

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА**Х.О.Сабковська***ДЗ "Луганський державний медичний університет"***Вступ**

Артеріальну гіпертензію на сьогоднішній день можна розцінювати як масштабну неінфекційну пандемію ХХІ сторіччя [7,8]. Підвищений артеріальний тиск мають близько 40% населення України, тобто 5 млн. осіб [4]. Згідно з Римським III Консенсусом (2006) синдром подразненого кишечника (СПК) - функціональний кишковий розлад, при якому абдомінальний біль або дискомфорт асоціюється з дефекацією або зміною поведінки кишечника та особливостями дефекації. В розвинутих країнах розповсюдженість СПК серед населення складає 30% [1,6]. Спільним для АГ та СПК є не тільки їх значна розповсюдженість, але і психоемоціональні прояви, метаболічні порушення, особливо ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня у крові хворих активних форм кисню [5,6]. До сьогодні також залишається недостатньо відома роль імунної системи в патогенезі АГ та СПК, зокрема, привертає увагу питання про патогенетичне значення дисбалансу цитокінів при даній патології. Однак, незважаючи на проведені дослідження, питання щодо впливу цитокінів (ЦК) на перебіг ГХ в сполученні з СПК залишаються не вивченими.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до комплексного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ "Луганський державний медичний університет" і являє собою фрагмент теми НДР: «Оцінка ефективності фітозасобів у хворих зі сполученою патологією серцево-судинної та травної систем» (№ держреєстрації 0109U004606).

Метою роботи було вивчення цитокінового профілю крові у хворих на ГХ в сполученні з СПК.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 145 хворих на ГХ, які одночасно знаходились на диспансерному обліку гастроентеролога з приводу СРК із закрепамми. Пацієнти отримували стандартну терапію (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, прокінетики, пробіотики, проносні), що рекомендована ВООЗ/МТГ (1999), Українською асоціацією кардіологів (2004) для лікування ГХ [4] та Римським ПІ Консенсусом для лікування СПК [1,3].

Визначення рівня цитокінів проводилося за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі "Ефос" (Росія). Рівень прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Протеиновий контур" - ProCon (РФ - Санкт-Петербург): ProCon ІЛ-1β, ProCon ІЛ-6 та ProCon ІЛ-4. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і бага-тофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів в медико-біологічних дослідженнях [2].

Отримані результати та їх обговорення

У обстежених хворих на ГХ з супутнім СПК з закрепамми були виявлені суттєві порушення з боку прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів. При вивченні вмісту цитокінів у обстежених хворих ізполученою патологією встановлено значне підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1β і ІЛ-6) у крові (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст прозапальних цитокінів у крові хворих на ГХ з супутнім СПК з закрепамми (M±m)

Показник	Норма (n=31)	Обстежені хворі (n=145)	Межі коливань
ІЛ-1β, пг/мл	20,0±1,1	50,18±3,8 (p<0,01)	22,0-114,0
ІЛ-6, пг/мл	24,1±1,2	43,3±1,2 (p<0,05)	23,0 - 98,0

Примітка: р відображає вірогідність розбіжностей між показниками хворих та нормою.

При дослідженні інтерлейкінів у обстежених хворих простежувалось більш виразне підвищення рівня ІЛ-1 β у крові, який перевищував референтну норму в 2,5 рази і дорівнював 50,18 \pm 3,8 пг/мл (при нормі 20,0 \pm 1,1 пг/мл; $p < 0,01$). Аналіз розбіжностей показав коливання значення від 22,0 до 114,0 пг/мл. Індивідуальний аналіз дозволив встановити, що у більшості пацієнтів (74,2%) вміст ІЛ-1 β був підвищений, а у решти концентрація в крові знаходилася в межах норми (середнє значення 21,5 \pm 1,4 пг/мл; $p > 0,05$); значне підвищення вмісту цього цитокіну відмічалось у 38,7% обстежених.

Аналіз вмісту ІЛ-6 у сироватці крові показав його зростання відповідно до референтної норми в 1,8 рази. Вміст ІЛ-6 складав у середньому 43,3 \pm 2,2 пг/мл ($p < 0,05$); коливання його значення були в межах від 28,0 до 86,0 пг/мл. При аналізі отриманих у дослідженні показників ІЛ-4 виявлено вірогідне підвищення його концентрації у всіх хворих у порівнянні із показником референтної норми. Концентрація ІЛ-4 складала в середньому 58,1 \pm 2,1 пг/мл (при нормі 47,2 \pm 1,6 пг/мл; $p < 0,01$), що було в 1,2 рази вищим за норму, і свідчило про залучення Th2 відповіді в патогенезі сполученої патології, зокрема ГХ з СПК.

Важливе значення в прогресуванні ГХ має переважання рівня про- або протизапальних цитокінів. При вивченні коефіцієнта співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 знайдено, що у хворих з нормальним АТ цей коефіцієнт був нижчим за контрольні значення, і складав менше одиниці (0,42 \pm 0,02). У пацієнтів із ГХ з супутнім СПК з закрепами цей коефіцієнт у середньому складав 0,86 \pm 0,05, що перевищувало показник норми в 2,06 рази.

Зміна співвідношення рівня про- і протизапального цитокінів на користь переважання концентрації ІЛ-1 β характеризує дисбаланс в цитокиновій системі, який, ймовірно, приводить до запуску механізмів розвитку АГ. При цьому зміна кореляційного зв'язку між ІЛ-1 β та ІЛ-4 відображає зміну їхніх взаємостосунків, які носять захисний характер, та потенціюючий вплив один на одного, що сприяє підвищенню АТ. Як видно з табл. 2 у хворих з САТ - 146 \pm 14 мм рт.ст., ДАТ - 76 \pm 9 мм рт.ст. рівень ІЛ-1 β був в 1,5 рази вищим за референтну норму ($p < 0,05$), а вміст ІЛ-6 мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$).

