

гии в диагностике воспалительных заболеваний шейки матки. Отмечены преимущества и особенности применения жидкостной цитологии.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания шейки матки, диагностика, цитологическое исследование, жидкостная цитология.

**Koblosh N.D., Kondratuk V. K., Dzis N.P., Pustovalova O.I.**

**THE EFFICACY OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF UTERUS CERVIX**

**Summary.** The necessity of early detection of pathological process of uterus cervix causes the topicality of the search of the new methods for diagnosis. The new technology of preparation of cytological sample - liquid-based cytology spreads. It gives the comparative evaluation of the efficacy of conventional cytology with liquid-based cytology in diagnosis of inflammatory diseases of uterus cervix. It is suggested that use of liquid is more effective.

**Key words:** inflammatory diseases of uterus cervix, diagnosis, cytological examination, liquid-based cytology.

Стаття надійшла до редакції 04.12.2013 р.

Коблош Наталія Дмитрівна - аспірант ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; +38 093 246-32-33

Кондратюк Валентина Костянтинівна - д. мед. н., професор ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76; kondratiuk\_valentina@mail.ru

Дзись Наталія Петрівна - д. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 27-25-49

Пустовалова Ольга Іванівна - кандидат медичних наук, ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; +38 044 483-91-76

© Пентюк Н.О.

УДК: 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004

**Пентюк Н.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

## ВМІСТ ЕНДОТОКСИНУ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ ВАЖКІСТЮ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

**Резюме.** Було обстежено 151 хворого на цироз печінки (вік  $50,9 \pm 1,01$  років). Печінкова енцефалопатія була виявлена у 59 хворих. Встановлено, що вміст ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові хворих корелюють із бальною шкалою тяжкості захворювання за Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , відповідно,  $p<0,05$ ). При співставній тяжкості захворювання рівні ендотоксину, С-реактивного білка та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки є вірогідно вищими від таких у пацієнтів з вірусним цирозом печінки (на 31, 23 та 61%, відповідно). Найвищі рівні ендотоксину та запальних медіаторів реєструється у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми. Ступінь печінкової енцефалопатії корелює із рівнями ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

**Ключові слова:** цироз печінки, печінкова енцефалопатія, ендотоксин, С-реактивний білок, ФНП-альфа.

### Вступ

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є важким ускладненням цирозу печінки (ЦП), виникає у 30-45% хворих та зменшує однорічне виживання до 42% [Poordad, 2007]. Традиційно патогенез ПЕ пов'язують із гіперамоніємією, яка виникає внаслідок порушення катаболізму аміаку і портосистемного шунтування крові та спричиняє прямий нейротоксичний вплив на астроцити і нейрони, змінює проникність гематоенцефалічного бар'єру, порушує енергетичний метаболізм та глутаматергічну нейротрансмісію [Cie?ko-Michalska et al., 2012]. Однак відомо, що у багатьох пацієнтів з маніфестною енцефалопатією рівень аміаку в крові залишається нормальним або незначно підвищеним [Aroga et al., 2006]. Тому не виключено, що у механізми розвитку ПЕ залучені й інші патогенетичні чинники.

Нещодавно ми показали, що у тварин з експериментальним ЦП виникає надмірна проникність кишеч-

ника та ендотоксинемія, а додаткове введення бактеріального ендотоксину активує запалення, оксидативний стрес та суттєво обтяжує прояви органної дисфункції та енцефалопатії у щурів [Пентюк, Харченко, 2010]. У той же час роль надмірної проникності кишечника та активації системного запалення у формуванні ускладнень у хворих на ЦП вивчена недостатньо.

Тому метою роботи стало дослідити роль ендотоксину та запальних медіаторів фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка у формуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки.

