

# КОРЕКЦІЯ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З КОМОРБІДНІСТЮ

**Я.С. Дербак, Е.Й. Архій, Я.І. Ігнатко,  
І.М. Петрик, В.М. Балаба**

**Резюме.** В роботі представлені результати обстеження та лікування 88 хворих на IХС з кишковим дисбіозом. До проведення лікування у всіх хворих відмічався дисбаланс цитокінової ланки імунної системи. Після проведеного комплексного лікування з дуфалаком на тлі нормалізації функції кишківника відзначена достовірна тенденція до зниження рівня прозапальних та підвищення рівня протизапальних інтерлейкінів. Концентрація ІЛ-1 $\alpha$  залишалася підвищеною у хворих обох груп. Корекція кишкового дисбіозу у хворих на IХС зменшує прояви ендогенної інтоксикації, усуває дисбаланс цитокінового профілю, та може сприяти зменшенню кількості серцевих катастроф.

**Ключові слова:** дюфалак, кишковий дисбіоз, цитокінова ланка імунної системи, ішемічна хвороба серця

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією, у всьому світі поки що не спостерігається тенденції до зниження смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС). У розвинених країнах Європи і Північної Америки на 1 млн населення припадає 30–40 тисяч хворих на ІХС. За даними Фремингемського дослідження, першим проявом ІХС у чоловіків в 40,7% випадків є стенокардія напруги і у жінок в 56,5% спостережень. Тривалість життя чоловіків із типовою стенокардією на 8 років менше, ніж у їх однолітків, що не мають болів в грудній клітці. Слід визнати, що тільки 40–50% усіх хворих стенокардією знають про наявність у них хвороби і отримують відповідну терапію. А тому, боротьба із серцево-судинними захворюваннями залишається однією із найважливіших задач державної політики у галузі охорони здоров'я [1].

Причини прогресивного перебігу ІХС зумовлені змінами з боку атеросклеротичної бляшки, ендотелію і тромбоцитів. До чинників, що сприяють пошкодженню атеросклеротичної бляшки, відносять артеріальну гіpertензію, підвищення активності симпато-адреналової системи, спазм коронарних артерій, наявність градієнта тиску до й після стенозу, що поряд із періодами «розгинання – стиснення» в місцях розгалуження й вигинів судин призводить до ослаблення структури бляшки [2].

Незважаючи на проведення адекватної терапії ІХС, спостерігається її прогресування, що може свідчити про існування інших, ще не вивчених патофізіологічних механізмів, які не корегуються існуючими схемами фармакотерапії. При всій переконливості відомих теорій патогенезу ІХС за

останні роки з'являється все більше клінічних фактів, які припускають важливу роль імунних механізмів у патогенезі цього захворювання [3]. Судинне запалення виступає основним учасником патологічних змін, які спостерігаються при атеросклерозі вінцевих артерій, зокрема найбільш ранніх, що викликають формування атеросклеротичної бляшки; крім того, судинне запалення лежить в основі патологічних змін, які провокують її зміни та утворення тромбу. Таким чином, ступінь активності запалення при атеросклерозі варто розглядати як найважливішу характеристику процесів, що сприяють розвитку деструктивних змін атеросклеротичної бляшки [4].

Наявність високої активності рівня прозапальних цитокінів у хворих на ІХС не викликає сумніву [5]. Однак причини, що призводять до активації імунної системи, значною мірою залишаються неясними. Існують різні гіпотези активації – вплив вільних радикалів, тканинна гіпоксія, «міокардіальна» гіпотеза. Згідно з результатами досліджень, неабиякий вплив на перебіг ІХС має коморбідна патологія, зокрема кишковий дисбіоз.

Надмірний бактеріальний ріст і транслокация кишкової флори призводять до активації системної запальної відповіді, тісно пов'язаної з атеросклерозом, який є ключовим моментом у патогенезі ІХС [6].

В 1997 р. S.D. Anker уперше запропонував модель активації імунної системи бактеріальним ендотоксином кишкового походження, що спостерігається при порушенні мікробіоценозу товстої кишки.

Допускається, що розвиток ендотоксінемії провокує посилене вироблення прозапальних цитокінів, таких як фактор розвитку некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, а також підвищенну експресію рецепторів до прозапальних цитокінів [7]. Через регіонарні лімфатичні вузли активовані макрофаги, фрагменти ДНК бактерій проникають у кровотік, стимулюючи масовевироблення прозапальних цитокінів і, отже, системну цитокінемію, системне запалення [6].