Рівень цитокінів у крові хворих із сполученою патологією в залежності від ступеню АТ (М±m)

Показники	Норма	САТ 146±14 ДАТ 76±9 мм рт.ст.	САТ 160±27 ДАД 00±48 мм рт.ст.	САТ 181±19 ДАТ 102±7 мм рт.ст.
IL-1β, пг/мл	20,0±1,1	29,8±1,8*	39,7±1,9**	90,8±3,9***
IL-6, пг/мл	24,1±1,2	27, 1±1,6	41,3±2,8*	46,6±3,1**
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	48,1±1,8	57,6±2,3*	79,4±4,2**
IL-1β/IL-4	0,42±0,02	0,62±0,05*	0,69±0,04**	1,14±0,16***

Примітка: достовірність різниці показників в групі з нормою при значеннях Р: * - <0,05, ** - < 0,01, *** - <0,001.

В той же час, концентрація протизапального IL-4 у крові залишалася в межах норми, тому коефіцієнт співвідношення IL-1β/IL-4 зростав в 1,5 рази відносно референтної норми.

В групі пацієнтів з САТ - 160±27 мм рт.ст., ДАД - 100±48 мм рт.ст. концентрація прозапальних цитокінів у крові зростала більш виразно: рівень IL-1β - майже вдвічі (p<0,01), вміст IL-6 - в 1,7 рази (p<0,05) і дорівнювали 39,7±1,9 і 41,3±2,8 пг/мл відповідно. Водночас у цих пацієнтів відбувалося зростання рівня IL-4 у крові на 17,6% від референтної норми, а співвідношення про-/протизапальних цитокінів (IL-1β/IL-4) мало чітку тенденцію до подальшого зростання.

Аналогічна картина спостерігалася в осіб з САТ - 181±19 мм рт.ст., ДАТ - 102±7 мм рт.ст. У них вміст IL-1β у крові був максимальним (у середньому 90,8±3,9 пг/мл; p<0,001). Однак, концентрація IL-6 змінювалася більш повільно і складала у середньому 46,6±3,1 пг/мл, що було в 1,9 рази вищим за референтну норму. Рівень IL-4 у цих хворих вірогідно зростав в 1,7 рази і складав у середньому 79,4±4,2 пг/мл, а співвідношення IL-1β/IL-4 зростало до 1,14±0,16 (p<0,001), що перевищувало норму в 2,7 рази. Отже, при формуванні високого АТ рівень IL-4 переважав над IL-1β, тоді як у хворих з САТ - 146±14 мм рт.ст., ДАТ - 76±9 мм рт.ст. відзначалася перевага IL-1β.

Висновки

1. У хворих на ГХ з супутнім СПК з закрепами було виявлено надмірне підвищення вмісту в сироватці крові як прозапальних (IL-1β, IL-6), так і протизапального (IL-4) цитокінів.

2. При цьому з прогресуванням значення АТ виявлено більш значне зростання протизапального цитокіну, тоді як прозапальні цитокіни підвищувалися поступово.

3. В подальшому вважаємо доцільним дослідити можливість корекції цитокінового профілю крові лікарськими засобами, що володіють імуноактивними властивостями.

Литература

1. Белоусова Е.А. Всемирный конгресс по гастроэнтерологии (Монреаль, 2005) / Е.А. Белоусова // Фарматека. - 2006. - № 1. - С. 17-21.

2. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. - Київ, 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. Руководство по кардиологии / под.ред. В.Н. Коваленко. - Киев: Морион, 2008. - 1424 с.

5. Collins S.M. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome / S.M. Collins // Gastroenterology. - 2002. - № 122. - P. 2078-80.

6. 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.

7. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 2560-2572.

8. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P.1105-1187.

Резюме

Сабковська Х.О. Цитокіновий профіль крові хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім синдромом подразненого кишечника.

У хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім синдромом подразненого кишечника з закрепамми було виявлено надмірне підвищення вмісту в сироватці крові як прозапальних (IL-1 β , IL-6), так і протизапального (IL-4) цитокинів. При цьому з прогресуванням значення артеріального тиску виявлено більш значне зростання протизапального цитокину, тоді як прозапальні цитокини підвищувалися поступово.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, синдром подразненого кишечника, цитокиновий профіль крові.

Резюме

Сабковська К.А. *Цитокиновий профіль крові больних гіпертонічної болєзнью з супутствующим синдромом раздраженного кишечника.*

Для больних гипертонической болєзнью с супутствующим синдромом раздраженного кишечника с запорами было характерно избыточное повышение содержания в сыворотке крови как провоспалительных (IL-1 β , IL-6), так и противовоспалительного (IL-4) цитокинов. При этом с прогрессом значения артериального давления выявлен более значительный рост противовоспалительного цитокина, тогда как провоспалительные цитокины повышались постепенно.

Ключевые слова: гипертоническая болєзнь, синдром раздраженного кишечника, цитокиновий профіль крові.

Summary

Sabkovskaya K.A. *Cytokines type of blood of patients with arterial hypertension with the concomitant irritable bowel syndrome.*

For patients with arterial hypertension with the concomitant irritable bowel syndrome with constipations the surplus rise of maintenance was characteristic in the whey of blood both proinflammatory (IL-1 β , IL-6), and antiinflammatory (IL-4) cytokines. Thus with progress of value of arterial pressure more than considerable growth of antiinflammatory cytokine is exposed, while proinflammatory cytokines rose gradually.

Key words: arterial hypertension, irritable bowel syndrome, cytokines type of blood.

Рецензенти: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак
д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова