

6. Покидько М.І. Визначення судинної реактивності як показника індивідуальної схильності до спайкоутворення // *Галицький лікарський вісник, Івано-Франківськ.* — 2000. — № 1. — С. 83–86.
7. Савельев В.С., Петухов В.А. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // *Рус. мед. журнал.* — 2002. — № 9. — С. 56–62.
8. Fuller R., Gibson G.R. Modifications of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32 (suppl. 222). — P. 28–32.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ И У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

В.А. Деев, Е.П. Осипенко, Л.И. Лысак, Н.И. Роздобудько

В статье представлены данные липидного обмена в эксперименте на крысах и у хирургических больных на спаечную болезнь брюшной полости до и после хирургического вмешательства. Приведена закономерность изменений этих показателей в зависимости от степени выраженности спаечного процесса.

INVESTIGATION OF LIPID METABOLISM IN EXPERIMENT WITH LABORATORY RATS AND PATIENTS WITH PERITONEAL COMMISSURES

V.A. Deyev, K.P. Osypenko, L.I. Lysak, N.I. Rosdobudko

The article presents data on lipid metabolism in experiment with laboratory rats and patients with peritoneal commissures before and after surgery. Shown pattern changes of these parameters on the degree of severity of peritoneal commissures.

УДК 612.017.1:616.36-002

І.А. Боброва

ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С З РОЗВИТКОМ ЦИТОКІНІНДУКОВАНИХ ТИРЕОПАТІЙ

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

Гепатит С належить до найактуальніших інфекцій ХХІ сторіччя [2, 10]. Ефекти тривалого впливу HCV-інфекції на організм людини широко коливаються — від мінімальних змін до хронічного гепатиту, цирозу печінки, розвитку гепатоцелюлярної карциноми, різноманітних позапечінкових уражень [5, 6, 8]. Клінічна практика довела, що сучасні протоколи лікування хронічного гепатиту С (ХГС) потребують певного удосконалення. Це зумовлено їх обмеженою ефективністю, економічною важкодоступністю, появою резистентних штамів, великою кількістю

протипоказів і небажаних явищ (НЯ). В період противірусної терапії (ПВТ) у хворих на гепатит С знижується якість життя за рахунок таких НЯ, як грипоподібний синдром, артралгії, депресія, алопеція, астено-вегетативний синдром зі зниженням працездатності, активності та життєвого тону тощо [12]. Дослідження встановили, що через НЯ 5–10% пацієнтів відмовляються від лікування ще на початку курсу, а до 20% не закінчують ПВТ. Токсична дія противірусних препаратів посилює чутливість до інфекційних збудників та імунологічні зсуви, підвищує ризик аутоімунних ускладнень [4,9]. До аутоімунних ускладнень ПВТ, які знижують якість життя та прихильність пацієнтів до терапії належить цитокініндукована тиреопатія (ЦІТ) [7].

За даними І.В.Бабаченко [1] та інших дослідників, при ХГС відбувається підвищення прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (ІЛ) -1, фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- α) та інших, а лікування інтерфероном-альфа (ІФН- α) ще більше підвищує їх продукцію [3, 11, 13, 15]. Виникає функціональний дисбаланс системи цитокінової регуляції, а далі — структурно-морфологічний дисбаланс всієї системи імунореактивності [14].

Стан та динаміка прозапальних цитокінів при ЦІТ, асоційованих з гепатитом С, досі не вивчались, тому їх вивчення є обґрунтованим для удосконалення методів патогенетичної корекції.

Мета дослідження: дослідити вміст прозапальних цитокінів — ІЛ -8 та TNF- α у хворих з виникненням ЦІТ на тлі гепатиту С.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Курс комбінованої ПВТ в поліклініці ДУ "ІЕІХ" протягом останніх 6 років призначений і здійснений 294 пацієнтам з хронічним гепатитом С (RNA HCV+). Середній вік пацієнтів — $36,21 \pm 1,23$ років. Більшість обстеженого контингенту становили чоловіки — 60,54% (178 чоловіків). В плані характеристики біохімічної та вірусологічної активності встановлено: середній показник аланін-амінотрансферази (АЛАТ) до початку ПВТ досягав $100,03 \pm 9,37$ О/л, аспартат-амінотрансферази (АсАТ) — $58,26 \pm 6,0$ О/л, RNA HCV — $5,9 \pm 4,4 \cdot 10^6$ МО/мл. Встановлено такий розподіл хворих за генотипами HCV: gen. — 1 — у 57,82% хворих (переважно 1b), з них 4 особи мали комбінацію gen. — 1+ gen. — 2/або 3; gen. — 2 мали 4,42%, gen. — 3 — 35,71%, інші

генотипи — 2,04% обстежених (у них генотипи 1-2-3 не встановлені).

