

examination (sonography) were found in 68 (94.4%) patients. The nature and frequency of lesions of the hepatobiliary system depended on the duration and severity of diabetes. The observed pathology requires all patients with diabetes careful clinical and laboratory and instrumental examination of the hepatobiliary system, even in the earliest stages of the process.

Keywords: hepatobiliary system, diabetes. HCV-infection.

УДК 616.12-005.4:616.34-008.8:577.175.1

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ДИСБІОЗІ КИШКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Я.С. Дербак

Резюме. У статті наведено результати обстежень 92 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), із яких 62 пацієнти мали різного ступеня дисбіоз кишки. У результаті проведених досліджень у хворих на ІХС з дисбіозом кишки виявлені зміни імунологічного статусу у вигляді гіперпродукції прозапальних і депресії протизапальних цитокінів, у поєднанні із ступенем порушень мікробіологічної картини дисбіозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, дисбіоз кишки, цитокіни.

За результатами медико-статистичних досліджень, наданих ВООЗ, у всьому світі поки не спостерігається тенденції до зниження смертності від серцево-судинних захворювань, зокрема від ішемічної хвороби серця (ІХС), що визначає актуальність вивчення патофізіологічних аспектів та профілактики цієї патології. Для сучасного хворого характерна множинність супутніх захворювань, які взаємовпливають на перебіг і клінічні прояви патологій (принцип суперпозиції). З віком зростання частоти хронічних хвороб і їх поєднання викликають труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування. Тому інша складова актуальності даної теми – поліморбідність – незалежне поєднання різних хвороб у одного пацієнта, серед яких значне місце посідають дисбіотичні розлади у хворих на ІХС.

Незважаючи на те, що дисбіоз кишки не входить до переліку основних нозологічних форм і тому, на думку окремих клініцистів, не може верифікуватися як клінічний діагноз, в останні роки все частіше мікроекологічні порушення зараховують до ендогенних станів, що розвиваються в результаті тривалого патогенного впливу мікроорганізмів та супроводжуються пригніченням імунобіологічної реактивності [12].

Регулювання імунної відповіді в імунній системі слизових шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є одним з актуальних питань сучасної науки, так

як вважається доведеним, що 60–70% усіх імунних клітин організму функціонують саме у ШКТ [3].

На сьогодні відомо, що імунна система слизових ШКТ є частиною загальної імунної системи організму і в той же час еволюційно має ряд особливостей структурного й функціонального характеру [8].

На думку багатьох авторів єдиним тригерним фактором прогресування патології системи травлення та атеросклерозу є системне запалення, яке тісно пов'язано з розвитком як стеатогепатиту, кишкового дисбіозу так і атеросклерозу, ожиріння та ІХС [6, 14]. Цитокіни, як невід'ємні складові імунних реакцій, експресія яких розпочинається в результаті антигенного подразнення або пошкодження тканин, можуть стати найбільш чутливими показниками патогенетичних процесів, що розвиваються в результаті реакції на збільшення концентрації бактеріальних агентів та зриву імунологічної толерантності.

Таким чином, стає очевидним, що проблема атеросклерозу багато в чому пов'язана з органами травлення, перш за все з печінкою і кишечником. Проте на практиці мало приділяється уваги стану ШКТ у хворих з ІХС. Оскільки при всіх ступенях дисбіозу кишки підвищується активність системного запалення, то є необхідним вивчення ролі цитокінового профілю у прогресуванні ІХС.

Мета дослідження – вивчити активність сироваткових цитокінів: інтерлейкінів (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 та фактора некрозу пухлин – α (TNF- α) при дисбіозі кишки у хворих на ІХС залежно від ступеня зниження колонізаційної резистентності організму при персистенції збільшеної кількості потенційно-патогенних бактерій (ППБ) або активації їх вірулентних властивостей.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 92 хворих з ішемічною хворобою серця, що знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні та амбулаторному лікуванні міської поліклініки № 1 м. Ужгорода.

З метою встановлення основного діагнозу згідно протоколу надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями всім пацієнтам проведені наступні додаткові 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 Allosa-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 кишки.

Визначення рівня інтерлейкінів IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 та TNF- α , проводили методом імуоферментного аналізу Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США) та Вектор Бест (Росія).

Для встановлення впливу дисбіозу кишки на цитокинову ланку імунної системи хворих розподілено на три групи: до 1-ої групи увійшли 30 пацієнтів на ІХС без дисбіозу кишки; до 2-ої групи – 32 хворих на ІХС із I ст. дисбіозу кишки; до 3-ої групи – 30 хворих на ІХС із II ст. дисбіозу кишки. Оскільки хворих із III ст. дисбіозу кишки було тільки 2 осіб, то їх у дослідження не включали. IV ст. дисбіозу не було виявлено у жодного хворого. Групи були репрезентативні за статтю та віком хворих.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень, відзначені достовірні відмінності рівнів цитокінів у всіх хворих на ІХС у порівнянні з показниками у контрольній групі (здорові особи). Виявлена гіперпродукція прозапальних та депресія протизапальних цитокінів у хворих на ІХС з дисбіозом кишки у поєднанні із ступенем виразності мікробіологічної картини дисбіозу.