### Матеріали та методи

Було обстежено 151 хворого на ЦП, 94 чоловіків та 57 жінок (вік  $50,9 \pm 1,01$  років). До дослідження не включали пацієнтів, молодших 25 років та старших за 70

років, хворих з інфекційними ускладненнями ЦП, гепаторенальним синдромом, інфекцією сечового тракту, супутньою клінічно значимою неврологічною, кардіо-васкулярною, легеневою патологією, декомпенсованим цукровим діабетом. Вірусна етіологія ЦП була підтверджена у 71 хворого, алкогольна - у 51 хворого, вірусно-алкогольна - у 29 хворих. Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turcotte-Pugh. У 32 хворих був діагностований ЦП класу А, у 47 - ЦП класу В та у 72 - ЦП класу С. Діагноз та стадію ПЕ встановлювали за критеріями West Haven [Ferenci et al., 2002]. Персистуюча ПЕ була діагностована у 59 хворих, із них ПЕ 1 стадії мала місце у 24 хворих, 2 стадії - у 17 хворих, 3 стадії - у 15 хворих, 4 стадії - у 3 хворих. В сироватці крові хворих визначали вміст ендотоксину хромогенним методом (LAL-тест, Nycult Biotechnology), вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа) та С-реактивного білка (СРБ) імуноферментним методом (BCM Diagnostics). Статистичну обробку результатів проводили в "MS Excel XP" та SPSS-16.0.8 for Windows.

### Результати. Обговорення

Як видно з таблиці 1, збільшення важкості ЦП асоціюється із вірогідним зростанням вмісту загального білірубину, падінням вмісту альбумінів в сироватці крові, що характеризує прогресуюче погіршення функції печінки. Активність АЛТ та АСТ у пацієнтів з декомпенсованим ЦП була вірогідно меншою від такої у пацієнтів з компенсованим і субкомпенсованим ЦП, що, очевидно, є проявом так симптомом "вигорання" активності трансаміназ. Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих вірогідно зростав по мірі збільшення важкості захворювання і у пацієнтів з ЦП класу С був практично вдвічі більшим від такого у пацієнтів з ЦП класу А, що вказує на прогресування надмірної проникності кишечника та бактеріальної транслокації. Рівень запальних медіаторів СРБ, ІЛ-6 та ФНП-альфа виявляв тенденцію до зростання у хворих із субкомпенсованим ЦП і вірогідно зростав у хворих із декомпенсованим ЦП. Кореляційний аналіз засвідчив, що найбільші за модулем

**Таблиця 1.** Показники стану печінки, вміст ендотоксину та запальних медіаторів в сироватці крові хворих на цироз печінки (M±m).

Показники	Важкість цирозу			Кореляція з бальною шкалою Child-Turcotte-Pugh
	Клас А, n=32	Клас В, n=47	Клас С, n=72	
АЛТ, мкмоль/л*год	1,23±0,11	1,19±0,08	0,88±0,05*#	-0,21§
АСТ, мкмоль/л*год	1,26±0,11	1,22±0,07	0,89±0,05*#	-0,17
Загальний білірубін, мкмоль/л	29,0±1,11	35,3±1,62*	42,4±2,81*#	0,30§
Альбуміни, г/л	39,8±0,49	35,1±0,56*	31,1±0,30*#	-0,41§
Ендотоксин, пг/мл	0,53±0,03	0,69±0,04*	1,02±0,04*#	0,45§
СРБ, мг/л	4,67±0,86	4,40±0,63	11,5±1,50*#	0,31§
ІЛ-6, пг/мл	7,15±0,55	8,15±0,53	15,9±2,03*#	0,29§
ФНП-альфа, пг/мл	34,6±3,97	36,6±2,9	57,2±3,51*#	0,36§

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  щодо групи "клас А"; # -  $p < 0,05$  щодо групи "клас В"; § - вірогідні коефіцієнти кореляції ( $p < 0,05$ ).

зв'язки із бальною шкалою важкості ЦП за Child-Turcotte-Pugh встановлюються щодо рівнів ендотоксину і альбумінів в сироватці крові, менші за модулем зв'язки - щодо рівнів СРБ, ІЛ-6, ФНП-альфа та білірубину в сироватці крові.

З'ясувалось, що алкогольний ЦП характеризується більш виразною ендотоксинемією та активацією системного запалення, ніж ЦП вірусної етіології. Так рівні ендотоксину, СРБ та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним ЦП на 31, 23 та 61%, відповідно, перевищували такі у пацієнтів з вірусним ЦП, хоча сумарна кількість балів за шкалою Child-Turcotte-Pugh була співставною в обох групах. Вміст ІЛ-6 виявляв тенденцію до зростання.