Курс комбінованої ПВТ за стандартними схемами тривав від 24 до 48 тижнів (в залежності від генотипу вірусу). Більшість пацієнтів 59,18% (174) отримували пегільовані ІФН (α -2а або α -2b) з рибавірином. Під час ПВТ у 39 пацієнтів (13,27%) діагностована цитокініндукована тиреопатія на підставі клініко-лабораторних даних (показники тиреоїдної панелі) та ультрасонографічної картини (2 група). Хворі без тиреоїдної патології склали 1 групу. Відповідно з метою роботи, пацієнтам проведені багаторазові дослідження рівня прозапальних цитокінів — інтерлейкіну та TNF- α до початку лікування та в його процесі.

Контрольну групу склали 68 умовно здорових донорів. Вміст ІЛ-8 визначали за допомогою імуноферментного аналізу набором реагентів “А-8762”, “ІЛ-8-ИФА-БЕСТ”; TNF- α визначали набором реагентів “А-8756”, “альфа-ФНО — ИФА-БЕСТ” для кількісного визначення їх рівня (ЗАТ “Вектор Бест”, Росія) згідно до інструкцій виробника. Статистична обробка даних та їх аналіз проводилися на ЕОМ з використанням пакету програм SPSS (версія 17 та додатку Microsoft Office Excel 2007) та критерія Ньюмена–Кейлса.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як контрольну групу використано результати дослідження концентрації цитокінів сироватки (плазми) крові 68 умовно здорових донорів у віці 20–50 років. Взяття крові здійснювалось з 9 до 11 годин. Рівень ІЛ-8 в контрольній групі коливався у діапазоні від 0 до 10 пг/мл, середній показник становив $2,01 \pm 0,97$ пг/мл. Середня концентрація TNF- α складала $0,59 \pm 0,57$ пг/мл (у діапазоні 0–5,9 пг/мл).

Аналіз динамічного вивчення ІЛ-8 в 1 групі без тиреоїдної патології встановив значне підвищення значення цього цитокіну в порівнянні з контролем >12 разів ще до початку ПВТ: $25,66 \pm 7,15$ пг/мл і $2,01 \pm 0,97$ пг/мл відповідно (табл. 1).

Як видно з табл. 1, протягом перших трьох місяців лікування ІЛ-8 стрімко знижувався до 11,6 пг/мл. Надалі в наступні контрольні терміни — в 6 місяців і 9-11 місяців зафіксовано незначне підвищення середньої концентрації ІЛ-8 у межах біля ≈ 14 пг/мл (рис. 1).

Для визначення залежності середніх значень ІЛ-8, TNF- α від тривалості лікування ХГС для хворих без ознак патології щитовидної залози (ЩЗ) та для хворих з ЦІТ, а також від тижня

Таблиця 1

Динаміка прозапальних цитокінів в процесі противірусної терапії у хворих на гепатит С без ознак тиреопатії та з ознаками цитокініндукованої тиреопатії

Прозапальні цитокіни, пг/мл	Хворі без ознак тиреопатії (1 група)	Хворі з ознаками тиреопатії (2 група)	Здорові люди (донори), n=68
<i>До противірусної терапії</i>			
ІЛ-8	$25,66 \pm 7,15$, n=177	$29,54 \pm 16,67$, n=37	$2,01 \pm 0,97$
TNF- α	$1,57 \pm 0,40$, n=149	$2,46 \pm 1,67$, n=36	$0,59 \pm 0,57$
<i>Через 1 міс. після противірусної терапії</i>			
ІЛ-8	$11,66 \pm 2,29$, n=94	$15,66 \pm 5,71$, n=37	$2,01 \pm 0,97$
TNF- α	$1,19 \pm 0,41$, n=89	$1,14 \pm 0,62$, n=33	$0,59 \pm 0,57$
<i>Через 3 міс. після противірусної терапії</i>			
ІЛ-8	$11,67 \pm 2,27$, n=56	$15,66 \pm 5,71$, n=37	$2,01 \pm 0,97$
TNF- α	$1,12 \pm 0,52$, n=52	$1,14 \pm 0,62$, n=33	$0,59 \pm 0,57$
<i>Через 6 міс. після противірусної терапії</i>			
ІЛ-8	$14,98 \pm 3,71$, n=46	$21,51 \pm 9,44$, n=32	$2,01 \pm 0,97$
TNF- α	$1,32 \pm 0,65$, n=46	$2,53 \pm 1,37$, n=35	$0,59 \pm 0,57$
<i>Через 9-11 міс. після противірусної терапії</i>			
ІЛ-8	$13,88 \pm 5,64$, n=27	$19,49 \pm 15,58$, n=14	$2,01 \pm 0,97$
TNF- α	$1,58 \pm 0,80$, n=27	$3,33 \pm 2,56$, n=17	$0,59 \pm 0,57$