Цитокіни – це клас біологічно активних речовин, що проявляють імуномодулючу дію. Синтез медіаторів запалення – цитокінів – досить короткостроковий процес. [8]. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного та диференційно-діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів – цитокінового профілю [9, 10]. Дисбаланс рівня цитокінів, і надмірна продукція ФНП-α може призводити до подальшого ушкодження клітин ендотелію судин, нестабільноті атеросклеротичної бляшки, яка зумовлює зростання частоти розвитку ішемічних подій у хворих із високим рівнем ФНП-α.

Отже, імунозапальна активація відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ІХС. А вивчення цих змін та їхня корекція може мати велике значення для пошуку предикторів гострого коронарного синдрому, що зумовить попередження серцевих катастроф.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив комплексної терапії з включенням дуфалака на динаміку показників цитокінової ланки імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця поєднану з кишковим дисбіозом.

### **Матеріали та методи**

Під спостереженням знаходилось 88 хворих з ішемічною хворобою серця, що знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні та амбулаторному лікуванні міської поліклініки №1 м.Ужгород. Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом стабільної стенокардії напруги з хронічною серцевою недостатністю І-ІІА стадії, що погодилися на 12-ти тижневе спостереження на тлі комплексної фармакотерапії. Критерії виключення з дослідження: важкі декомпенсовані захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, шлунково-кишкового тракту, цукровим діабетом; пухлинними процесами будь-якої локалізації, а також ментальними порушеннями, що перешкоджають проведенню даного дослідження.

З метою встановлення основного діагнозу згідно протоколу надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями всім пацієнтам проведені наступні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія в спокої та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Гемодинамічні зміни у хворих визначалися за допомогою ехокардіографічного обстеження на апараті Alloca-ssd-280 в М-режимі за загальноприйнятою методикою.

Мікробіологічну діагностику проводили шляхом бактеріологічного посіву випорожнень на середовища Сабуро, Ендо, агар. Під час забору матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію. За допомогою бактеріологічних посівів аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори товстої кишки.

Визначення рівня інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- $\alpha$ , проводили методом імуноферментного аналізу за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США) та «Вектор Бест» (Росія).

Оцінка значимості достовірності різниці відносних величин у незалежних вибірках проводилася шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот в двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Якщо, за численними даними літератури, основним клінічним проявом дисбіозу кишечнику є діарея, то в нашої категорії хворих провідним клінічним симптомом виявилися закрепи, які мали місце у 76,1% пацієнтів (67 осіб). На нашу думку, переважанню закрепів сприяли не тільки дисбіоз кишки, але і

інші супутні фактори. Більшість хворих вели малорухливий спосіб життя, уникали фізичних навантажень, що знижує перистальтичну активність кишки та зменшує тонус м'язів живота. Більше половини хворих вказували на погрішності в харчовому раціоні (зменшення об'єму їжі, недостатню кількість рослинної клітковини, змущене обмеження рідини, погане пережовування їжі) в сукупності із психогенними особливостями – страх перед натужуванням, яке може викликати серцебиття та слабість та призводити до свідомого пригнічення позиву на дефекацію. Таке виражене статистично достовірне домінування закрепів у хворих з IХС дозволяє виділити його в якості основного, а нерідко і єдиного клінічного прояву дисбіозу кишki.

За даними клініко-лабораторних обстежень, наступними за частотою симптомами були зниження апетиту у 62,5% (55) хворих та метеоризм 53,4% (47). Трохи рідше хворих турбували нудота – 19,3% обстежених (17) і відріжка – 11,4 (10)%.

Результати мікробіологічного дослідження випорожнень показали порушення складу кишкової мікрофлори у 90,9% обстежених (80). За ступенем важкості дисбіозу було встановлено наступне: I ступінь дисбіозу кишki мали 40,9% (36) осіб, II ступінь – 46,6% (41), III ступінь виявлено 3,4% (3) пацієнтів. IV ступінь дисбіозу у обстежуваних не виявлено.

До проведення лікування у всіх хворих виявлена гіперпродукція прозапальних та депресія протизапальних цитокінів, причому виразність дисбалансу цитокінового профілю корелювала із ступенем виразності мікробіологічної картини дисбіозу.

З огляду на вище викладене нами була підібрана відповідна корекція лікувальної тактики. З цією метою усім хворим призначали диференційовану дієту з рекомендацією збільшити в харчуванні кількість клітковини за рахунок овочевих та фруктових пюре (гарбузове, кабачкове, морквяне, печені яблука).

