

ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ РОЗЛАДІВ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ГІПЕРТОНІЧНО ХВОРОБИ

Л.Р.Боброннікова, О.М.Біловол, І.В.Летік
Харківський національний медичний університет

Вступ

Важлива роль при визначенні особливостей перебігу та прогнозу поєднаних захворювань внутрішніх органів належить оцінці стану імунної системи. При коморбідному перебігу хронічного холециститу (ХХ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) ініціюється механізм імуннозапальної активації, який включає стимуляцію синтезу гуморальних медіаторів запалення - цитокінів [1, 3]. Ступінь напруженості і збалансованості імунної системи у хворих на ХХ з ГХ визначає специфічність і критерії тяжкості клінічного перебігу захворювання, що обумовлено широким спектром фізіологічних ефектів цих медіаторів: індукцією синтезу гострофазових білків в печінці, посиленням експресії адгезивних молекул, стимуляцією вивільнення вазодепресорних простагландинів та індукцією синтезу оксиду азоту із ендотелію. При запальному процесі в ЖМ макрофаги печінки виділяють прозапальні цитокіни, під дією яких активується ендотелій, який перетворюється в місце фіксації лейкоцитів [8,9]. Прозапальні цитокіни спроможні індукувати загибель кардіоміоцитів, що супроводжується структурно-функціональними змінами міокарду лівого шлуночка і може визначати перебіг поєднаної патології. Патогенетична гетерогенність поєднаних ХХ з ГХ спонукає до необхідності удосконалення профілактики, діагностики та лікування даної категорії хворих [5, 6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом

науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування методів лікування хронічних холециститів" (№ держреєстрації 0103U2560104).

Мета дослідження - порівняльна оцінка ефективності терапевтичних комплексів та їх впливу на показники функціонального стану міокарду і центральної гемодинаміки та рівні вмісту цитокінів в сироватці крові у хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні прийняло участь 80 хворих на ХХ в поєднанні з ГХ II стадії. Середній вік хворих склав $41,07 \pm 4,6$ років. Діагноз ХХ та ГХ встановлено на підставі скарг хворого, даних об'єктивного дослідження, анамнестичних даних та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) у відповідності з рекомендаціями МКХ-Х (1998) та Уніфікованої класифікації хвороб органів травлення НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ, 1998) [2], рекомендацій ВООЗ, ESH/ESC (2007) та Української асоціації кардіологів (2004) [4, 7]

Ехокардіографічне дослідження проводили на ехосонографі "SSD-280 LS" (Японія). В процесі дослідження визначали наступні параметри: кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систоличний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ); середню швидкість циркулярного скорочення волокон міокарду ЛШ (Vcf, 1/с); ступінь скорочення передньо-заднього розміру ЛШ (СУ); відносну товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП); фракцію викиду (ФВ) розраховували як відношення ударного об'єму (УО) до КДО за формулою $(ФВ \cdot УО / КДО \times 100 \%)$; визначення за допомогою пульсової доплер-ехокардіографії кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ розраховано за методикою Teichholz L.; масу міокарду ЛШ (ММЛШ) визначали за методикою Penn.

Концентрацію цитокінів визначали твердофазним імуноферментним методом з використанням пероксидази хрому в якості

індикаторного ферменту. Для визначення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та TNF- α використовували спеціальні тест-системи "Immunotech" (Франція) за методиками виробника.

В процесі дослідження всі пацієнти були розподілені на групи: хворим першої групи ($n_1=43$) проводилася базисна терапія (урсофальк, гастроцепін, холагогум, бісопролол, лізиноприл (терапевтичний комплекс (ТК -I); хворим другої групи ($n_2=37$) додатково до комплексної терапії призначався препарат Магне В6, до складу якого входять 470 мг магнію лактату та 5 мг піридоксину гідрохлориду, по 1 таблетці тричі на добу після їжі та Омакор по 1 таблетці на добу (ТК-II).

Математично-статистичні розрахунки виконували на IBM PC при допомозі пакету прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

Отримані результати і їхнє обговорення

Під впливом проведеної терапії в першій та другій групах визначено позитивні зміни функціональних параметрів серця.