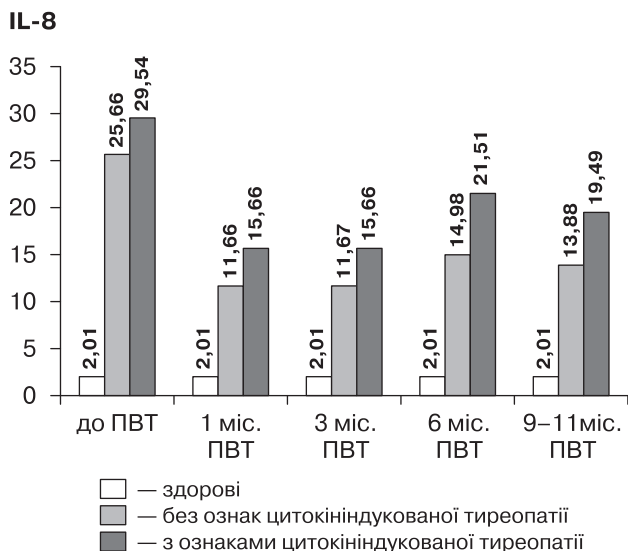


Рис. 1. Показники інтерлейкіну ІЛ-8 у хворих на хронічний гепатит С в процесі терапії в залежності від стану щитовидної залози

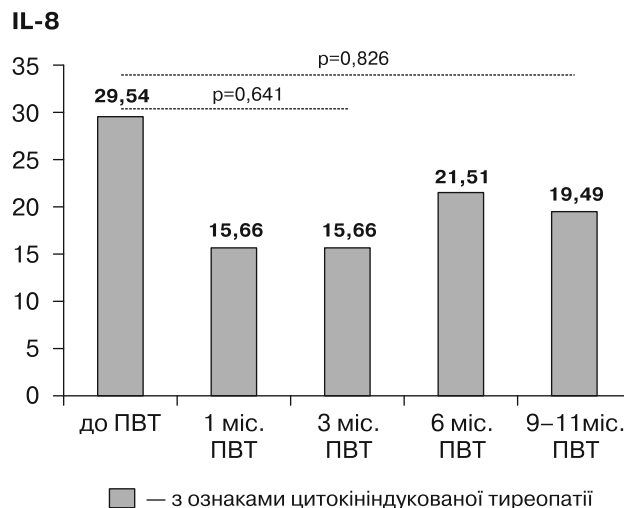


Рис. 2. Вміст ІЛ-8 у хворих на гепатит С з тиреопатіями в процесі протівірусної терапії

спостереження для групи здорових людей використовувався двохфакторний дисперсійний аналіз. Як фактори приймалися — група хворих на лікуванні чи здорових людей під спостереженням; тривалість лікування чи спостереження, яка характеризувалася такими часовими точками — до ПВТ, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 9–11 місяців ПВТ чи спостереження. Статистично значимої різниці у пацієнтів 1 групи (без ЦІТ) між показниками ІЛ-8 в різні терміни протівірусної терапії не виявлено ($p>0,05$).

Оцінка вмісту ІЛ-8 у хворих з розвитком ЦІТ (2 гр.) визначив перевищення середньої концентрації в усі терміни обстеження в порівнянні з групою без тиреопатій (1 гр.) і, особливо, в порівнянні з контрольною групою. До лікування

середній рівень цього інтерлейкіну був найвищим в другій групі і становив $29,54 \pm 16,67$ пг/мл проти $25,66 \pm 7,15$ пг/мл першої групи (рис. 1).