В залежності від завдання та варіантів фармакотерапії хворі розподілені на дві групи. Першу групу склали 33 пацієнти, які отримували тільки стандартну терапію IХС та дотримувались рекомендованої нами дієти та способу життя. Другу групу склали 55 пацієнтів, які на тлі стандартної фармакотерапії IХС та рекомендованої нами дієти та способу життя одночасно приймали лактулозу (дуфалак) від 5 до 15 мл на добу індивідуально зранку протягом 12 тижнів.

Лактулоза здатна затримувати воду в просвіті кишki, тому її прийом не вимагає додаткового введення рідини. Важливою властивістю лактулози є здатність знижувати рівні холестерину та тригліциридів, та не виявляти негативної дії на електролітний баланс. Дуфалак знижує кислотність і збільшує об'єм вмісту кишечнику. Крім того, дюфалак поліпшує мікрофлору кишечнику шляхом стимуляції росту власних біфідо – і лактобактерій. Тривале застосування препарату не тільки нешкідливо, але

й допомагає кишківнику зберегти або відновити свою нормальну функцію, і тим самим знижує рівень ендогенної інтоксикації. У терапевтичних дозах лактулоза не взаємодіє з іншими препаратами, що дозволяє призначати її довготривало. Дуфалак є зареєстрованими в Україні та допущений до клінічного використання. Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою клінічних, імунологічних та мікробіологічних показників.

У результаті проведеної терапії у хворих другої групи вже на 5-й день лікування відмічали позитивну динаміку, яка полягала у зменшенні кількості закрепів до 41,8% (23) хворих, що вірогідно відрізнялося ( $p<0,05$ ) від показників у першій групі, де цей показник залишався без змін. Після першого місяця лікування у другій групі хворих запори зникли в 74,5% (41), а нормалізація показників мікробіоценозу товстої кишки зареєстрована у 69,09% (38) осіб, на відміну від першої, де ці показники складали 36,4% (12) і 27,3% (9) відповідно. До кінця курсу лікування терапевтичний ефект отримано у 94,5% (52) хворих другої групи та 42,4% (14) першої.

При аналізі динаміки скарг із боку серцево-судинної системи у досліджуваних хворих відзначалася позитивна клінічна динаміка проявів ішемічної хвороби серця в обох групах. Але більш значне зменшення кількості нападів та підвищення толерантності до фізичних навантажень, зменшення задухи та відчуття серцебиття відзначалося в пацієнтів другої групи, що дає підстави говорити про позитивний вплив запропонованої терапії на перебіг ІХС.

Після проведеного лікування у пацієнтів 2-ої групи, що додатково отримували дуфалак, відзначена достовірна тенденція до зниження: ІЛ-6 в 4 рази ( $p\leq 0,05$ ), ІЛ-8 в 7,2 рази ( $p\leq 0,01$ ) та ФНП- $\alpha$  у 4,5 рази ( $p\leq 0,01$ ). Динаміка протизапальних цитокінів, у цій групі хворих, теж вивилася позитивною. Спостерігалася достовірна тенденція до підвищення ІЛ-4 в 3,5 рази ( $p\leq 0,05$ ) та ІЛ-10 в 4,2 рази ( $p\leq 0,01$ ). Концентрація ІЛ-1 $\beta$  залишалася підвищеною в обох групах пацієнтів і, очевидно, була зумовлена нейрогуморальними механізмами. У пацієнтів 1-ої групи не відзначено достовірної позитивної динаміки концентрації як про-, так і протизапальних цитокінів. Динамічне спостереження за хворими через 6 місяців після закінчення курсу лікування показало стабільну нормалізацію основних клінічних, імунологічних та мікробіологічних показників.

## Висновки

1. Прийом дюфалака, в складі комплексного лікування, позитивно впливає на клінічні, імунологічні та мікробіологічні показники хворих на ІХС поєднану із дисбіозом товстої кишки.
2. Корекція кишкового дисбіозу, усуває прояви ендогенної інтоксикації та сприяє нормалізації цитокінового профілю, що може зменшити частоту серцевих катастроф у хворих з ІХС.

