

гов в день) уменьшает не только степень висцерального ожирения, но и уровень воспаления и апоптоза клеток печени больных НАЖБП даже при отсутствии снижения массы тела и ИМТ. Определение фрагментов М30 цитокератина 18 может быть полезным не только в верификации степени воспаления и апоптоза клеток печени больных НАЖБП, а его можно использовать для оценки эффективности терапии в динамике. Применение шагомера можно рекомендовать больным НАЖБП, поскольку оно повышает соблюдение больными рекомендаций по усилению физической активности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, модификация образа жизни, физическая активность, индекс висцерального ожирения, неинвазивный биомаркер цитокератин 18.

LIFESTYLE MODIFICATION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

N. V. Dynnyk, A. A. Svintsitskyi, G. A. Solovieva, L. S. Hvozdetka (Kiev, Ukraine)

Bogomolets National Medical University

This article presents the results of studies of the effect of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. We observed significant decreasing in cytokeratin18 fragments and Visceral Adiposity Index in group with controlling Physical activity by using pedometers during 12 weeks while Body Mass Index and body fat percentage measured by using bioelectrical impedancemetry have not been significantly reduced. As a result of our investigation we can say that changing sedentary behavior into brisk walking 10000 steps per day reduces not only visceral adiposity but also a level of hepatic apoptosis biomarker cytokeratin 18 in patients with NAFLD even in the absence of weight loss and changes in BMI. Measurement of serum fragments level of CK18 can be used not only in the verification of steatosis and apoptosis degree in NAFLD patients, but also can be used in evaluation of therapy efficacy. And using pedometers can be recommended to patients with Nonalcoholic fatty liver disease as they improve patient's adherence to physical activity.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, lifestyle modification, physical activity, visceral adiposity index, non-invasive biomarker cytokeratin 18.

616.36–004+615.917+616–009+616–002

Надійшла 16.06.2015

*Е. Г. МАНЖАЛІЙ, О. В. ВІРЧЕНКО, Т. Д. НИКУЛА, В. В. БОНДУР,
В. О. МОЙСЕЄНКО, А. Ю. КОНДАУРОВА (Київ)*

ЗАЛЕЖНІСТЬ ТЯЖКОСТІ ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ВІД РІВНЯ ЦИТОКІНІВ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <mednyca@mail.ru>

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – неврологічне порушення, що розвивається на фоні ураження печінки, зумовленого переважно алкогольною інтоксикацією та/або інфікуванням вірусом гепатиту. Запальні процеси в печінці супроводжуються значним збільшенням вмісту прозапальних цитокінів у крові. Останні дослідження свідчать, що вони є не лише окремою ланкою патогенезу ЦП, але й етіологічним чинником печінкової енцефалопатії. Метою дослідження було встановити зв'язок між цитокіновим профілем та розвитком печінкової енцефалопатії залежно від етіології, а також залежність між зміною рівня цитокінів та тяжкістю депресії у хворих. Дослідження проведено у 20 хворих з підтвердженою ПЕ нейропсихологічно, зокрема за шкалою депресії Бека. Концентрацію інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , 4, 6 та інтерферону (ІНФ)- γ визначали за допомогою комерційних наборів «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). У хворих з ПЕ було встановлено збільшення концентрації ІЛ-1 β , 4, 6 та ІНФ- γ в 4,4 ($P < 0,05$), у 1,8 ($P < 0,05$), в 3,2 ($P < 0,05$) та в 1,8 ($P < 0,05$) рази відповідно порівняно з обстеженими контрольної групи. У хворих з високим ступенем тяжкості депресії також була більша концентрація прозапальних цитокінів. Найбільш виражені порушення виявлено у хворих з

IV ступенем тяжкості депресії за шкалою Бека. Отримані результати підтверджують та доповнюють уявлення про роль цитокінів в етіології та патогенезі ПЕ і свідчать про посилення депресії у разі інтенсифікації запальних процесів.

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, цитокіни, депресія.

Вступ. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – потенційно зворотне порушення функції мозку, зумовлене метаболічними розладами, що виникає внаслідок гострої або хронічної печінково-клітинної недостатності і/або портосистемного шунтування крові. Синдром ПЕ об'єднує комплекс неврологічних і психоемоційних розладів, що проявляються у патологічних нервово-м'язових і нейрофізіологічних порушеннях, зміні свідомості, поведінки, зниженні інтелекту, порушенні мови [1].

Клінічна картина ПЕ характеризується прогресуючим зростанням когнітивних порушень (зниження пам'яті, уваги, концентрації, інтелекту, здатності до рахунку), розладами свідомості, мови [2]. Хворі скаржаться на сонливість, у них порушується нормальний ритм сну, настає загальмованість, апатія, дезорієнтація в просторі. Зміни особистості проявляються в ейфорії, грайливому настрої, іноді драгівливості, втраті інтересу до себе. Спостерігається акцентуація особистості, страх, неадекватність поведінки. Вже на ранніх стадіях ПЕ порушується соціальна і домашня адаптація хворих, що знижує якість їх життя [1, 8]. Прогресують депресивні стани хворих на цироз печінки (ЦП) [15, 16]. За останніми даними, депресивні розлади виявляють у 15 % хворих, яким показана трансплантація печінки, та у 57 % хворих на ЦП [8]. При хронічному гепатиті С цей показник збільшується до 70 % [4]. Депресія є важливим показником зниження якості життя, індивідуального сприйняття власного ментального та фізичного функціонування стану здоров'я [8]. Вивчення депресії у хворих на ЦП з ПЕ є актуальним, оскільки на її перебіг впливають патогенетичні та соціальні чинники, що ускладнюють виліковування хворих, вони є причиною недотримання режиму лікування, збільшують медичні витрати, а також підвищують ризик виникнення супутніх захворювань та смертності [15].