Ефективність застосування терапевтичних комплексів підтверджена індексами клінічної ефективності. Так в групі хворих, які отримували ТК-1 достовірних змін досягнуто за показниками: КСО, ФВ, САТ, ДАТ та Vcf, 1/с. Аналогічна закономірність впливу комплексної терапії виявлена при застосуванні ТК-2. Порівняльний аналіз ефективності двох ТК дозволив визначити, що найбільш впливовими змінами гемодинамічного профілю та морфо-функціонального стану міокарду є (перші три ранги): зменшення ДАТ (КЕЛ=0,44 од), зменшення САТ (КЕЛ=0,35 од) та, відповідно, зменшення КСО (КЕЛ=0,30 од). Саме за рахунок цих показників, у разі застосування ТК-2, досягнуто більшої ефективності лікування. Показники ДАТ у хворих другої групи змінилися більш значимо (з $106,1 \pm 8,4$ мм рт ст. до $84,1 \pm 7,3$ мм рт ст) у порівнянні з хворими першої групи (з $104,9 \pm 7,2$ мм рт ст. до $88,4 \pm 1,6$ мм рт ст). Аналогічний змін зазнав і рівень САТ (перша група - з $171,6 \pm 9,6$ мм рт ст., до - $129,2 \pm 9,8$ мм рт ст; друга - до лікування $173,8 \pm 10,9$ мм рт ст.; після - $84,1 \pm 7,3$ мм рт ст) та, як інтегральний індикатор гемодинамічного профілю, зменшився

і КСО (перша група - з $52,7 \pm 1,2$ см³; до $49,8 \pm 0,1$ см³; друга - з $53,8 \pm 1,0$ см³; до $49,3 \pm 1,2$ см³); достовірних позитивних ($p < 0,05$) змін КДО досягнуто лише у разі застосування ТК-2.

Таблиця 1

Морфо-функціональні зміни міокарду у хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби на етапах лікування

Показник	Зміни показників на етапах лікування						Індикатори оцінки клінічної ефективності	
	Терапевтичний комплекс - I			Терапевтичний комплекс - II				
	до	після	I _{КЕ}	до	після	I _{КЕ}	К _{ЕЛ}	ρ
КСР, см	3,78 +0,24	3,67 +0,91	0,97	3,81 +0,33	3,64 +0,36	0,96	0,17	5
КДР, см	5,17 +0,12	5,09 +0,34	0,98	5,19 +0,47	5,1 +0,2	0,98	0,04	-
КДО, мл	138,4 +8,1	132,66 +7,62	0,96	138,9 +2,41	131,9 +1,1*	0,95	0,09	9,5
КСО, мл	52,7 +1,2	49,8 +0,1*	0,94	53,8 +1,0	49,3 +1,2*	0,92	0,30	3
УО, мл	76,41 +4,18	78,42 +8,31	1,03	76,2 +5,74	79,01 +9,20	1,04	0,12	8
ФВ, %	60,82 $\pm 1,34$	64,03 +0,14*	1,05	60,9 +2,07	65,28 +0,36*	1,07	0,22	4
САТ мм рт ст	171,6 +9,6	129,2 +9,8*	0,75	173,8 +10,9	122,8 +9,7*	0,71	0,35	2
ДАТ мм рт ст	104,9 +7,2	88,4 +1,6*	0,84	106,1 +8,4	84,1 +7,3*	0,79	0,44	1
ЧСС уд/хв	77,3 +2,1	74,5 +3,3	0,96	79,1 +2,2	74,2 +2,9	0,94	0,24	6
Vcf, 1/с	1,30 $\pm 0,04$	1,40 +0,02*	1,08	1,30 +0,04	1,41 +0,03*	1,08	0,09	9,5
СУ, %	44,28 $\pm 5,72$	46,22 +4,73	1,04	44,73 +1,01	47,28 +0,51*	1,06	0,15	7
ТМШП, см	1,13 $\pm 0,05$	1,11 +0,01	0,98	1,13 +0,04	1,11 +0,02	0,98	0,00	-
ММлш, г	176,2 $\pm 8,7$	175,3 +5,2	1,00	176,4 +9,2	176,02 +7,36	1,00	0,00	-