## Література

1. Фазлєєва В. Сучасна кардіологія: кваліфікований підхід до хворих на всіх етапах медичної допомоги: [підсумки роботи XII Національного конгресу кардіологів 21–23 вересня 2011р., м.Київ[ / В. Фазлєєва // Ліки України. – 2011. – №9 (155). – С. 109–110.
2. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circul. – 2010. – Vol. 91. – P. 2844–2850.
3. Беленков Ю.Н. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 2. – С.40–44.
4. Лутай М.И. Атеросклероз и воспаление / М.И. Лутай // Серце і судини. – 2004. – № 3. – С. 89–100.
5. Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая форма СD 14 при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа и без него / С.А. Серик // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 4 (125). – С. 35–40.
6. Арутюнов Г.П. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 224–229.
7. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
8. Bauchhaus M. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure / M. Bauchhaus, V. Kolocek, H.D. Volk, S.D. Anker // J. Int. Cardiol. – 2004. – N 76. – P. 125–153.
9. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина – 6 и фактора некроза опухоли-α при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 68–71.
10. Yang Z. Crucialrole of Endogenous Interleukin\_8 productionin myocardial ischemia/reperfusion injury / Z. Yang, B. Zingarelli, C. Szabo // Circulation. – 2003. – Vol. 101 – P. 1019–1026.

## КОРРЕКЦІЯ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА ІМУННОЇ СИСТЕМЫ У БОЛЬНИХ ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА С КОМОРБІДНОСТЬЮ

Я.С. Дербак, Е.Й. Архій, Я.И. Ігнатко,  
І.М. Петрик, В.М. Балаба

**Резюме.** В работе представлены результаты обследования и лечения 88 больных ИБС с кишечным дисбиозом. До проведения лечения у всех больных выявлен дисбаланс цитокинового звена имунной системы. После комплексного лечения с дюфалаком, на фоне нормализации функции кишечника, отмечена достоверная тенденция к снижению уровня провоспалительных и повышение противовоспалительных интерлейкинов. Концентрация ИЛ-1 оставалась повышенной у пациентов обеих групп. Коррекция кишечного дисбиоза у больных с ИБС уменьшает эндогенную интоксикацию, нормализует дисбаланс цитокинового профиля, и может способствовать уменьшению числа сердечных катастроф.

**Ключевые слова:** дюфалак, кишечный дисбиоз, цитокиновое звено имунной системы, ишемическая болезнь сердца

# CORRECTION OF DISBALANCE OF IMMUNE SYSTEM CYTOKINE LINK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WITH COMORBIDITY

Y.S. Derbak, E.Y. Archiy, Y.I. Ihnatko,  
I.M.Petryk, V.M. Balaba

**Summary.** The work presents the results of examination and treatment of 88 patients with coronary artery disease with intestinal dysbiosis. Prior to the treatment in all patients was marked the disbalance of cytokine component of the immune system. After a comprehensive treatment with dufalak on the background of normalization of bowel function, was marked significant downward trend in the level of pro-inflammatory and increasing of anti-inflammatory interleukins. Concentration of IL-1 $\alpha$  remained elevated in both groups of patients. Correction of the intestinal dysbiosis in patients with coronary artery disease reduces the expression of endogenous intoxication, eliminates imbalance of cytokine profile, and can help to reduce the number of cardiac accidents.

**Key words:** dufalac, intestinal dysbiosis, cytokine link of the immune system, ischemic heart disease

УДК 616.36-002.2:616.379-008.64:612.123

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

М.А. Дербак, Л.Т. Сіксай, Й.І. Пічкарь,  
О.М. Крафчик, Н.І. Брич, О.Ю. Кочмарь

**Резюме.** У роботі наведено результати обстежень 234 хворих, серед яких: 55 хворих на хронічний гепатит С, 54 – на цукровий діабет 2 типу та 125 – на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу. У всіх хворих досліджено показники ліпідного обміну з метою вивчення можливості призначення противірусної терапії та прогнозування її ефективності. В результаті отриманих даних встановлено, що всі обстежувані хворі мали дисліпідемію з найбільш серйозними порушеннями у групі хворих на цукровий діабет 2 типу без віруса гепатиту С. Особливістю ліпідного профілю хворих на хронічний гепатит С поєднаний із цукровим діабетом 2 типу є менш виражене підвищення концентрації тригліциєридів і холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільноті, а ніж у хворих тільки з цукровим діабетом, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів.

**Ключові слова:** ліпідний обмін, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, хронічний гепатит С

На сьогоднішній день основою лікування хворих з хронічним гепатитом С (ХГС) є етіотропна противірусна терапія (ПВТ) інтерфероном і рибавірином. Використання пегільзованих інтерферонів і рибавірипу дозволяє досягти успіху