Одним з механізмів розвитку депресії при ПЕ є надмірна активізація під впливом аміаку глутаматергічної системи збудження та, як наслідок, посилення нейротрансмісії за участі γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [3]. ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором в головному мозку ссавців. Вона синтезується в пресинаптичних нейронах шляхом декарбоксилювання глутамату. Загальний вміст у мозку ГАМК в 200–1000 разів вищий, ніж біогенних амінів нейротрансмітерів. У головному мозку більшість синапсів (24–45 %) є ГАМК-ергічними. Крім того, в головному мозку має місце нейрональний комплекс рецепторів ГАМК, чутливих до неї, бензодіазепінів, барбітуратів і нейростероїдів. Такі нейротоксини, як аміак підсилюють експресію бензодіазепінових рецепторів в астроцитах, що спричинює стимуляцію метаболізму холестерину в прегненолон, а потім у нейростероїди. Нейростероїди, вивільняючись з астроцитів, зв'язуються з нейрональним комплексом рецепторів ГАМК, що призводить до розладів нейротрансмісії [5, 10, 17]. Теорію порушення обміну ГАМК підтверджує виявлення в головному мозку померлих внаслідок печінкової коми підвищеного вмісту алопрегнолону (нейроактивний метаболіт прегнолону). Гіпотеза участі ГАМК-системи у патогенезі ПЕ та депресії включає такі положення: (1) коли печінка неспроможна виконувати нормально свою функцію, ГАМК в плазмі крові аномально проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і, гальмуючи нейрони, спричинює розвиток ПЕ; (2) збільшення кількості рецепторів ГАМК в головному мозку при печінковій недостатності підвищує чутливість мозку до ГАМК-ергічного нервового гальмування [6, 9]. Крім того, зв'язалися повідомлення про те, що нейрозапальні процеси, підвищення вмісту інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлин (ФНП)- α посилюють експресію мембранного транспортера для ГАМК, а це зумовлює

посилення вивільнення ГАМК з астроциту в міжклітинну рідину [11]. Це супроводжується гальмівними процесами в мозочку, зокрема порушенням координації рухів. Активізація ГАМК-системи є однією з причин депресивних розладів у хворих з ПЕ [12], при цьому спостерігається молекулярний зв'язок між запальними процесами та депресією.

Дослідження останнього десятиріччя вказують і на суттєву роль церебрального та периферичного запалення при гострій та латентній формах ПЕ. У хворих на гепатит та ЦП збільшується рівень багатьох цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, вміст яких корелює із ступенем фіброзу [13, 14]. Культивування астроцитів з прозапальними цитокінами ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та інтерфероном (ІНФ)- γ зумовило їх набряк. Це свідчить про те, що виділення запальних цитокінів є не лише маркером ураження печінки, але й потенційним чинником, який ускладнює перебіг ПЕ та призводить до посилення набряку мозку.

Синтез цитокінів є індукцибельним процесом: експресія генів цитокінів відбувається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин. Найбільш агресивними провокуючими факторами для синтезу цитокінів служать компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахариди, пептидоглікани та мураміддипептиди, рівень яких значно збільшується при ЦП. Без антигенної стимуляції імунної системи цитокінова сітка функціонує на мінімальному рівні. Цитокіни індукують або пригнічують власний синтез, синтез інших цитокінів та їх рецепторів, беручи участь у формуванні цитокінової мережі. Власні цитокіни нерідко змінюють характер взаємодії інших цитокінів на ту саму клітину. Ця взаємодія може бути синергічною, додатковою, інгібуючою або навіть призводити до формування нового ефекту, не властивого для жодного окремо взятого цитокіну. Цитокіни – антигеннеспецифічні фактори, але визначення їх концентрації в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин; про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень та про прогноз захворювання. Надмірне продукування цитокінів та інших медіаторів запалення викликає порушення регулюючої функції імунної системи, призводить до безконтрольного їх виділення, порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами на користь прозапальних. У зв'язку з цим медіатори запалення з факторів, що захищають організм, стають пошкоджувальними [18].

Складність імунної відповіді при ЦП полягає в тому, що цитокіни, які секретуються, можуть мати прямо протилежні ефекти – проциротичний або гепатопротекторний. Баланс між про- та протизапальними факторами є вирішальним для прогресування ЦП, а значить, і ПЕ. Прозапальними є С-реактивний білок, Е-селектин, ендотоксин, фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18), макрофагальний хемоатрактний протеїн, лейкотрієни тощо. До протизапальних, а відповідно гепатопротекторних, належать ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючий (TGF- β) та тромбоцитарний (PDGF) фактор росту [7, 14].