Примітка: * - $p < 0,05$ достовірність відмінностей показників до та після лікування; I_{КЕ} - індекс клінічної ефективності; К_{ЕЛ} - коефіцієнт клінічної ефективності; ρ - ранг клінічного ефекту

Удосконалений терапевтичний комплекс (ТК-2) мав більш виразний протизапальний і стабілізаційний ефект по відношен-

ню до інтерлейкінів та TNF- α . В першій групі хворих встановлено зниження рівнів вмісту інтерлейкінів в сироватці крові: ІЛ-1 β на 43,24 %; ІЛ-4 на 32,02 %; ІЛ-6 на 40,32 %; тенденційне зниження TNF- α на 3,86 %. Аналогічна, більш виразна динаміка спостерігалася в другій групі пацієнтів: зниження рівнів ІЛ-1 β на 56,82 %; ІЛ-4 на 41,51 %; ІЛ-6 на 40,80 %; TNF- α на 20,76 %.

Ефективність застосування двох терапевтичних комплексів підтверджена індексами клінічної ефективності, що пояснюється підвищенням імунної реактивності хворих. Якщо при ТК-1 досягнуто значимого зменшення ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, то ТК-2 забезпечив більш повноцінний протизапальний ефект за рахунок додаткового та більш виразного зменшення вмісту TNF- α . Порівняльний аналіз ефективності двох ТК виявив (рис.1), що найбільш впливовими змінами інтерлейкінового профілю у разі застосування ТК-2 є, насамперед, достовірне зниження вмісту TNF- α , ІЛ-4, ІЛ-1 β . У цілому, клінічна ефективність застосування ТК-2 стосовно впливу на імунореактивність полягає у більш виразному протизапальному ефекті.

