

СТАН МАКРОФАГАЛЬНОЇ ФАГОЦИТУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

І.К. Костьєв

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

За останні десятиріччя захворюваність на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів як в Україні, так і в інших країнах СНД суттєво зросла. При цьому все більшу увагу дослідників привертає патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу, вперш за все неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [9, 10, 17]. Вважають, що в сучасних умовах НАСГ – це друге по частоті зустрічання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного генезу [12, 18]. Теперішній час характеризується також збільшенням частоти виникнення хвороб, що пов'язані з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [4]. Значна поширеність ЦД, підвищення частоти виникнення цього захворювання серед населення, розвиток тяжких ускладнень, що приводять до ранньої інвалідації та навіть летальних наслідків, робить дану проблему дуже актуальною для клінічної практики [3, 6]. Відомо, що інсуліннезалежний ЦД, тобто ЦД 2-го типу досить часто сполучається з НАСГ, причому поєднання цих двох хвороб нерідко набуває взаємообтяжуючого характеру [8]. Встановлено, що в таких умовах НАСГ нерідко має прогресуючий перебіг, з частими загостреннями та недостатньою ефективністю загальноприйнятого лікування [1, 2, 7, 14].

В той же час у літературі, що доступна, практично відсутні дані щодо вивчення імунного статусу хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, зокрема функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи макрофагів (МФС) при даній коморбідній патології. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості функціонального стану МФС у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, виходячи з фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) периферичної крові пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні характеристики, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу» (№ держреєстрації 0113U004380).

Метою роботи було вивчення функціонального стану МФС у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, виходячи з показників ФАМ, у динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 62 хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу у віці від 35 до 63 років, з них 25 чоловіків та 37 жінок, середній вік становив $(48,3 \pm 0,9)$ роки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів за допомогою ІФА, при наявності позитивного результату ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Хворі з НАСГ на тлі ЦД 2-го типу отримували лікування основного захворювання загальноприйнятими методами [3, 7, 16].

Для реалізації мети дослідження поряд із загальноприйнятим обстеженням всім хворим здійснювали імунологічне дослідження, спрямоване на аналіз функціонального стану МФС [11]. При цьому для оцінки спроможностей макрофагальної/моноцитарної ланки імунної відповіді застосовували метод ФАМ периферичної крові, як найбільш придатний для проведення досліджень у клінічній практиці. Використовували чашковий метод вивчення ФАМ [13] з аналізом наступних фагоцитарних показників: фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ), індексу атракції (ІА) та індексу перетравлення (ІП). При цьому вважали, що ФІ – це кількість фагоцитуючих моноцитів на 100 моноцитів, виділених із периферичної крові хворого (у %), ФЧ – це середня кількість мікробних тіл, поглинутих 1 моноцитом, що фагоцитуює, ІА – кількість мікробів, що знаходиться у фазі прилипання (адгезії) до 1 моноцита (середній показник, у %), та ІП – кількість мікробів у фазі перетравлення на 100 моноцитів [15]. В якості об'єкту фагоцитозу використовували живу добову культуру тест-штаму *Staph. aureus* (штам 505). До-

слідження показників ФАМ здійснювали до та після завершення загальноприйнятого лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [5].

Отримані результати та їх обговорення

При проведенні імунологічного обстеження до початку лікування було встановлено, що у крові хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, має місце вірогідне зниження вивчених показників ФАМ стосовно відповідних значень даних показників у нормі (табл.).

Таблиця

Показники ФАМ у крові хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, в динаміці загальноприйнятого лікування (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Період проведення обстеження		P
		до початку лікування	після завершення лікування	
ФІ, %	26,4±1,7	16,5±0,6***	21,5±0,7*	<0,05
ФЧ	4,0±0,04	2,2±0,13**	3,2±0,15*	<0,05
ІА, %	14,8±0,3	10,2±0,12**	12,3±0,13*	<0,05
ІП, %	25,1±1,3	12,1±0,4***	18,5±0,4*	<0,01

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність різниці між значеннями показників до лікування та після лікування.

Як відображено у таблиці, ФІ до початку проведення лікування хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, був знижений у середньому в 1,61 рази відносно норми (норма - (26,4±1,7)%; $P < 0,001$) та становив (16,5±0,6)%, ФЧ у цей період дослідження було знижено до 2,2±0,13, що в середньому було в 1,8 рази ($P < 0,001$) нижче стосовно норми (норма - 4,0±0,04; $P < 0,001$), показник ІА був в середньому в 1,5 рази нижче норми ($P < 0,01$), тобто понижувався до (10,2±0,12)% ($P < 0,01$), показник ІП понижувався до (12,1±0,4)%, що було у середньому в 2,1 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,001$).