У дослідженні ми зосередили увагу на окремих ланках цитокінової мережі, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІНФ- γ . ІЛ-1 β бере участь практично на усіх етапах імунної відповіді – активує CD₄ лімфоцити, впливає на диференціювання Т- і В-лімфоцитів та інших імунокомпетентних клітин, активує цитотоксичні Т-лімфоцити і NK-клітини, впливає на функцію клітин ендотелію, м'язів і хряща, базофільних гранулоцитів, плазмоцитів, кровотворних клітин. Він здатний індукувати більшу частину місцевих і загальних проявів запальної реакції: підвищує рухливість нейтрофільних гранулоцитів, є хемоатрактантом, у вогнищі запалення сприяє активізації клітин і посиленню продукування ними інших цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8) та простагландинів, стимулює фагоцитоз, генерацію супероксидрадикалів, викликає дегрануляцію лаброцитів (тучні клітини), бере участь у регуляції продукування інших цитокінів. Це спричинює розвиток ексудативної та проліферативної складових запальної реакції [13].

Ще одним прозапальним цитокіном є ІНФ- γ , клітини-продуценти якого Т-хелпери типів 0 і 1 (CD₄), клітини імунологічної пам'яті (CD₄₅RA), Т-кілери

(CD₈), NK-клітини (CD₁₆, CD₅₆), дендритні клітини (CD₂₃, CD₃₅), В-лімфоцити (CD₂₂, CD₂₃). Секреція ІНФ- γ відбувається практично під впливом будь-яких антигенів. ІНФ- γ може викликати як захисні, так і патологічні ефекти. ІНФ- γ підсилює протиухлинну дію цитотоксичних лімфоцитів. ІЛ-4 – інтерлейкін, що виявляє протизапальну дію. Джерелом ІЛ-4 є Т-хелпери, стимульовані мітогеном, тучні клітини. Встановлено, що ІЛ-4 зумовлює диференціацію незрілих Т-хелперів (Th0) в Т-хелпери типу 2, тобто гуморальної ланки імунітету, та зменшує утворення Т-хелперів типу 1, ІНФ- γ , ІЛ-12, послаблюючи таким чином клітинну ланку імунітету. ІЛ-4 пригнічує активізацію макрофагів у М1 тип, залучений до посилення запалення, та стимулює перетворення їх в М2 тип, який разом з цитокінами ІЛ-10 та TGF- β забезпечує експресію головного комплексу гістосумісності II класу і зменшення патологічного запалення, сприяючи тканинній регенерації [18].

Хоч ефекти цитокінів достатньо широко досліджені, відкритим залишається питання про залежність між концентрацією цитокінів у сироватці крові та рівнем депресії у хворих.

Мета дослідження – встановлення залежності змін рівня цитокінів від тяжкості депресії у хворих з ПЕ.

Матеріали і методи. Клінічне обстеження хворих на ЦП з ПЕ проведено в гастроентерологічному відділенні клінічної бази Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця – КМКЛ № 3 в рамках НДР «Податра, гіперурікемія та асоційована коморбідність: клініка, діагностика, нові підходи до лікування» (держреєстрація № 0116U000125) та консультативно-діагностичному центрі Подільського району Києва. Дослідження схвалено комітетом з біоетики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця та проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації. До початку дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду.

Обстежено 20 хворих (основна група) віком від 34 до 69 років (середній вік 49,4 року \pm 5,8 року), більшість з них чоловіки (80 %), які перебували на стаціонарному лікуванні, а потім під спостереженням. До групи порівняння ввійшло 10 практично здорових (контрольна група). Давність захворювання становила від 5 до 12 років. В обстеження включено дорослих хворих на ЦП та гепатит з переходом в цироз з двома і більше документованими епізодами ПЕ впродовж останніх 6 міс, крім того, не менше одного епізоду – впродовж останніх 3 міс. У 35 % хворих був І ступінь тяжкості ПЕ, у 25 % – II ступінь за критеріями West Haven, у 40 % – латентна (мінімальна) ПЕ. Серед хворих основної групи у 35 % ЦП був HCV-етіології, з них у 25 % виявлено зв'язок з токсичним ураженням печінки, пов'язаним із супутнім алкоголізмом чи наркоманією, та 65 % – з алкогольним ЦП. Функцію печінки оцінювали за шкалою Child-Pugh: А-стадія – у 35 %, В – у 55 %, С – у 10 %. Діагноз ЦП встановлено через (7,9 \pm 0,5) року від моменту виявлення хронічного гепатиту вірусної етіології, а при поєднанні з токсичним ураженням – через (5,4 \pm 1,7) року. Верифікували діагноз на основі розширеного біохімічного аналізу, розгорнутого аналізу крові, результатів езофагогастродеоскопії, маркерів вірусного гепатиту, консультації невропатолога, нарколога, комплексу нейропсихологічного дослідження (шкали депресії Бека, тривожності Спілбергера – Ханіна, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій – МоСА). Хворим проведено еластометрію печінки, електроенцефалографію з методикою когнітивно викликаних потенціалів Р300.

Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІНФ- γ) визначали за ІФА-наборами фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). Сироватку крові отримували згідно із стандартним протоколом, шляхом центрифугування при 1500 об./хв впродовж 15 хв. Зразки сироватки переносили в пластикові пробірки типу епендорф і зберігали при t 20 °С в холодильній камері не більше 3 міс. Розморожені зразки сироватки вносили в планшет для ІФА із сорбованими антитілами проти відповідного цитокіну та інкубували впродовж певного часу. Після відмивання і внесення вторинних антитіл завершували реакцію шляхом внесення субстратної суміші. Оптичну щільність забарвлених розчинів у лунках планшета для ІФА

вимірювали на спектрофотометрі «Immuno Chem» при довжині хвилі 540 нм. Концентрацію цитокінів розраховували за калібрувальним графіком.

Статистичну обробку даних здійснювали за пакетом програм SPSS-20. Дані виражали як середнє \pm стандартна похибка середнього ($M \pm m$). Розподіл даних проаналізовано за критерієм нормальності Колмогорова – Смирнова. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому відмінності між групами були проаналізовані за t -критерієм Стюдента. Для оцінки відмінностей між категоріальними даними (відсоток хворих з патологією) застосовували критерій χ -квадрат. Для множинного порівняння груп проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) з використанням тесту Тьюкі для попарних порівнянь. Кореляційні залежності між визначеними параметрами оцінювали за параметричним коефіцієнтом кореляції Пірсона. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при значенні P менше 0,05. Позначення достовірних відмінностей між групами при множинному порівнянні здійснювали за допомогою латинських літер a, b, c, d . Однакова літера над значеннями двох груп вказує на відсутність відмінностей між відповідними двома групами даних, а відповідно різні літери відображають достовірні відмінності між відповідними двома групами даних.

Результати та їх обговорення. У більшості досліджень, в яких наводять дані про рівень цитокінів у хворих з ПЕ, повідомляється про збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП- α [13]. Так, Jain та співавт. (2012) встановили підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП- α та у хворих з ПЕ, при цьому збільшення рівня корелювало із стадією захворювання [10]. Застосування анти-ФНП- α терапії приводило до зменшення розвитку ПЕ при ураженні печінки, що свідчить про значний вклад запальних медіаторів в етіологію та патогенез ПЕ [10].

Ми визначили вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІНФ- γ у сироватці крові хворих з ПЕ. Рівень ІЛ-1 β підвищився у 4,4 раза ($P < 0,05$), ІЛ-6 – у 3,2 раза ($P < 0,05$), а ІНФ- γ – в 1,8 раза ($P < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи (рис. 1).

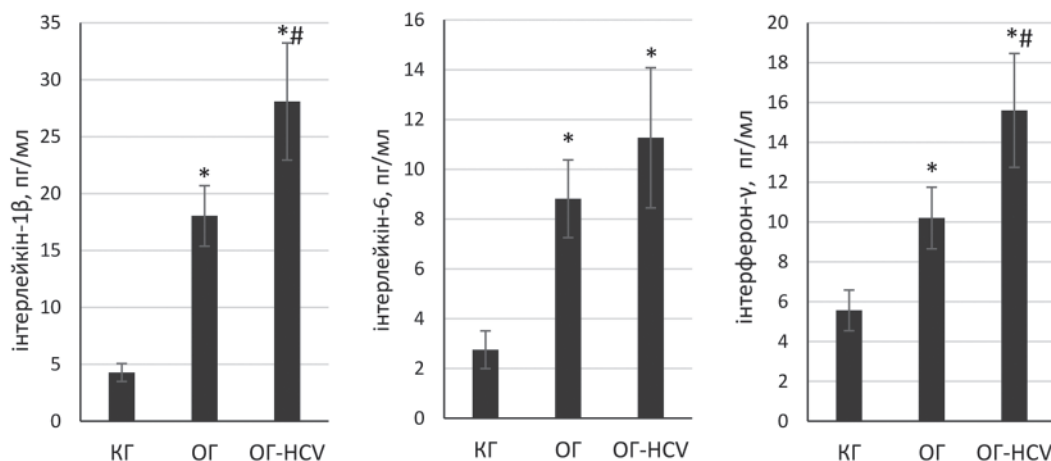


Рис. 1. Вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерферон- γ) у сироватці крові хворих з печінковою енцефалопатією ($M \pm m$):

КГ – контрольна група ($n = 10$); ОГ – основна група (пацієнти з печінковою енцефалопатією; $n = 20$); ОГ-НСВ – пацієнти з печінковою енцефалопатією на фоні ЦП НСВ-етіології ($n = 7$). * $P < 0,05$ порівняно з КГ; # $P < 0,05$ порівняно з ОГ