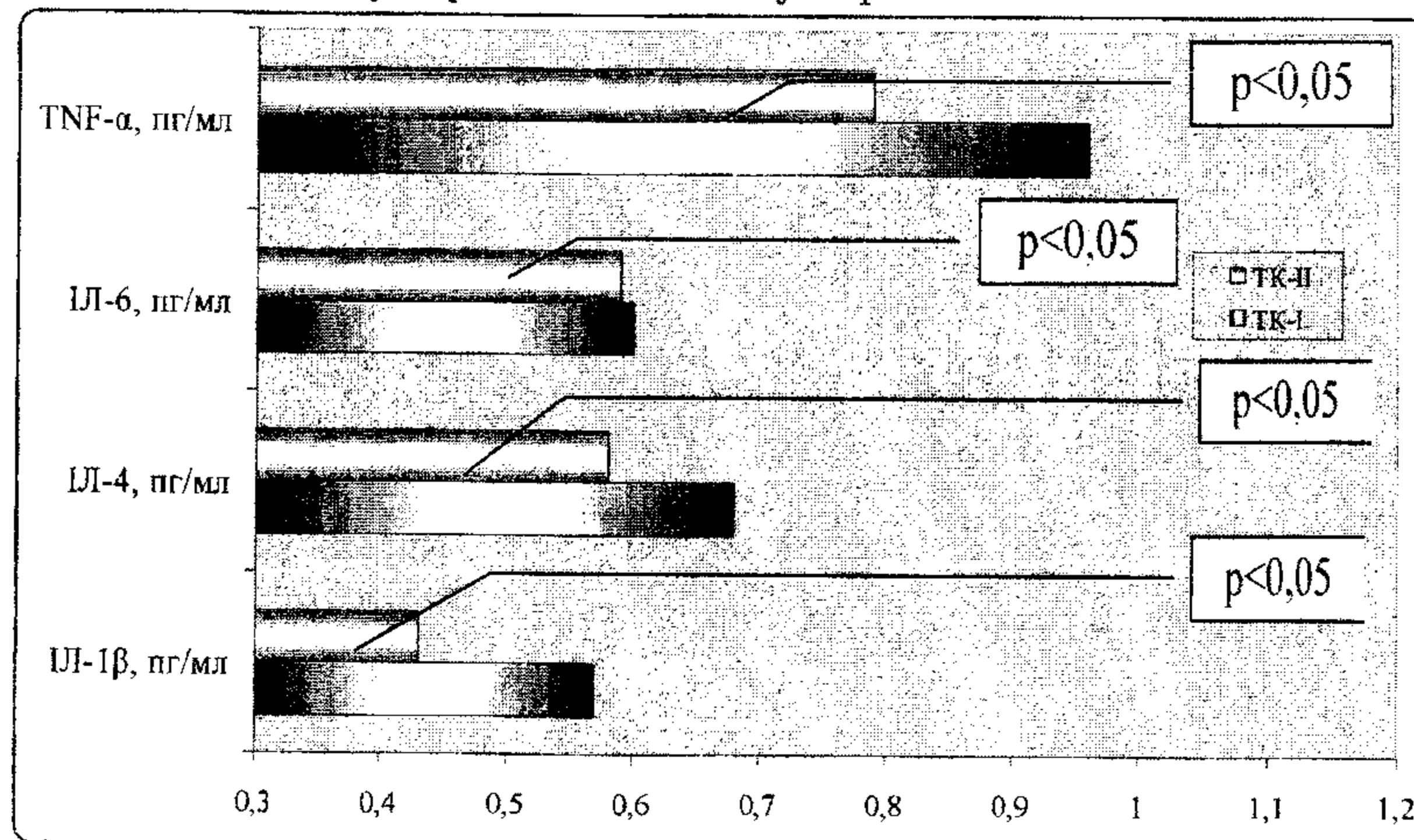


Рис.1 Достовірні зміни інтерлейкінового профілю у хворих з поєднаною патологією за рахунок застосування удосконаленого терапевтичного комплексу.

Встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між функціональними параметрами серця і рівнем вмісту інтерлейкінів в першій групі хворих: КСО і ІЛ-1 β ($r=0,241$); КДО і ІЛ-1 β ($r=0,272$); в другій групі: КСО і ІЛ-1 β ($r=+0,284$); КДО і ІЛ-1 β ($r=+0,302$). Удосконалений терапевтичний комплекс (ТК-2) сприяв більш значущому зниженню кореляційної напруги між показниками КСО і КДО та ІЛ-4, ІЛ-6: I група - ІЛ-4 і КСО ($r=0,291$); ІЛ-4 і КДО ($r=0,303$); ІЛ-6 і КСО ($r=0,274$); ІЛ-6 і КДО ($r=0,312$); II група - ІЛ-4 і КСО ($r=0,241$); ІЛ-4 і КДО ($r=0,287$); ІЛ-6 і КСО ($r=0,254$); ІЛ-6 і КДО ($r=0,294$); встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між КСО та КДО і TNF- α : I група: TNF- α і КСО ($r=0,363$); TNF- α і КДО ($r=0,321$); II група - TNF- α і КСО ($r=0,295$); TNF- α і КДО ($r=0,301$). В обох групах хворих після проведеного лікування встановлено зворотній взаємозв'язок між фракцією викиду та ІЛ-1 β і TNF- α : I група - ІЛ-1 β і ФВ ($r=-0,311$; $p < 0,05$); TNF- α і ФВ ($r=-0,328$; $p < 0,05$); II група - ІЛ-1 β і ФВ ($r=-0,302$; $p < 0,05$); TNF- α і ФВ ($r=-0,314$; $p < 0,05$). Отже, негативна інотропна дія цитокінів сприяє низькому серцевому викиду і високому внутрішньосерцевому тиску.

Висновки

1. Застосування удосконаленого терапевтичного комплексу сприяло покращенню функціонального стану та скоротливої здатності міокарду, збільшенню міокардіального та коронарного резервів серця, що дозволяє попередити прогресування захворювання і сприяє процесам відновлення функції ендотелію, а також позитивним змінам показників специфічної імунної системи, дисбаланс якої пов'язаний із хронічним перебігом захворювання та активністю процесу.