Отже, отримані дані стосовно стану ФАМ в обстежених хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу дають підставу для висновку, що до початку проведення лікування, має місце суттєве пригнічення усіх

проаналізованих показників ФАМ, особливо ФЧ та ІП, що свідчить як про значне зменшення спроможностей моноцитів/макрофагів обстежених пацієнтів до фагоцитозу, так і про незавершеність фагоцитарної реакції, а в цілому - про падіння функціональної активності МФС. Оскільки відома значущість клітин МФС не лише в процесах фагоцитозу, то також продукуванні лізоциму, цитокінів, інтерферонів та інших біологічно активних факторів, можна вважати, що пригнічення МФС негативно впливає на патогенетичні та саногенетичні механізми у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу.

Повторне дослідження ФАМ було здійснено після завершення основного курсу лікування, тобто перед випискою хворих зі стаціонару. Після завершення загальноприйнятого лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, відзначено певне підвищення значень вивчених показників ФАМ, але в цілому показники функціональної активності МФС залишалися вірогідно нижчим за норму. Так, ФІ підвищився у порівнянні з вихідним у 1,3 рази та становив (21,5±0,7)%, що однак було в 1,24 рази менш відповідного показника норми; ФЧ у цих хворих підвищилося відносно вихідного його значення в 1,41 рази і становило 3,2±0,15, що однак було в 1,3 рази менше норми ($P < 0,05$). ІА у пацієнтів, які отримували загальноприйняте лікування НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, підвищився до (12,3±0,13)%, що все ж таки було менше норми у середньому в 1,21 рази ($P < 0,05$). ІП на момент завершення загальноприйнятого лікування становив (18,5±0,4)%, що було нижче норми в 1,34 рази ($P < 0,05$).

Отже, проведення загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го, має певний позитивний вплив на вивчені клінічні та імунологічні показники, зокрема на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників. Тому можна вважати перспективним вивчення ефективності застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, додатково лікарських засобів, які володіють імуноактивними властивостями, що в патогенетичному плані може сприяти відновленню імунологічного гомеостазу, та поперед усього, відновленню функціональної активності МФС, а в клінічному відношенні - досягненню стійкої ремісії НАСГ на тлі ЦД 2-го типу.

Висновки

1. При імунологічному обстеженні до початку лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, виявлено порушення імунно-

го гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників ФАМ - ФІ був знижений в середньому в 1,61 рази стосовно норми, ФЧ було нижче норми в середньому в 1,8 рази, ІА до початку лікування був нижче норми в середньому в 1,5 рази, ІП в середньому 2,1 рази. В цілому отримані дані свідчать про пригнічення фагоцитарних механізмів МФС та недостатність процесу завершеного фагоцитозу в цілому.

2. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, має певний позитивний вплив на функціональну активність МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми: ФІ в 1,24 рази, ФЧ - в 1,3 рази, ІА - в 1,21 рази, ІП - в 1,34 рази. Отже, при здійсненні загальноприйнятої терапії в ході лікування не відмічається нормалізація показників ФАМ, що свідчить про збереження порушень з боку МФС, які потребують корекції.

3. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення інших ланок імунної відповіді у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, зокрема виявлення особливостей функціональної активності клітинної ланки імунітету у хворих з даною коморбідною патологією.

Література

1. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // *Врач*. - 2009. - № 7. - С. 33-37.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
3. Дуева Л.А. Иммунологические аспекты клиники и профилактики заболеваний печени / Л.А. Дуева // *Медицина*. - 2003. - № 6. - С. 5-10.
4. Коламарский Н.В. Сахарный диабет – современный взгляд на проблему / Н.В. Коламарский, И.А. Башикова, Е.О. Петькова // *Врач*. - 2010. - № 1. - С. 98.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
6. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов // *Справочник врача «Семейный врач, терапевт»* / Под. ред. О.Я. Бабака. - К.: Доктор-Медиа, 2011. - 454 с.
7. Степанов Ю.М. Рациональна гепатологія / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошниченко. - Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. - 380 с.

8. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. - 2009. - № 2. - С. 38-42.

9. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // *Сучасна гастроентерологія*. - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.

10. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // *Гастроентерологія: міжвід. зб.* - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.

11. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // *Лабораторное дело*. - 1990. - № 9. - С. 27-29.

12. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor // *CMAJ*. - 2005. - Vol. 172. - P. 899-905.

13. Anderson C.F. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage / C.F. Anderson, D.M. Mosser // *J. Leukocyte Biol.* - 2002. - Vol. 72. - P. 101-106.

14. Athyros V.G. Comment activity of nonalcoholic steatohepatitis / V.G. Athyros, N. Katsiki, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis // *Dig. Liver Dis.* - 2012. - № 8. - P. 12-21.