Рис. 1 демонструє, що в процесі ПВТ ІЛ-8 при ЦІТ перебільшував значення пацієнтів без ЦІТ від 1,36 до 1,44 рази. Однак, різниця не є статистично значимою в жоден термін ($p>0,05$) (рис. 2–3). При аналізі змін ІЛ-8 у пацієнтів з тиреодними ускладненнями в різні контрольні періоди дослідження відмінності також статистично не значимі (рис. 2).

За рівнем ІЛ-8 не виявлено статистично значимої різниці між 1 та 2 групами та в залежності від тривалості лікування ($p>0,05$) за критерієм Ньюмена-Кейлса. Однак, виявлено статистично значиме підвищення цього інтерлейкіну, як

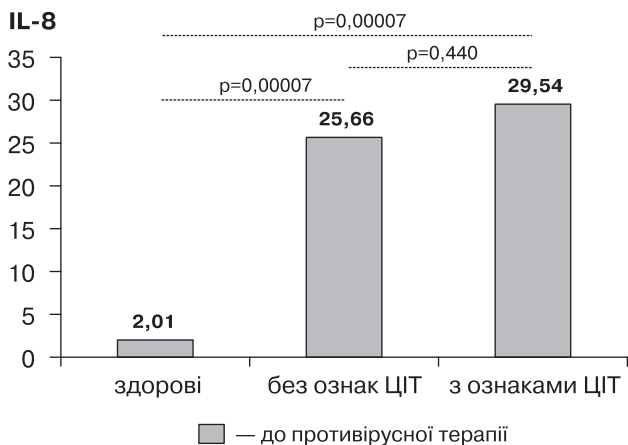


Рис. 3. Вміст ІЛ-8 до початку терапії у пацієнтів з гепатитом С без наступних ознак тиреопатії і з ознаками тиреопатії

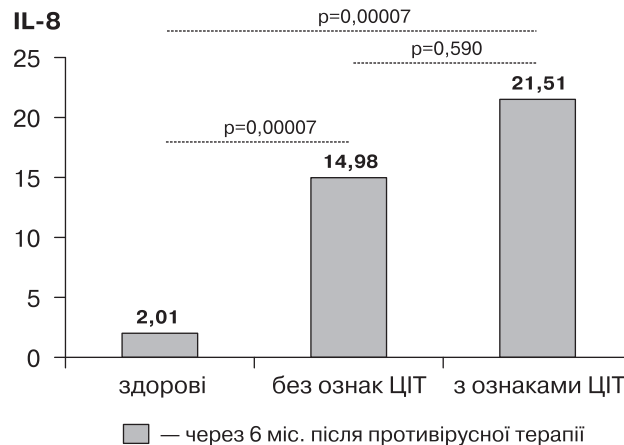


Рис. 4. Вміст ІЛ-8 через 6 місяців протівірусної терапії у хворих на гепатит С без ознак тиреопатії і з ознаками тиреопатії

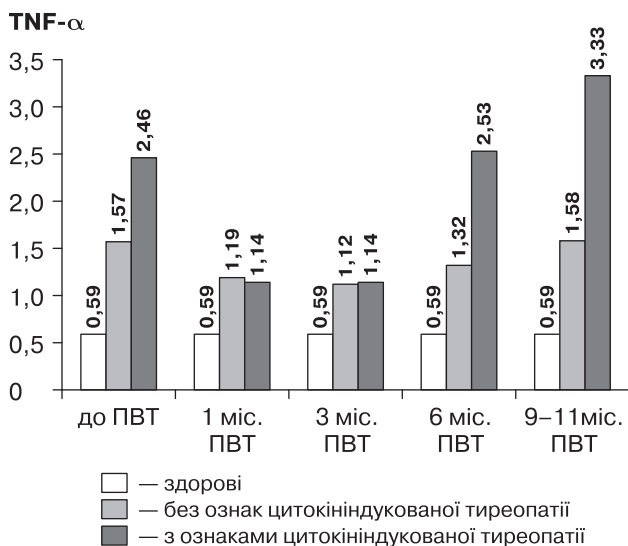


Рис. 5. Вміст TNF- α в динаміці терапії у пацієнтів з гепатитом С в залежності від наявності тиреопатії

в першій, так і в другій групах в порівнянні з контролем в усі терміни дослідження ($p < 0,05$) (рис. 3, 4).