З'ясувалось, що розвиток ПЕ тісно асоціюється з явищами надмірної проникності кишечника та бактеріальної транслокації. Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на ЦП вірогідно зростав по мірі поглиблення неврологічних та психометричних порушень, і у хворих 2 стадією ПЕ практично вдвічі перевищував такий у хворих із 0 стадією ПЕ ( $1,12 \pm 0,07$  проти  $0,63 \pm 0,03$  пг/мл). Процентильний аналіз засвідчив, що серед хворих з маніфестними ознаками енцефалопатії має місце стійке зміщення відповідних рівнів ендотоксину в бік більш високих значень. Так інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  вмісту ендотоксину у хворих з ПЕ 0 стадії перебував в межах 0,33 - 0,99 пг/мл, тоді як у хворих з ПЕ 2 стадії - в межах 0,76 - 1,45 пг/мл. Найбільш виразна ендотоксинемія визначалась у пацієнтів з важкою ПЕ та явищами сомноленції або печінкової коми. Середній вміст ендотоксину в осіб цієї групи складав  $1,39 \pm 0,08$  пг/мл, а інтерцентильний інтервал  $P_{10} - P_{90}$  відповідав 1,00 - 1,72 пг/мл.

Також встановлено, що ПЕ виникає на тлі активації системного запалення, на що вказує вірогідне зростання рівня СРБ у сироватці крові хворих (рис. 2). Так якщо у пацієнтів з 0 стадією ПЕ середній вміст СРБ складав лише  $4,01 \pm 0,35$  мг/мл, то у пацієнтів із 1 та 2 стадією ПЕ зростав в 1,7 та ти 3 рази, відповідно. Інтерцентильний діапазон  $P_{10} - P_{90}$  вмісту СРБ у хворих без ПЕ скла-

**Таблиця 2.** Вміст ендотоксину та маркерів запалення в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від етіології захворювання ( $M \pm m$ ).

Показники	Вірусний ЦП, n=71	Етаноловий ЦП, n=51
Сумарна кількість балів за шкалою Child-Turcotte-Pugh	8,69±0,30	9,54±0,33
Ендотоксин, пг/мл	0,70±0,04	0,92±0,04*
СРБ, мг/мл	5,94±0,77	9,55±1,36*
ІЛ-6, пг/мл	9,47±0,91	12,7±1,46
ФНП-альфа, пг/мл	42,0±3,46	51,8±3,25*

Примітки: \* -  $p < 0,05$  щодо групи "вірусний ЦП".

**Таблиця 3.** Коефіцієнти кореляції між важкістю печінкової енцефалопатії та показниками стану печінки, вмістом ендотоксину і запальних медіаторів в сироватці хворих на цироз печінки.

	ПЕ	АЛТ	Біліру- бін	Альбу- міни	Ендо- токсин	СРБ	ФНП- альфа
АЛТ	-0,13						
Білірубін	0,08	-0,10					
Альбуміни	-0,35*	0,18	-0,16				
Ендотоксин	0,59*	-0,14	-0,14	-0,31*			
СРБ	0,40*	-0,08	-0,03	-0,20*	0,33*		
ФНП-альфа	0,41*	0,13	0,14	-0,28*	0,45*	0,31*	
ІЛ-6	0,30*	0,14	0,12	-0,22*	0,21*	0,22*	0,36*

Примітки: \* -  $p < 0,05$ .

дав 1,30 - 6,80 мг/мл, тоді як у пацієнтів з ПЕ 2 стадії - 5,50 - 30,1 мг/мл. Найвищі рівні та найбільш значні коливання вмісту СРБ реєструвались у пацієнтів із ПЕ 3 - 4 стадії. Так середній вміст цього маркера запалення складав  $27,9 \pm 4,17$  мг/мл, а інтерцентильний інтервал  $P_{10} - P_{90}$  відповідав 12,8 - 48,6 мг/мл.