2. Запропонований терапевтичний комплекс патогенетично більш адекватний, а його клінічне застосування дозволяє досягти більшої ефективності на різних рівнях функціонально-метаболічного континууму у хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби.

3. Вважаємо доцільним в подальшому продовжити дослідження у напрямку ефективності впливу запропонованого те-

рапевтичного комплексу на інші патогенетичні ланки хронічного холециститу в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Література

1. Пасиешвили Л.М. Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных с артериальной гипертензией / Л.М.Пасиешвили, В.М. Власенко // *Український терапевтичний журнал*. - 2004. - № 2. - С. 22-25.
2. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів : методичні рекомендації / О.Я.Бабак, І.Е. Кушнір. - Харків, 2000. - 32 с.
3. Хворостинка В.Н. Патогенетические механизмы хронических холециститов / В.Н.Хворостинка, Л.Р.Бобронникова, И.А.Ильченко // *Сучасна гастроентерологія*. - 2004. - № 3 (18). - С. 32-34.
4. Chung S.C. Chronic acalculous cholecystitis / S.C. Chung // *Postgrad Med*. - 1995. - Vol. 98, № 3. - P. 199-204.
5. Бабак О.Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О.Я.Бабак, Н.А.Кравченко // *Укр.терапевтичний журнал*. - 2005. - № 2. - С. 89-97.
6. Пасиешвили Л.М. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования хронического энтерита и колита / Л.М.Пасиешвили, Е.В.Супрун // *Врачебная практика*. - 2002. - № 1. - С. 89-91.
7. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism / L.Oleksowicz, Z.Mrowiec, D.Zuckerman [e.a.] // *Thromb. Haemostasis*. - 2001. - Vol. 72. - P. 302-308.
8. Ковалёва О.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 / О.Н.Ковалёва, Т.Н.Амбросова // *Врачебная практика*. - 2001. - № 2. - С. 94-98.
9. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. - Київ: Наукова думка, 1998. - 317 с.

Резюме

Бобронникова Л.Р., Біловол О.М., Летік І.В. Патогенетична корекція гемодинамічних розладів та цитокинового профілю у хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби.

Обстежено 80 пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби. Проведено порівняльну оцінку ефективності лікування двома терапевтичними комплексами. Встановлено, що використання удосконаленого терапевтичного комплексу із застосуванням препаратів Магне В-6 та Омакор сприяло поліпшенню функціонального стану та скоротливої здатності міокарду, а також показників цитокинового профілю.

Ключові слова: хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба, гемодинамічні розлади, цитокиновий профіль.

Резюме

Бобронникова Л.Р., Беловол А.Н., Летик И.В. Патогенетическая коррекция гемодинамических нарушений и цитокинового профиля у пациентов с сочетанным течением хронического холецистита и гипертонической болезни.

Обследовано 80 пациентов с сочетанным течением хронического холецистита и гипертонической болезни. Проведена сравнительная оценка эффективности лечения двумя терапевтическими комплексами. Установлено, что использование усовершенствованного терапевтического комплекса с применением препаратов Магне В-6 и Омакор способствовало улучшению функционального состояния и сократительной способности миокарда, а также показателей цитокинового профиля.

Ключевые слова: хронический холецистит, гипертоническая болезнь, гемодинамические нарушения, цитокиновый профиль.

Summary

Bobronnikova L., Bilovol A., Letik I. The pathogenetic correction of hemodynamic infringements and interleykines at patients with chronic cholecystitis and hypertensive.

It was investigated 80 patients with chronic cholecystitis and hypertensive. The comparative estimation of efficiency of treatment by two therapeutic complexes is spent. It is established that the application of improved therapeutic complex which includes the preparation Magne В-6 and Omakor promoted improvement of a functional condition and retractive to ability of a myocardium.

Key words: chronic cholecystitis, hypertensive, hemodynamic infringements, interleykines.