15. Butterfield T.A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair / T.A. Butterfield, T.M. Best, M.A. Merrick // *J. Athl. Train.* - 2006. - Vol. 41, № 4. - P. 457-465.

16. Erickson S.K. Nonalcoholic fatty liver disease / S.K. Erickson // *J. Lipid Res.* - 2009. - Vol. 50. - P. 412-416.

17. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / T.C. Schreuder, B.J. Verwer, C.M.J. van Nieuwkerk, C.J. Mulder // *World J. Gastroenterol.* - 2008. - № 14. - P. 4111-4119.

18. Pelvig A. Management of chronic hepatobiliary diseases / F. Pelvig, J. Ungen // *Brit. Medical J.* - 2003. - P. 817-820.

Резюме

Костьєв І.К. Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Вивчений стан макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС) у хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Встановлено, що до початку лікування у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, виявлено порушення імунного гомеостазу, зокрема пригнічення функціональної активності МФС, що характеризується зниженням показників фагоцитарної активності моноцитів. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2-го типу, має певний позитивний вплив на функціональну активність

МФС, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тому фагоцитарні індекси залишалися вірогідно нижче відповідних показників норми.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, патогенез, макрофагальна фагоцитуюча система, загальноприйняте лікування.

Резюме

Костьев И.К. *Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2-го типа.*

Изучено состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа. Установлено, что до начала лечения у больных с НАСГ на фоне СД 2-го типа, выявлено нарушение иммунного гомеостаза, в частности угнетение функциональной активности МФС, что характеризовалось снижением показателей фагоцитарной активности моноцитов. Проведение общепринятой терапии у больных с НАСГ на фоне СД 2-го типа, имело позитивное влияние на функциональную активность МФС, но не обеспечивало полной нормализации изученных показателей, поэтому фагоцитарные индексы оставались достоверно ниже соответствующих показателей нормы.

Ключевые слова: стеатогепатит, сахарный диабет 2-го типа, патогенез, макрофагальная фагоцитирующая система, общепринятое лечение.

Summary

Kostev I.K. *Macrophagal phagocytic system indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis on background of diabetes mellitus type 2.*

Macrophagal phagocytic system (MPS) indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on background of diabetes mellitus (DM) type 2 was investigated. It is set that to beginning of treatment of the patients with NASH on background of DM type 2 was educed violation of immune homoeostasis, in particular oppression of functional activity of MPS, which is characterized by the decline phagocytic activity of monocytes. Realization of the generally accepted therapy at the patients with NASH on background of DM type 2 have positive influence on functional activity of MPS, but does not provide complete normalization of phagocytic indexes, that is why phagocytic indexes remained for certain below corresponding indexes of norm.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, pathogenesis, macrophagal phagocytic system, general accepted treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин

УДК 618.2-022.7-08-031.81

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНОГО СТАНУ ВАГІТНИХ З МАТЕРИНСЬКО-ПЛОДОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Н.М. Пасієшвілі

Харківський обласний клінічний перинатальний центр

Вступ

Серед основних причин захворюваності та смертності новонароджених внутришньоутробне інфікування займає провідне місце, його частота коливається від 20 до 45% [1, 7, 8]. Наслідки материнсько-плодової інфекції (МПІ) можуть призводити до багатоводдя, затримки росту, дистресу та загибелі плода, ускладненням в пологах та післяпологовому періоді [2,4]. Ступінь вказаних ушкоджень залежить як від виду збудника, його патогенності, строку вагітності, в якому відбулось інфікування, так і від стану організму матері та плода [1, 7].

Вивчення особливостей плину інфекційного процесу у вагітних та його впливу на систему мати-плацента-плід є актуальною проблемою сучасного акушерства, комплексне вирішення якої давало би можливість прогнозувати результат вагітності, визначати критерії діагностики, що дозволило б своєчасно і ефективно корегувати патологічні зміни фетоплацентарного комплексу при вагітності, ускладненої МПІ.

В лікуванні МПІ першочергово застосовується антибактеріальна терапія, яка на жаль може негативно впливати на стан матері та плоду [5, 9], тому пошук немедикаментозних методів лікування до тепер залишається актуальним.

В останні роки в літературі з'явилось багато робіт, в яких досліджена можливість використання озонотерапії при запальних захворюваннях придатків матки, переносуванні вагітності, дистресі плода. Доведена її здатність стимулювати імунітет, впливати на цитокіновий статус, здійснювати детоксикаційну та антимікробну дію [3, 6]. Це дозволяє зробити припущення, про доцільність використання медичного озону в комплексному лікуванні МПІ.

Метою роботи є вивчення впливу материнсько-плодової інфекції на клініко-імунологічні особливості системи мати-плацента-плід та обґрунтування патогенетично обумовлених шляхів корекції з використанням озонотерапії.