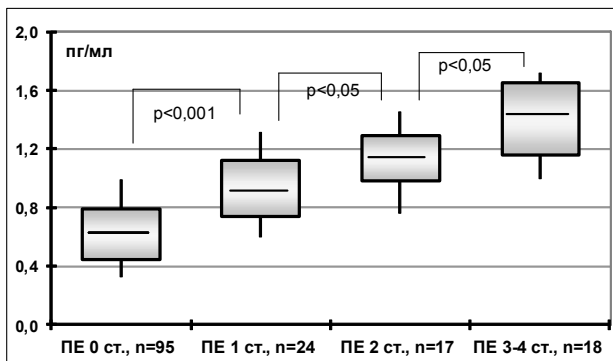
Як видно із рисунка 3, вміст прозапального цитокіну ФНП-альфа у пацієнтів з ПЕ 1 стадії виявляв тенденцію до зростання, а у пацієнтів з ПЕ 2 стадії вірогідно зростає, порівняно із таким у хворих з ПЕ 0 стадії ( $42,9 \pm 4,52$  та  $66,5 \pm 5,60$  проти  $35,9 \pm 2,32$  пг/мл, відповідно). Тенденція до подальшого зростання вмісту ФНП-альфа

виявлялась і у хворих з важкою енцефалопатією. Інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  вмісту ФНП-альфа у хворих з 0 та 1 стадією ПЕ був співставним (10,6 - 59,0 та 15,8 - 61,5 пг/мл, відповідно), тоді як у хворих з 2 та 3 - 4 стадією - виразно зміщувався в бік більш високих значень (32,9 - 92,0 та 53,7 - 108 пг/мл, відповідно).

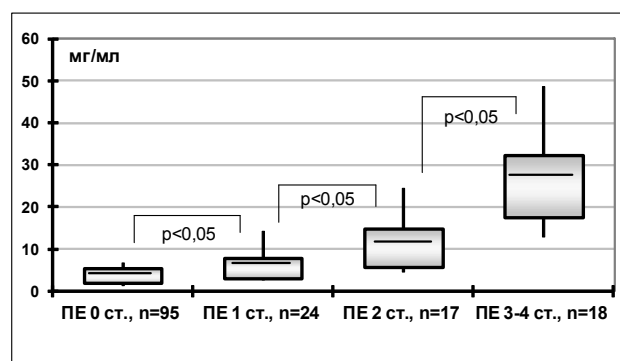
Децю меншу залежність від важкості енцефалопатії виявляв вміст ІЛ-6 у сироватці крові (рис. 4). Середній вміст цього цитокіну у хворих без маніфестних неврологічних та психометричних симптомів складав  $7,91 \pm 0,36$  пг/мл, а діапазон значень  $P_{10} - P_{90}$  лежав у межах - 3,80 - 11,5 пг/мл. У хворих з ПЕ 1 стадії вміст ІЛ-6 вірогідно зростає і складає  $12,9 \pm 1,62$  пг/мл. У пацієнтів із більш важкою енцефалопатією (2 та 3 - 4 стадії) виявлялась тенденція до подальшого зростання рівнів цього медіатора ( $21,6 \pm 5,63$  та  $21,4 \pm 6,31$  пг/мл, відповідно) та досить значні індивідуальні коливання його вмісту. Так інтерцентильний проміжок  $P_{10} - P_{90}$  у хворих з ПЕ 2 стадії відповідає 5,51 - 30,0 пг/мл, а у хворих з ПЕ 3 - 4 стадії - 6,20 - 35,6 пг/мл.

Кореляційний аналіз засвідчив (табл. 3), на найбільший зв'язок із важкістю ПЕ виявляє вміст ендотоксину в сироватці крові ( $r=0,59$ ). Між важкістю ПЕ та вмістом СРБ, ФНП-альфа, альбумінів та ІЛ-6 встановлювались менші за модулем кореляційні зв'язки ( $r=0,40, 0,41, -0,35, 0,30$ , відповідно). Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на ЦП виявляв помірний кореляційний зв'язок із рівнем ФНП-альфа та слабкі зв'язки із рівнями СРБ, ІЛ-6 та альбумінів.

