. Med. Sci. – 2012. – Vol.74. – P.19-30.
2. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J.Barnes, B.R.Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – V.33. – P.1165-1185.
3. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomization approach / M. Dahl, J. Vestbo, J. Zacho [et al] // Thorax. – 2011. – Vol.66. – P. 197-204.
4. Complex chronic comorbidities / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K.F. Rabe // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol.31. – P. 204-212.
5. Dahl M. Markers of early disease and prognosis in COPD / M. Dahl, B.G.Nordestgaard // Internal J. of COPD. – 2009. – Vol.4. – P.157-160.

Таблиця 2 Показники вмісту ФНП α , ТФР β_1 та С-реактивного білка в осіб із нормальною функцією зовнішнього дихання та хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особі із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 3) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 4) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 5) n=18	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 6) n=7
ФНП α , пг/мл	44,46±6,89	393,78±63,35 p<0,001	280,21±77,98 p<0,001	307,11±88,89 p<0,001	706,56±48,36 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	629,07±84,08 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ТФР β_1 , пг/мл	5520,38±799,95	8406,47±1022,33 p<0,05	10166,59±1496,09 p<0,05	11664,93±1532,68 p<0,05	15423,33±1329,34 p<0,01 p ₁ <0,05	20505,81±2927,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
СРБ, мг/мл	1,75±0,26	3,43±0,48 p<0,05	5,98±0,88 p<0,01 p ₁ <0,05	5,56±0,80 p<0,01 p ₁ <0,05	8,39±0,63 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	8,00±0,95 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням; p₂ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p₃ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням

6. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / M.K. Breyer, E.P.A. Rutten, N.W. Locantore [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2012, Vol.42(9). – P.983-991.

7. Gao J. The effects of Ang-1, IL-8 and TGF β_1 on the pathogenesis of COPD / J.Gao, B. Zhan // Molecular medicine reports. – 2012. – Vol.6. – P.1155-1159.

8. Low body mass index, airflow obstruction, and dyspnea in a primary care COPD patient population / L. van den Bemt, I.J.M. Smeele, M. Kolkman [et al.] // Prim. Care Respir. J. – 2010. – Vol.12. – P.118-123.

9. Magnussen H. Systemic inflammation in COPD and asthma: relation with comorbidities / H. Magnussen, H. Watz // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol.6. – P.648-651.

10. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes / F. Yeh, A.E. Dixon, S. Marion [et al.] // Diabetes care. – 2011. – Vol.34. – P.2306-2313.

11. Patel A.R.C. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: stat of the art / A.R.C. Patel, S.R. Hurst // Expert Rev. Respir. Med. – 2011. – Vol.5. – P.647-662.

12. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers / G. Krommidas, K. Kostikas, G. Papaioannou [et al.] // Respiratory Medicine. – 2010. – Vol.104. – P.40-46

13. Rutten E.P.A. Malnutrition and obesity in COPD / Rutten E.P.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. // Eur. Respir. Monogr. – 2013. – Vol.59. – P.80-92

14. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives / R.Tkacova // Mediators Inflammation. – 2010. – 2010:585989. Epub 2010 Apr 20.

15. Van Eden S.F. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease / S.F. Van Eden, D.D. Sin // Respiration. – 2008. – Vol.75. – P.224-238.

16. Wouters E. COPD: from obstructive lung disease to chronic systemic inflammatory syndrome? / E. Wouters // Pneumologie. – 2009. – Vol. 63, Suppl. 2. – S107-S112.

Ступницька А.Я.

Роль фактора некроза опухолей α , трансформуючого фактора росту β_1 та С-реактивного білка в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легких в залежності від нутритивного статусу

Буковинський державний медичний університет, г.Чернівці, Україна
dumanna77@mail.ru

Резюме. Цель работы. Изучить роль фактора некроза опухолей- α (ФНП α), трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР β_1) и С-реактивного белка (СРБ) в патогенезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) во время обострения болезни в зависимости от нутритивного статуса.

Материалы и методы исследования. В 45 больных ХОЗЛ и

15 с нормальной функцией легких определяли уровень ФНП α и ТФР β_1 в сыворотке крови, используя набор для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Уровень СРБ определяли согласно инструкции (латексный анализ, Германия).

Результаты работы. Установлено, что у больных ХОЗЛ независимо от нутритивного статуса, наблюдается существенный рост ФНП α , ТФР β_1 и СРБ в сыворотке крови. Наибольший уровень ФНП α оказался у больных ХОЗЛ с ожирением, у которых он превышал соответствующий показатель у лиц с ожирением - в 1,8 раза (p < 0,05), у больных ХОЗЛ с нормальной массой тела - в 2,5 раза (p < 0,001), у больных ХОЗЛ с избыточной массой тела - в 2,3 раза (p < 0,001). Высокий уровень ТФР β_1 был у больных ХОЗЛ с дефицитом массы тела. Показано, что у больных ХОЗЛ с дефицитом массы тела и ожирением уровень СРБ был наибольшим. Установлена взаимосвязь между ФНП α и уровнем висцерального жира (положительная корреляция, r = 0,310, p < 0,05).

Выводы. При наличии дефицита массы тела у больных ХОЗЛ наблюдаются более низкие показатели мышечной массы, спирографии и соответственно тяжелее течение и прогноз болезни. Системное воспаление характерно для всех больных ХОЗЛ во время обострения заболевания независимо от нутритивного статуса пациента. Наиболее выраженный воспалительный процесс наблюдается на фоне ожирения или дефицита массы тела. Существенные изменения уровня ТФР β_1 в сыворотке крови при ХОЗЛ с дефицитом массы тела является показателем не только системного воспаления, но и возможно более выраженного фибрирования легочной ткани.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фактор некроза опухолей α , трансформирующий фактор роста β_1 , С-реактивный белок.

А.Я. Ступницька

Role of Tumor Necrosis Factor α , Transforming Growth Factor β_1 and C-Reactive Protein in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Nutritional Status

Bukovinian state medical University, Chernivtsi, Ukraine
dumanna77@mail.ru

Abstract. The objective of the research was to study the role of tumor necrosis factor- α (TNF), transforming growth factor- β_1 (TGF β_1) and C-reactive protein (CRP) in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during exacerbation, depending on nutritional status.

Materials and methods of research. Serum level of TNF α and TGF β_1 was determined in 45 COPD patients and 15 patients with normal function of the lungs using the kit for enzyme-linked immunosorbent assay (Bender MedSystems GmbH, Austria). CRP levels were determined according to the instructions (latex analysis, Germany).

Results of the research. Significant increase in serum level of TNF α , TGF β_1 and CRP was observed in patients with COPD, regardless of nutritional status. The highest level of TNF α was in COPD patients with obesity exceeding the corresponding indicator in patients with obesity by 1.8 times (p < 0.05), in COPD patients with normal body weight by 2.5

times ($p < 0.001$), in COPD patients with excess body weight by 2.3 times ($p < 0.001$). The highest level of TGFI₁ was in COPD patients with reduced body weight. CRP level was the highest in COPD patients with reduced body weight and obesity. The interrelation between TNF α and the level of visceral fat (positive correlation, $r = 0,310$, $p < 0,05$) was established.

Conclusions. In COPD patients with reduced body weight indicators of muscle mass and spirometry were lower but the course and prognosis of the disease was more severe. Systemic inflammation is a characteristic of all COPD patients during exacerbation of the disease, regardless the patient's

nutritional status. The most significant inflammatory process is observed in case of obesity or reduced body weight. The most significant changes in the level of serum TGFI₁ in COPD patients with reduced body weight are an indicator of both systemic inflammation and probable more evident fibrosing of lung tissue.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor β , C-reactive protein.

Надійшла 10.11.2014 року.

УДК 616.12-008.46+615.036.8+615.224

Федоров С.В.