В обох групах хворих на гепатит С статистично більш суттєвий рівень IL-8 в порівнянні з групою здорових людей ($p = 0,00007$). Проте, не виявлено статистично значимої різниці у середніх значеннях IL-8 в залежності від терміну лікування.

TNF- α до початку ПВТ був підвищеним в першій групі до $1,57 \pm 0,40$ пг/мл і, особливо, в другій групі — $2,46 \pm 1,67$ пг/мл. Рис. 4 підтверджує, що в подальші 3 місяці лікування TNF- α знижувався в обох групах майже паралельно. В 6-місячний термін і останній термін спостереження відмічене стрімке збільшення фактору некрозу пухлин у хворих з патологією ЩЗ — $2,53 \pm 1,37$ пг/мл і $3,33 \pm 2,56$ пг/мл відповідно. Саме в цей період у пацієнтів з тиреоїдною патологією спостерігались її кульмінаційні прояви.

Виявлено статистично значиму різницю у рівнях TNF- α між хворими на гепатит С (як без тиреопатії, так і з ознаками тиреопатії) і здоровими донорами в усі без виключення терміни спостереження ($p = 0,005$). Порівняльний аналіз між першою та другою групами визначив статистично значиму різницю концентрації TNF- α тільки в 6 місяців терапії та 9–11 місяців ($p < 0,05$); в інші терміни різниця не значима. При порівнянні його вмісту в сироватці крові пацієнтів з патологією ЩЗ в динаміці лікування статистично значима різниця не отримана в жодний термін, що ілюструє рис. 6.

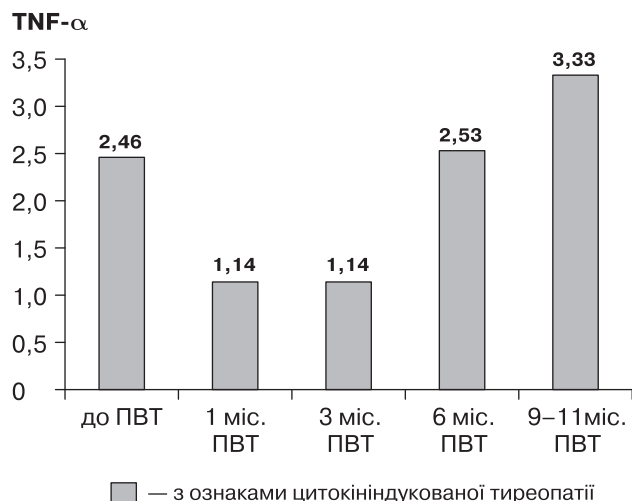


Рис. 6. Динаміка TNF- α у пацієнтів з гепатитом С, ускладненим цитокініндукованою тиреопатією під час протівірусної терапії

Зміна прозапальних цитокінів IL-8, TNF- α є системною реакцією імунної системи на патологічний процес, і вона була більш вираженою у хворих з ЦІТ. Однак, згідно отриманих даних, можна припустити, що IL-8 більше реагує на інфекційний процес — хронічний гепатит С, а TNF- α більше реагує при ушкодженні ЩЗ, а саме ЦІТ.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені цитокіни IL-8 і TNF- α у хворих на гепатит С з розвитком тиреопатії та з незмінною ЩЗ перевищували контрольні значення в усі терміни спостереження — до лікування і при його проведенні. Однак, вихідне підвищення у хворих з наступним розвитком ЦІТ було більшим, що може свідчити про більш виражену імунну дисфункцію і певну “налаштованість” цитокінової системи на розвиток запальних ускладнень.

2. У хворих з тиреоїдною патологією IL-8 мав найвищі значення до протівірусної терапії і до розвитку тиреоїдних ускладнень з подальшим помірним зниженням. Можливо його використання як додаткового непрямого предиктора розвитку цитокініндукованої патології ЩЗ при плануванні ПВТ.

3. Динаміка TNF- α мала майже протилежний характер відносно IL-8 — максимальні значення TNF- α зафіксовані у пацієнтів з тиреоїдними ускладненнями при їх розпалі, в пізні терміни лікування (після 6 місяців).