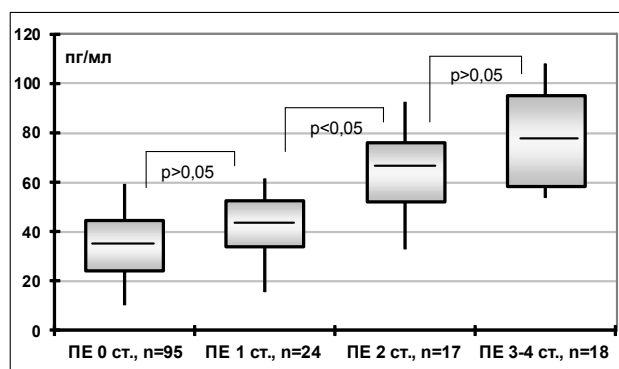
Таким чином, прогресування ЦП асоціюється із розвитком надмірної проникності кишечника та активацією системного запалення. Ми показали, що сироватковий рівень ендотоксину вірогідно зростає по мірі збільшення важкості захворювання і корелює із шкалою Child-Turcotte-Pugh. Відомо, що у здорових осіб із кишечника в порталний кровотік проникають мінімальні кількості ліпополісахаридів грам-негативних бактерій, які повністю елімінуються печінковими макрофагами. При ЦП внаслідок зростання венозного тиску в мезентеріальних судинах порушується кровопостачання слизової оболон-



**Рис. 1.** Вміст ендотоксину в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.



**Рис. 2.** Вміст С-реактивного білка в сироватці крові хворих на цироз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

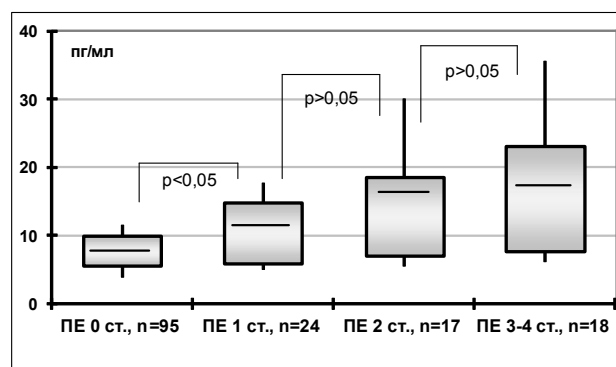


**Рис. 3.** Вміст ФНП-альфа в сироватці крові хворих на цирроз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

ки кишечника та цілісність кишкового бар'єру, що веде до надмірного проникнення у кровотік мікроорганізмів та їх токсинів [Aller et al., 2007]. Ще однією причиною ендотоксинемії при цирозі, імовірно, є зменшення печінкового кліренсу ліпополісахаридів [Benten et al., 2011].

Наші дані свідчать, що у пацієнтів із декомпенсованим цирозом без супутніх запальних або інфекційних захворювань вірогідно зростає рівень неспецифічного маркера запалення СРБ та прозапальних цитокінів ФНП-альфа та ІЛ-6. При цьому особливо високі рівні цих медіаторів реєструються у пацієнтів із декомпенсованим захворюванням. Не виключено, що однією із причин активації системної запальної відповіді при цирозі є ендотоксинемія. Ми показали, що вміст ендотоксину вірогідно корелює із рівнями ФНП-альфа, СРБ та ІЛ-6. Також було експериментально доведено, що мікробні ліпополісахариди є потужними активаторами синтезу прозапальних цитокінів, в тому числі і ФНП-альфа, ІЛ-6 та ІЛ-8 [Yang, Li, 2006].

Отримані нами дані свідчать, що наростання ендотоксинемії та системного запалення у хворих на ЦП асоціюється із розвитком неврологічних та психометричних порушень, які притаманні ПЕ. При цьому найвищий рівень циркулюючих ліпополісахаридів виявлявся у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми і більше ніж вдвічі перевищував такий у осіб із збереженими нервово-психічними функціями. Крім того, вміст ендотоксину в сироватці крові виявляв більший по модулю кореляційний зв'язок із важкістю ПЕ, ніж такі традиційні показники функціонального стану печінки, як рівень альбумінів та білірубину в крові. Наші дані узгоджуються із результатами кількох нещодавніх клінічних досліджень. У своїй роботі Odeh M. [2007] показав, що сироватковий рівень ФНП-альфа зростає по мірі збільшення важкості енцефалопатії та корелює з рівнем аміаку в артеріальній крові. Jain L. зі співавторами у 2013 році показали, що у пацієнтів з мінімальною ПЕ, котру діагностують лише на основі психометричних тестів, вміст аміаку, ендотоксину та прозапальних цитокінів є вищим, ніж у пацієнтів із компен-



**Рис. 4.** Вміст ІЛ-6 у сироватці крові хворих на цирроз печінки в залежності від важкості енцефалопатії. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів -  $P_{10}$  та  $P_{90}$ , лінія всередині боксу - середній величині.