Оскільки експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин, а найбільш агресивними індукторами продукування цитокінів є віруси, ми окремо проаналізували рівень цитокінів у хворих на вірусний гепатит. Слід відмітити більш суттєвий дисбаланс цитокінів у хворих з ЦП НСВ-етіології. Реєстрували збільшення вмісту ІЛ-1 β у 6,6 раза ($P < 0,05$), ІЛ-6 – у 4,1 раза ($P < 0,05$) та ІНФ- γ – у

2,8 раза ($P < 0,05$) порівняно з пацієнтами контрольної групи (див. рис. 1). Вміст ІЛ-1 β та ІНФ- γ при ураженні вірусом гепатиту С на 55,7 % ($P < 0,05$) та 52,9 % ($P < 0,05$) відповідно перевищував показники основної групи (усі пацієнти з ПЕ незалежно від етіології) (див. рис. 1). Значення концентрації ІЛ-6 при ЦП HCV-етіології не відрізнялося достовірно від основної групи, хоча тест Левана вказував на достовірну відмінність дисперсій між групами, що свідчить про значне збільшення вмісту ІЛ-6 у деяких хворих з вірусним ураженням печінки.

Також було встановлено компенсаторне збільшення вмісту протизапального ІЛ-4 у 78,8 % хворих ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 2). Значення рівня цього цитокіну в групі хворих з HCV достовірно не відрізнялося від такого в основній групі, проте у деяких хворих мав місце підвищений вміст ІЛ-4, що підтверджено різницею дисперсій вибірок згідно з тестом Левана. Отримані результати розширюють уявлення про зміни цитокінового профілю у хворих з ПЕ, особливо це стосується протизапального ІЛ-4. Дослідження, в яких отримано подібні результати, поодинокі. Зокрема, W. Li та співавт. [13] провели комплексне обстеження хворих з різним рівнем ПЕ на фоні гепатиту В та встановили збільшення концентрації ІНФ- γ у сироватці крові, що корелювало із стадією захворювання.

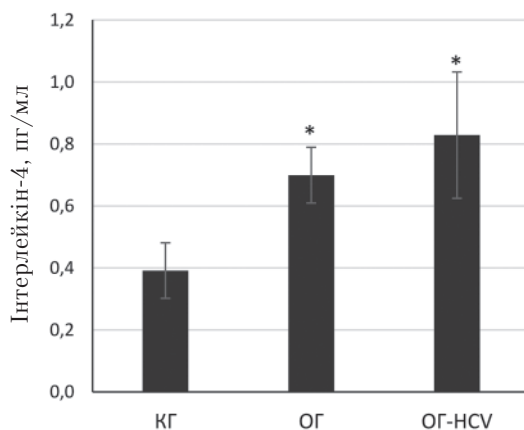


Рис. 2. Вміст протизапального цитокіну інтерлейкіну-4 в сироватці крові хворих з печінковою енцефалопатією ($M \pm m$):

КГ – контрольна група ($n = 10$); ОГ – основна група (пацієнти з печінковою енцефалопатією; $n = 20$); ОГ-HCV – пацієнти з печінковою енцефалопатією на фоні ЦП HCV-етіології ($n = 7$). * $P < 0,05$ порівняно з КГ

Після встановлення показників вмісту основних цитокінів нами проведено дослідження залежності між цитокіновим профілем та рівнем депресії, визначеним за шкалою депресії Бека, в основній та контрольній групах. Встановлено, що для деяких обстежених (30 %) контрольної групи була характерна легка депресія, на відміну від осіб основної групи, у яких рівень депресії хворих був підвищеним (табл. 1).

Таблиця 1. Депресивні розлади у хворих з печінковою енцефалопатією, %

Група	Шкала депресії Бека			
	НД	ЛД	ПД	ТД
Контрольна ($n = 10$)	70 ($n = 7$)	30 ($n = 3$)	0	0
Основна ($n = 20$)	15* ($n = 3$)	15* ($n = 3$)	50* ($n = 10$)	20* ($n = 4$)

Примітка. n – кількість обстежених; НД – немає ознак депресії; ЛД – легка депресія; ПД – помірна депресія; ТД – тяжка депресія.

* $P < 0,05$ – достовірні відмінності порівняно з групою контролю, встановлені за критерієм χ^2 .

Виявлено залежність між рівнем цитокінів в крові та тяжкістю депресії (табл. 2). Значення рівня цитокінів обстежених контрольної групи з відсутністю та легкою формою депресії не відрізнялися достовірно. Дисперсійний аналіз показав підвищення концентрації ІНФ- γ , ІЛ-1 β та ІЛ-4 із збільшенням тяжкості депресії. Так, у хворих з ПЕ при тяжкій депресії рівень ІНФ- γ був вищим у 3,3 раза ($P < 0,05$), ніж у хворих, у яких депресії не було. Схожі відмінності спостерігали і для ІЛ-1 β , концентрація якого була вищою в 3,2 раза ($P < 0,05$), ІЛ-6 – в 3,5 раза ($P < 0,05$) та ІЛ-4 – в 1,8 раза ($P < 0,05$) порівняно з хворими з ПЕ без депресії (табл. 2).

Таблиця 2. Рівні цитокінів залежно від тяжкості депресії в обстежених контрольної та основної груп, пг/мл ($M \pm m$)

Шкала депресії Бека	ІНФ- γ	ІЛ-1 β	ІЛ-6	ІЛ-4
<i>Контрольна група (n = 10)</i>				
Немає	4,895 \pm 1,294 ^a	3,765 \pm 0,995 ^a	2,546 \pm 1,070 ^a	0,334 \pm 0,100 ^a
Легка	7,127 \pm 1,46 ^{ab}	5,482 \pm 1,124 ^a	3,239 \pm 0,664 ^{ab}	0,526 \pm 0,192 ^{ab}
<i>Основна (n = 20)</i>				
Немає	4,965 \pm 1,054 ^a	8,937 \pm 1,898 ^b	4,685 \pm 1,129 ^b	0,521 \pm 0,157 ^{ab}
Легка	7,598 \pm 2,724 ^{ab}	13,677 \pm 4,902 ^c	6,315 \pm 2,301 ^{bc}	0,607 \pm 0,169 ^{bc}
Помірна	10,769 \pm 2,317 ^b	19,217 \pm 4,140 ^d	8,685 \pm 2,323 ^c	0,720 \pm 0,110 ^{cd}
Тяжка	16,364 \pm 3,287 ^c	28,211 \pm 5,050 ^e	15,951 \pm 3,268 ^d	0,915 \pm 0,343 ^d

Примітка. ^{a,b,c,d,e} Однакові літери над значеннями різних груп вказують на відсутність достовірних відмінностей ($P < 0,05$) за відповідним показником.

Аналіз даних літератури та отримані нами результати вказують на декілька механізмів, втягнених в патогенез ПЕ: системне запалення та нейрозапалення. Перший механізм включає посилення експресії прозапальних цитокінів у відповідь на деструктивні процеси в печінці. По-друге, у хворих на ЦП порушується баланс інтестинальної мікрофлори з надмірним ростом потенційно патогенних грамнегативних бактерій, зокрема *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae* and *Streptococcaceae*. Наслідком цього є бактеріальна транслокація в кровообіг та ендотоксемія [6, 11].

Прозапальні цитокіни, що накопичуються за таких умов в кровоносному руслі, не можуть прямо впливати на мозок, оскільки не проходять через ГЕБ. Накопичені дані свідчать про такі механізми зв'язку системного та нейрозапалення: периферичні тканини передають сигнали до мозку через активізацію аферентних волокон вагуса; ендотелій судин ГЕБ передає сигнали до мозку через утворення вторинних посередників (NO, простаноїди) у відповідь на цитокінову стимуляцію; цитокіни посилюють проникність ГЕБ та прямо проникають в мозок у ділянках порушення ГЕБ, в яких зумовлюють активізацію мікроглії та експресію генів прозапальних медіаторів. У дослідженнях інших авторів мають місце підтвердження значення цитокінової системи в розвитку ПЕ: рівень цитокінів, а не аміаку, корелював з тяжкістю ураження мозку у хворих на ЦП з ПЕ III–IV ступеня тяжкості [5, 17].

Отже, гомеостаз цитокінової системи є основою нормального функціонування систем органів. Порушення рівноваги з тенденцією до збільшення концентрації прозапальних цитокінів зумовлює не лише посилення інтенсивності запальних процесів, але воно є самостійним чинником патології органів, у тому числі при ЦП та ПЕ. Проведені дослідження вказують на втягнення клітинної, гуморальної та аутоімунної ланок імуногенезу в розвиток та прогресування ураження печінки, а також спрямованість цих реакцій в сторону прозапальних. Дисбаланс цитокінів у сторону прозапальних викликає зміни імунореактивності організму, що зумовлює його вразливість до ендогенних ендотоксинів та інфекцій і створює сприятливі умови для активізації і прогресування ПЕ та депресії у цих хворих.

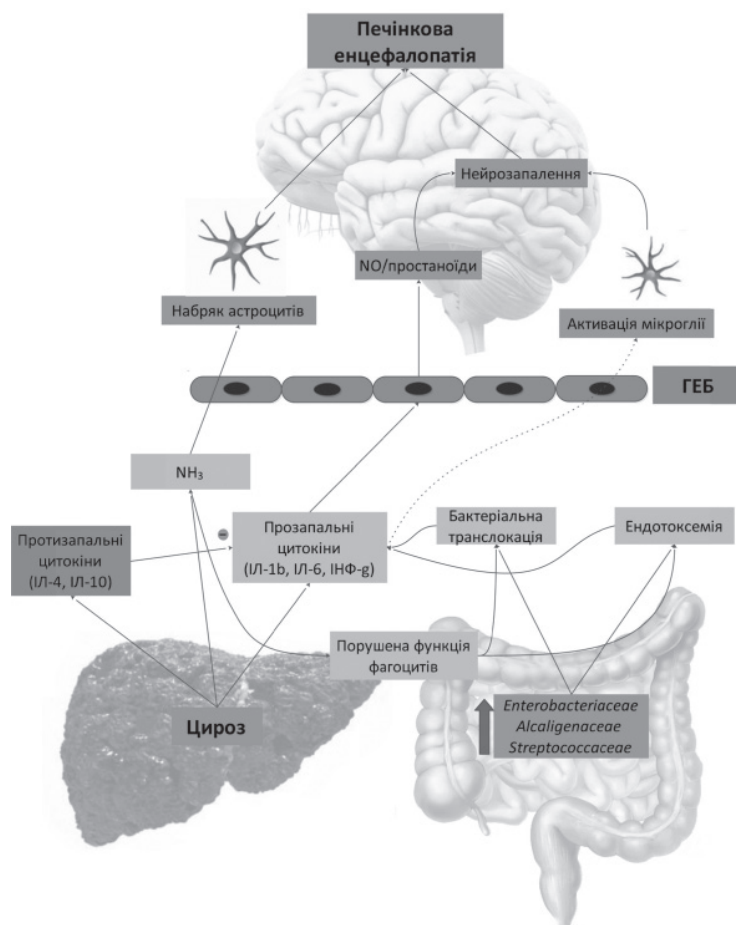


Рис. 3. Роль цитокінів у патогенезі печінкової енцефалопатії (пояснення у тексті). ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

Висновки. 1. Виявлена залежність між рівнем цитокінів у крові та тяжкістю депресії. 2. Змін рівня цитокінів у хворих з легкою формою депресії не виявлено. 3. Концентрація рівня ІНФ-γ, ІЛ-1β, ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові збільшується залежно від тяжкості депресії. 4. Отримані результати підтверджують і доповнюють уявлення про роль цитокінів в етіології та патогенезі ПЕ і свідчать про посилення депресії при інтенсифікації запальних процесів, що слід враховувати при виборі тактики лікування.

Список літератури

1. *Иванов А. Г.* Медицинские аспекты качества жизни у больных циррозом печени // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – Т. 117, № 2–3. – Р. 35–40.
2. *Русин В. І., Сірчак Є. С., Івачевський М. М., Петричко О. І.* Визначення нейропсихічних порушень у хворих на цирроз печінки із проявами печінкової енцефалопатії та методи їх корекції // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія Медицина. – 2011. – Т. 40. – Р. 137–144.
3. *Ahbowcha S., Butterworth R. F.* Role of endogenous benzodiazepine ligands and their Gaba-A-associated receptors in hepatic encephalopathy // Metabolic brain disease. – 2005. – Vol. 20, N 4. – Р. 425–437.
4. *Barboza K. C., Salinas L. M., Sahebjam F. et al.* Impact of depressive symptoms and hepatic encephalopathy on health-related quality of life in cirrhotic hepatitis c patients // Metabolic brain disease. – 2016. – Vol. 31, N 4. – Р. 869–880.
5. *Bémeur C., Butterworth R. F.* Liver-brain proinflammatory signalling in acute liver failure: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema // Metabolic brain disease. – 2013. – Vol. 28, N 2. – Р. 145–150.

6. *Butterworth R. F.* The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2013. – Vol. 10, N 9. – P. 522–528.
7. *Dadsetan S., Balzano T., Forteza J.* et al. Infliximab reduces peripheral inflammation, neuroinflammation, and extracellular gaba in the cerebellum and improves learning and motor coordination in rats with hepatic encephalopathy // *J. of neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 245–249.
8. *Gutteling J. J., de Man R. A., Busschbach J. J. V., Darlington A.-S. E.* Health-related quality of life and psychological correlates in patients listed for liver transplantation // *Hepatology international*. – 2007. – Vol. 1, N 4. – P. 437–443.
9. *Harvey B. H.* Is major depressive disorder a metabolic encephalopathy? // *Human psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 23, N 5. – P. 371–384.
10. *Jain L., Sharma B. C., Sharma P.* et al. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy // *Digestive and Liver Disease*. – 2012. – Vol. 44, N 12. – P. 1027–1031.
11. *Jayakumar A. R., Rama Rao K. V., Norenberg M. D.* et al. Neuroinflammation in hepatic encephalopathy: mechanistic aspects // *J. of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2015. – Vol. 5. – P. S21–S28.
12. *Lek R., Bak L. K., Iversen P.* et al. Synthesis of neurotransmitter gaba via the neuronal tricarboxylic acid cycle is elevated in rats with liver cirrhosis consistent with a high gabaergic tone in chronic hepatic encephalopathy // *J. of neurochemistry*. – 2011. – Vol. 117, N 5. – P. 824–832.
13. *Li W., Li N., Wang R.* et al. Interferon gamma, interleukin-6, and -17a levels were correlated with minimal hepatic encephalopathy in HBV patients // *Hepatology international*. – 2015. – Vol. 9, N 2. – P. 218–223.
14. *Luo M., Guo J.-Y., Cao W.-K.* Inflammation: a novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis // *World J. of gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, N 41. – P. 11815–11824.
15. *Mullish B. H., Kabir M. S., Thursz M. R., Dhar A.* Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2014. – Vol. 40, N 8. – P. 880–892.
16. *Nardelli S., Pentassuglio I., Pasquale C.* et al. Depression, anxiety and alexithymia symptoms are major determinants of health related quality of life (hrqol) in cirrhotic patients // *Metabolic brain disease*. – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 239–243.
17. *Wright G., Jalan R.* Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: pandora's box? // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 291–294.
18. *Zhang J. M., An J.* Cytokines, inflammation, and pain // *International anesthesiology clinics*. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 27–37.

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ОТ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ

Э. Г. Манжалий, А. В. Вирченко, Т. Д. Никула, В. В. Бондур,
В. А. Мойсеев, А. Ю. Кондаурова (Киев)

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) – неврологическое нарушение, развивающееся на фоне поражения печени, обусловленное в основном алкогольной интоксикацией и/или инфицированием вирусом гепатита. Воспалительные процессы в печени сопровождаются значительным увеличением содержания провоспалительных цитокинов в крови. Последние исследования показывают, что они являются не только отдельным звеном патогенеза цирроза печени, но и этиологическим фактором ПЭ. Целью исследования было установить связь между цитокиновым профилем и развитием ПЭ в зависимости от этиологии, а также зависимость между изменением уровня цитокинов и тяжестью депрессии. Исследование проведено у 20 больных с подтверждённой ПЭ, в частности нейropsychологическое с помощью шкалы депрессии Бэка. Концентрацию интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и интерферона (ИНФ)- γ определяли с помощью коммерческих наборов «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия). У пациентов с ПЭ выявлено увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ- γ в 4,4 ($P < 0,05$), 1,8 ($P < 0,05$), в 3,2 ($P < 0,05$) и в 1,8 раза ($P < 0,05$) соответственно по сравнению с лицами контрольной группы. У больных с высокой степенью депрессии была выше концентрация провоспалительных цитокинов. Наиболее выраженные нарушения выявлены у больных с IV степенью тяжести депрессии по шкале Бэка. Полученные результаты подтверждают и дополняют представление о роли цитокинов в этиологии и патогенезе ПЭ и свидетельствуют об усилении депрессии в случае интенсификации воспалительных процессов.

Ключевые слова: цирроз печени, печёночная энцефалопатия, цитокины, депрессия.

THE DEPENDENCE OF THE DEPRESSION SEVERITY ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY

E. G. Manzhaliy, O. V. Virchenko, T. D. Nykula, V. V. Bondur,
V. O. Moyseyenko, A. Y. Kondaurova (Kiev, Ukraine)

Bogomolets National Medical University

Hepatic encephalopathy (HE) – a neurological disorder that develops on the background of liver damage predominantly caused by alcohol intoxication and/or hepatitis C virus infection. Inflammatory processes in the liver are accompanied by a significant increase of pro-inflammatory cytokines in blood. Recent studies show that they are not only specific part of the liver cirrhosis pathogenesis, but also the etiological factor of hepatic encephalopathy. Therefore, the aim of the work was to reveal the relationship between cytokine profile and the development of hepatic encephalopathy, depending on the etiology, as well as establish the relationship between the change in the level of cytokines and severity of depression in patients. The study was conducted on 20 patients with documented HE. Patients performed a set of neuropsychological examination, including the Beck Depression Inventory. Patients concentration of interleukin (IL)-1 β , 4, 6 and interferon (IFN)- γ were determined using commercial kits "Vector Best" (Novosibirsk, Russia). In patients with HE was found the increase of the concentration of IL-1 β , 4, 6 and IFN- γ in the 4.4 ($P < 0.05$), 1.8 ($P < 0.05$), 3.2 ($P < 0.05$) and 1.8 times ($P < 0.05$), respectively, compared with the control group examinees. Patients with a high degree of depression severity also have a greater concentration of pro-inflammatory cytokines. The most significant violations were found in patients with 4 degrees of severity of depression on the Beck scale. The results confirm and complement the understanding of the role of cytokines in the etiopathogenesis of HE and indicate increased depression in the conditions of intensification of inflammatory processes. Therefore, inflammation and cytokine profile is an important target in the treatment of HE.

Key words: cirrhosis, hepatic encephalopathy, cytokines, depression.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

УДК 616.1–085–057.874–053.32

Надійшла 14.11.2014

С. В. ПОПОВ, С. І. БОКОВА, О. І. СМІЯН, Н. В. ДЕМІХОВА

**ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ОЗДОРОВЧИХ ЗАХОДІВ
НА ДИНАМІКУ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ ШКОЛЯРІВ, НАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДЧАСНО**

Сумський державний університет <Bokos2607@gmail.com>

Проведено аналіз ефективності комплексу лікувально-оздоровчих заходів з метою покращання функціонального стану серцево-судинної системи у школярів, народжених недоношеними. Обстежено 21 дитину віком від 10 до 12 років, народжену в термін гестації 34–36 тиж і проліковану запропонованим комплексом. Встановлено підвищення рівня показників систолічної функції міокарда лівого шлуночка та діастолічної функції міокарда обох шлуночків.

Ключові слова: серцево-судинна система, школярі.

Вступ. Одним з пріоритетних завдань органів охорони здоров'я є покращання стану здоров'я дитячого населення, рівень якого залежить від багатьох факторів, в тому числі й від особливостей перебігу вагітності та пологів. У сучасних