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні “поведінки” протизапальних цитокінів

у хворих на гепатит С, лікування яких ускладнилось за рахунок тиреоїдної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаченко И.В. Рекомбинантный ИЛ-2 — Ронколейкин — в терапии инфекционных заболеваний у детей / И.В. Бабаченко, Т.К. Стебунова, И.В. Ульянова // АДАИР. — 2005. — Vol. 6 (Suppl. 1). — P. 233.
2. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 4–9.
3. Громашевська Л.Л. Рівень цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — №1. — С. 66–68.
4. Журкин А.Т. Вирусные гепатиты: Уч. пособие / А.Т. Журкин. — СПб, 2004. — 62 с.
5. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // Терапевт. архив. — 1998. — № 11. — С. 9–16.
6. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Росс. мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 13–18.
7. Игнатова Т.М. Качество жизни больных на противовирусной терапии // Гепатол. форум. — 2006. — № 2. — С. 4–8.
8. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Информ. бюл. “Вирусные гепатиты”. — 2000. — № 2. — С. 5–6.
9. Попович А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / А.М. Попович, В.Н. Егорова. — К., 2007. — 39 с.
10. Руководство Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение инфекции вирусного гепатита С // Сучасна гастроентерологія. — Ч. 1. — 2011. — № 6. — С. 7–17; Ч. 2. — 2012. — № 1. — С. 7–18; Ч. 3. — 2012. — № 2. — С. 7–16.
11. Чабан Т.В. Взаємозв'язок процесів ПОЛ/АОС, системи цитокінів, клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція: Автореф. дис. ... докт. мед. наук (14.01.13 — Інфекційні хвороби). — Одеса, 2008. — 36 с.
12. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55, № 2. (Epub. ahead of. print).
13. Fan X.G. Determination of serum cytokines in individuals with HCV-infection / X.G. Fan, W.E. Liu, C. Li // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuushang Bing Du Xue Za Zhi. — 2001. — Vol. 14 (12). — P. 145–147.
14. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis / M.G. Neuman, J.P. Behamou, I.M. Malkiewicz et al. // J. Viral Hepat. — 2002. — Vol. 9. — P. 134–140.
15. Elevated levels of interleukin — 8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy / S.J. Polyak, K.S. Khabar, M. Rezeig, O.R. Gretch // J. Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 6209–6211.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С С РАЗВИТИЕМ ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННЫХ ТИРЕОПАТИЙ

И.А.Боброва

У больных гепатитом С с развитием цитокининдуцированных тиреопатий изучено содержание провоспалительных цитокинов ІЛ-8 и TNF- α в динамике противо-

вирусной терапии. Установлены тенденции их изменений в зависимости от состояния щитовидной железы.

CONTENTS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH HEPATITIS C WITH THE DEVELOPMENT OF CYTOKINE-INDUCED THYROPATHY

I.A. Bobrova

The amounts of proinflammatory cytokines ІЛ-8 and TNF- α were studied dynamically in the process of antiviral therapy in patients with cytokine-induced thyropathy on hepatitis C. The trends of their changes in depending condition of thyroid gland were found.

УДК 616.152.11:616.12-089

А.О. Остапенко, В.С. Якушев

ПОКАЗНИКИ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО СТАНУ КАРДИОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

ДЗ “Запорізька медична академія післядипломної освіти”, м. Запоріжжя, Кафедра лабораторної діагностики та загальної патології

Аорто-коронарне шунтування (АКШ) в умовах штучного кровообігу (ШК) призводить до цілого ряду змін в нервово-гуморальній регуляції та метаболізмі [6], які є основою системної запальної відповіді (СЗВ) та як наслідок розвитку синдрому поліорганної недостатності [7]. Зокрема, збільшується вміст лактату, малонового діальдегіду (МДА), зменшується вміст антитромбіну ІІІ, стимулюється фібриноліз, зростає викид в кров цитокінів, а також формується низька реактивність нейтрофілів [5, 8]. Проте, враховуючи ці дані, пов'язані з розвитком СЗВ при АКШ, механізм його є невиясненим [4]. Важливим в розумінні механізмів розвитку СЗВ при АКШ є кислотно-лужний стан (КЛС) [1, 3] та водно-мінеральний обмін [2, 3], особливо на найбільш ранніх стадіях після операції.

Метою дослідження було вивчення показників КЛС та концентрації K^+ , Na^+ , Ca^{2+} у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) протягом 24 годин після проведення АКШ в умовах ШК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження, проведене на 20 хворих ІХС 3–4 функціонального класу, післяінфарктним кардіосклерозом та недостатністю кровообігу І–ІІІ функційного класу по NYHA яким виконано АКШ.