сованим ЦП. Патогенетичний зв'язок між активацію прозапального каскаду та порушенням когнітивних функцій у пацієнтів із соматичними та неврологічними захворюваннями був продемонстрований і раніше. За даними Myers J.S. та співавторів [2008] знижена здатність до концентрації та зміни поведінки у хворих, які отримують поліхіміотерапію, асоціюються із зростанням циркулюючих рівнів прозапальних цитокінів. У роботі Roberts R.O. та співавторів у 2009 році продемонстровано, що системне запалення відіграє вагомий роль у патогенезі помірних когнітивних порушень, які передують розвитку вікової деменції.

Існуючі сьогодні експериментальні дані дозволяють думати, що ендотоксинемія, системне запалення та гіперамоніємія чинять синергічну дію у розвитку енцефалопатії при ЦП. Нещодавно ми показали, що введення щурам ендотоксину Sh. Boyddi спричиняло пригнічення моторної активності тварин, посилення набряку мозку, збільшення рівнів аміаку та його транспортної форми глутаміну та зменшення рівня глутамату в мозку [Пентюк, Харченко, 2010]. Wright G. зі співавторами [2007] довели, що введення ендотоксину спричиняє нітрузування білків та цитотоксичний набряк мозку у щурів з експериментальним цирозом. В інших роботах було показано, що системне запалення та аміак індукують дегрануляцію нейтрофілів, утворення активних форм кисню та порушення церебральної гемодинаміки у тварин [Pedersen et al., 2007; Tranah et al., 2013].

Клінічна практика засвідчує, що у пацієнтів з алкогольним ЦП частіше розвиваються психоневрологічні порушення, характерні для ПЕ, що певною мірою може бути пов'язано з прямою нейротоксичною дією етанолу [Campragna et al., 2008]. Ми показали, що алкогольний цироз ЦП характеризується більш високими рівнями ендотоксину та прозапальних цитокінів у сироватці крові, ніж ЦП вірусної етіології. Тому не виключено, що ще однією причиною більшої частоти ПЕ у пацієнтів з алкогольним ЦП є надмірна ендотоксинемія та активація системного запалення.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Прогресування цирозу печінки асоціюється із розвитком надмірної проникності кишечника та активацією системного запалення. Вміст ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 у сироватці крові хворих корелюють із бальною шкалою цирозу за Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

2. При співставній тяжкості захворювання рівні ендотоксину, С-реактивного білка та ФНП-альфа у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки є вірогідно вищими від таких у пацієнтів з вірусним цирозом печінки (на 31, 23 та 61%, відповідно).

інки (на 31, 23 та 61%, відповідно).

3. Найбільш виразна ендотоксинемія та активація системного запалення реєструється у пацієнтів з тяжкою енцефалопатією та явищами сомноленції або коми. Ступінь печінкової енцефалопатії корелює із рівнями ендотоксину, С-реактивного білка, ФНП-альфа та ІЛ-6 в сироватці крові ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , відповідно,  $p<0,05$ ).

Перспективним напрямком подальших досліджень є визначення доцільності раннього виявлення та корекції системного запалення у попередженні розвитку ускладнень цирозу печінки та покращенні прогнозу захворювання.