Вплив івабрадину та ω -3 поліненасичених жирних кислот на клінічні прояви серцевої недостатності ішемічного генезу

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
serfed@i.ua

Резюме. Серцева недостатність (СН) представляє значну медичну проблему, яка охоплює понад 5,8 мільйонів осіб у США та понад 23 мільйони осіб у світі. Відомо, що ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш вагомим чинником ризику для розвитку СН. Івабрадин – новий лікувальний засіб, який вибірково блокує нещодавно відкриті I_f -канали синусового вузла і таким чином зменшує частоту серцевих скорочень. Нині препарат включений до рекомендацій по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН. ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ω -3 ПНЖК) є потужним проти-запальним чинником і також рекомендовані до використання при синдромі СН. **Мета дослідження:** вивчити динаміку клінічних проявів СН ішемічного генезу під впливом лікування з використанням івабрадину та препарату ω -3 поліненасичених жирних кислот. **Матеріал і методи дослідження.** Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженням синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були розділені на 4 групи. Проводили фізикальне обстеження та визначали рівні NT-proBNP у крові. **Висновки.** 1. Додавання івабрадину до лікувальних схем у хворих із серцевою недостатністю виявилось найбільш ефективним стосовно редукції основних ознак та симптомів синдрому. Найвища ефективність івабрадину відзначена щодо зменшення задишки (OR= 1,89; 95% CI 1,04-3,40; $p=0,05$), серцебиття (OR= 5,23; 95% CI 2,07-11,84; $p<0,001$) та болу в ділянці серця (OR= 2,53; 95% CI 1,14-5,34; $p=0,03$). 2. Комбінація івабрадину та препаратів ω -3 ПНЖК найбільш ефективна щодо в нормування рівнів сироваткового NT-proBNP.

Ключові слова: серцева недостатність, лікування, івабрадин, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, NT-proBNP.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Серцева недостатність (СН) представляє значну медичну проблему, яка охоплює понад 5,8 мільйонів осіб у США та понад 23 мільйони осіб у світі [1]. Щорічно в США в понад 550000 осіб уперше діагностують даний синдром, а загальний ризик його виникнення складає від 1 до 5 [7]. Незважаючи на лікування, СН зумовлює високий тягар захворюваності та смертності: понад 2,4 мільйонів госпіталізованих пацієнтів мають первинний чи вторинний діагноз згаданого синдрому та близько 300000 смертей прямо зумовлені ним [1].

Відомо, що ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш вагомим чинником ризику для розвитку СН [2]. Упродовж 7-8 років після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) в понад третини пацієнтів розвивається СН, головним чином, із систолічною дисфункцією лівого шлуночка [6]. Причому, перенесений ІМ зменшує тривалість життя як у чоловіків, так і в жінок. Дані реєстру OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) свідчать, що ішемія є причиною первинної

госпіталізації 15% пацієнтів із СН, обумовлює зростання внутрішньохпітальної смертності та смертності впродовж 60 і 90 днів після виписки зі стаціонару [5].

Фармакологічне лікування СН із включенням бета-адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів), сечогінних середників тощо, зменшує відсоток смертності та покращує якість життя пацієнтів. Івабрадин – новий лікувальний засіб, який вибірково блокує нещодавно відкриті I_f -канали синусового вузла, призводячи таким чином до зменшення частоти серцевих скорочень. Нині препарат включений до рекомендацій по лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС) та СН [3]. ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ω -3 ПНЖК) є потужним проти-запальним чинником і також рекомендовані до використання при синдромі СН [3].

Мета дослідження: вивчити динаміку клінічних проявів СН ішемічного генезу під впливом лікування з використанням івабрадину та препарату ω -3 поліненасичених жирних кислот.

Матеріал і методи дослідження

Обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженням синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були рандомізовані наступним чином: I група – базова терапія (89 хворих); II група (91 хворих) – базова терапія + івабрадин («Кораксан», виробництво Les Laboratoires Servier Industrie, Франція; затверджено Наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2009, реєстраційне посвідчення UA/3905/01/01 та UA/3905/01/02) - по 5 мг або 7,5 мг двічі на добу (залежно від ЧСС); III група (90 осіб) - базова терапія + ω -3 ПНЖК («Омакор», виробництво «Abbott Laboratories GmbH», США; затверджено Наказом МОЗ України №429 від 08.06.2012, реєстраційне посвідчення № UA/10147/01/01) – по 1 капсулі (1000 мг) раз на добу; IV група (87 хворих) - базова терапія + івабрадин + ω -3 ПНЖК – у наведених вище дозах. Між хворими всіх груп не було суттєвих відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах та коморбідній патології. Усі хворі з синдромом СН, яким проводилось лікування, були обстежені перед початком лікувальних заходів та через 6 місяців. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) [4]. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.