## Список літератури

- Пентюк Н.О. Гіперпродукція вазоактивних медіаторів як патогенетичний чинник розвитку ускладнень цирозу печінки у щурів /Н.О.Пентюк, Н.В.Харченко //Сучасна гастроентерол.- 2010.- №2 (52).- С.33-43.
- Arora S. Myth: interpretation of a single ammonia level in patients with chronic liver disease can confirm or rule out hepatic encephalopathy /S.Arora, C.L.Martin, M.Herbert //CJEM.- 2006.- №8.- P.433-435.
- Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment /R.O.Roberts, Y.E.Geda, D.S.Knopman [et al.] //Alzheimers Dement.- 2009.- №5.- P.398-405.
- Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats /G.Wright, N.A.Davies, D.L.Shawcross [et al.] //Hepatology.- 2007.- №45.- P.1517-1526.
- Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 /P.Ferenci, A.Lockwood, K.Mullen [et al.] //Hepatology.- 2002.- №35(3).- P.716-721.
- Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital /H.R.Pedersen, H.Ring-Larsen, N.V.Olsen [et al.] //J.Hepatol.- 2007.- №47.- P.245-252.
- Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension /M.A.Aller, J.L.Arias, A.Cruz [et al.] //Theor. Biol. Med. Model.- 2007.- №13.- P.38-44.
- Myers J.S. Neurotoxicology of chemotherapy in relation to cytokine release, the blood-brain barrier, and cognitive impairment /J.S.Myers, J.Pierce, T.Pazdernik //Oncol. Nurs. Forum.- 2008.- №35.- P.916-920.
- Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor-alpha theory /M.Odeh //Eur. J. Clin. Invest.- 2007.- №37 (4).- P.291-304.
- Pathogenesis of hepatic encephalopathy /I.Ciecko-Michalska, M.Szczepanek, A.Slowik [et al.] //Gastroenterol. Res. Pract.- 2012.- P.1-7.
- Poordad F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy /F.F.Poordad //Aliment. Pharmacol. Ther.- 2007.- №25, Suppl. 1.- P.3-9.
- Serum endotoxin, inflammatory mediators, and magnetic resonance spectroscopy before and after treatment in patients with minimal hepatic encephalopathy /L.Jain, B.C.Sharma, S.Srivastava [et al.] //J. Gastroenterol. Hepatol.- 2013.- №28(7).- P.1187-1193.
- Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy /T.H.Tranah, G.K.Vijay, J.M.Ryan [et al.] //Metab. Brain Dis.- 2013.- №28 (1).- P.1-5.
- The impact of alcohol abuse, HCV infection and liver cirrhosis on the neuropsychological and neurophysiological profile /F.Campagna, S.Schiff, M.Ruzzoli [et al.] //Liver Int.- 2008.- №28.- P.733.
- The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS) /D.Benten, J.Schulze zur Wiesch, K.Sydow [et al.] //BMC Gastroenterol.- 2011.- №6.- P.100-107.
- Yang Y.X. Progression of lipopolysaccharide signal pathway /Y.X.Yang, G.Y.Li //Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.- 2006.- №31 (1).- P.141-145.

**Пентюк Н.А.**

### УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИНА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: СВЯЗЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

**Резюме.** *Обследовано 151 больных с циррозом печени (возраст  $50,9 \pm 1,01$  лет). Печеночная энцефалопатия была выявлена у 59 больных. Установлено, что содержание эндотоксина, С-реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-6 в сыворотке крови больных коррелируют со шкалой Child-Turcotte-Pugh ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , соответственно,  $p<0,05$ ). При сопоставимой тяжести заболевания уровни эндотоксина, С-реактивного белка и ФНО-альфа у пациентов с алкогольным циррозом достоверно превышают таковые у пациентов с вирусным циррозом печени (на 31, 23 и 61%, соответственно). Наиболее высокие уровни эндотоксина и воспалительных медиаторов регистрируются у пациентов с тяжелой энцефалопатией и явлениями сомноленции или комы. Степень печеночной энцефалопатии коррелирует с уровнями эндотоксина, С-реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-6 в сыворотке крови ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , соответственно,  $p<0,05$ ).*

**Ключевые слова:** цирроз печени, печеночная энцефалопатия, эндотоксин, С-реактивный белок, ФНО-альфа.

**Pentiuk N.O.**

### SERUM ENDOTOXIN AND MARKERS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: RELATIONSHIP WITH THE SEVERITY OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

**Summary.** *The study involved 151 patients with liver cirrhosis ( $50,9 \pm 1,01$  years old). Hepatic encephalopathy was diagnosed in 59 patients. It was found that serum endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6 in patients with liver cirrhosis correlate with disease severity by Child-Turcotte-Pugh scale ( $r=0,45, 0,31, 0,36, 0,29$ , respectively,  $p<0,05$ ). Serum endotoxin, C-reactive protein and TNF-alpha in patients with alcoholic cirrhosis is significantly higher than those in patients with viral cirrhosis (31, 23, 61%, respectively).*

*The highest levels of endotoxin and inflammatory mediators registered in patients with severe encephalopathy with somnolence or coma. The degree of hepatic encephalopathy correlates with endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6 in serum ( $r=0,59, 0,40, 0,41, 0,30$ , respectively,  $p<0,05$ ).*

**Key words:** liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, endotoxin, C-reactive protein, TNF-alpha.

Стаття надійшла до редакції 10.12.2013

Пентюк Наталя Олександрівна - д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-07-81

© Пилипонова В.В.

УДК: 612.6.057:616-073.7:572.7(477.44)

**Пилипонова В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

### СТАТЕВИЙ ДИМОРФІЗМ КОРЕЛЯЦІЙ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ В ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ МЕЗОМОРФНОГО СОМАТОТИПУ

**Резюме.** У практично здорових юнаків і дівчат Подільського регіону України мезоморфного соматотипу проведено оцінку кореляцій показників КІГ та антропо-соматотипологічних параметрів тіла. Встановлені виражені прояви статевого диморфізму статистично значущих зв'язків як за кількістю і силою, так і за напрямком.

**Ключові слова:** статеви́й диморфізм, кардіоінтервалографія, здорові юнаки і дівчата, мезоморфний соматотип, антропометрія.

#### Вступ

Аналіз наукової літератури показав, що кардіоінтервалографія (КІГ) є високо інформативним, неінвазивним, досить простим та доступним методом оцінки механізмів регуляції серцево-судинної системи і тому активно застосовується для оцінки вегетативних порушень у здорових людей та при різних патологічних станах [Фурман і др., 2008; Абдуллаєв і др., 2011; Лаба, 2011; Сычев і др., 2011].

Незважаючи на те, що ефективність використання методу КІГ була доведена численними фізіологічними дослідженнями здорових людей та в ході клінічних досліджень пацієнтів з різними захворюваннями, слід зауважити, що більша частина цих досліджень була виконана без урахування конституціональних особливостей організму. Разом з тим доведено, що соматотип, який відображає особливості конституції, має достатньо високу генетичну обумовленість [Горст, Голубєв, 2004; Волянський, 2005]. Проте відомості про особливості вегетативної регуляції організму у представників різних соматотипів як і інформація про залежність характеристик регулювання серцево-судинної системи від віку, статі та відповідного соматотипу [Буланова, 2003; Колосова і др., 2008] залишаються досить обмеженими.

Дослідження гендерних відмінностей варіабельності серцевого ритму залишається актуальним протягом всього часу застосування методів фіксації даного показника [Voss et al., 2013]. Адже при реєстрації цього показника у здорових осіб одного віку але різної статі визначаються певні відмінності які необхідно враховувати при наступному аналізі.

Метою нашого дослідження було встановлення про-

явів статевого диморфізму зв'язків між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у юнаків і дівчат Поділля мезоморфного соматотипу.

#### Матеріали та методи

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в рамках загально-університетської наукової тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення (юнацький вік, серцево-судинна система)" проведено комплексне обстеження міських 16-20-річних дівчат і 17-21-річних юнаків. Для відбору здорового населення юнацького віку попередньо було проведено первинне анкетування в результаті якого було відібрано 602 юнаки і 537 дівчат. Всі вони належали до міських мешканців української етнічної групи, які у третьому поколінні проживають на території Поділля. Після скринінг-оцінки стану здоров'я, що була проведена за допомогою спеціального опитувальника, залишилося 247 юнаків і 235 дівчат. Після подальшого психофізіологічного та психогігієнічного тестування та детального клініко-лабораторного дослідження (сонографічна діагностика серця, магістральних судин, щитоподібної залози, паренхіматозних органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура, матки та яєчників; рентгенографія грудної клітки; спірографія; кардіографія; реовазографія; стоматологічне обстеження; визначення основних біохімічних показників крові; оцінка рівня гормонів щитоподібної залози та яєчників, прик-тест з мікст-алергенами тощо). В результаті для