Рівень IL-1 β був істотно підвищеним у всіх групах хворих на ІХС (як з дисбіозом кишки, так і без нього) порівняно із здоровими особами. Але виразнішими порушення були у хворих на ІХС із дисбіозом. Так, у хворих з дисбіозом I-го ст. рівень IL-1 β був вищим на 17,7% ($p < 0,05$), та при дисбіозі II-го ст. вищим на 32,2% ($p < 0,05$) ніж у групі порівняння.

Також підвищеним виявився рівень TNF- α . Водночас, цей показник теж підвищувався більше у хворих на ІХС з дисбіозом кишки, ніж у групі порівняння (ІХС без дисбіозу): на 23,5% ($p < 0,05$) і на 47% ($p < 0,05$) вище при дисбіозі I-го і II-го ст. відповідно, а ніж у осіб порівняльної групи. Причому, концентрація TNF- α вірогідно підвищувалась відповідно до зростання ступеня важкості дисбіозу.

Відзначалося підвищення концентрації прозапального цитокіну IL-6 у всіх хворих на ІХС ($p < 0,05$). Встановлено високий діагностичний рівень IL-6 у групі хворих на ІХС із дисбіозом кишки II-го ст., що дозволило припустити залежність його концентрації від ступеня бактеріальної агресії. Вміст IL – 6 – при дисбіозі I-го ст на 22,1% ($p < 0,05$), при дисбіозі II-го ст. на 45,1% ($p < 0,05$), вище ніж у групі порівняння.

Рівень протизапального або регулюючого цитокіну IL-4 був змінним у всіх у хворих на ІХС. Відзначається зворотня залежність: досить високі показники IL-4 у здорових осіб та вірогідне зниження у хворих із порушенням мікробного пейзажу кишки I-II ст., свідчить про низьку продукцію В-лімфоцитів та збільшення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів, макрофагів. При зростанні ступеня бактеріальної агресії (кишковий дисбіоз II ст.) встановлено вірогідне зниження концентрації IL-4 щодо групи порівняння. Так, при дисбіозі I-го ст. цей показник був нижчим на 37,19% ($p < 0,05$) а при дисбіозі II-го ст. на 50,7% ($p < 0,05$), а ніж у групі порівняння.

Зниження IL-10 зареєстровано у всіх групах хворих, але більш різким зниження було у хворих на ІХС з дисбіозом, а саме на 49,6% ($p < 0,05$) та на 61,3% ($p < 0,05$) у хворих з дисбіозом I-го та II-го ст. відповідно.

Таблиця 1

Активність сироваткових цитокінів та TNF- α

Показники	Контроль здорові особи (n=15)	Хворі на ІХС без дисбіозу кишки (n=30)	Хворі на ІХС із дисбіозом кишки	
			дисбіоз I-го ст. (n=32)	дисбіоз II-го ст. (n=30)
IL-1 β , пг/мл	61,60 \pm 5,20	338,34 \pm 11,17	398,19 \pm 6,12*	447,14 \pm 9,14*
TNF α , пг/мл	145,155 \pm 0,66	242,33 \pm 8,45	299,32 \pm 8,03*	357,27 \pm 9,17*
IL-6, пг/мл	78,3 \pm 2,12	208,12 \pm 10,19	254,74 \pm 10,18*	302,12 \pm 9,66*
IL-4, пг/мл	207,8 \pm 1,15	154,43 \pm 5,05	130,67 \pm 4,20*	102,18 \pm 5,30*
IL-10, пг/мл	155,1 \pm 0,08	89,63 \pm 3,72	78,20 \pm 3,64*	60,41 \pm 4,11*

Примітка. * – статистичне значення показників порівняно з хворими на ІХС без дисбіозу, при $p < 0,05$.

У результаті проведених досліджень показано зворотно-прямопропорційну залежність між IL-6 та TNF- α . Подібний вплив цих інтерлейкінів на взаємний синтез можна пояснити особливостями прозапального ефекту IL-6, що є одним з основних прозапальних цитокінів, головним індуктором кінцевого етапу диференціації В-клітин і макрофагів, сильним стимулятором продукції білків гострої фази клітинами печінки [13]. Ця особливість IL-6 визначає його подвійну роль у розвитку запалення: будучи типовим прозапальним цитокіном, він здійснює також протизапальну дію, стимулюючи при цьому вироблення інших прозапальних цитокінів (TNF- α) [9].

Біологічна сутність цього явища, що здається парадоксальною, зводиться до того, що IL-6 ніби завершує формування запального процесу, виявляє значно більш високу активність в процесах активації термінальної фази диференціювання В-клітин [11].

Деякі дослідники висловлюють думку, що надвисокі рівні TNF α обумовлені зниженням ефективності його дії або нечутливістю відповідних рецепторів, що є причиною подальшої його продукції і сприяє саме підтриманню патологічного процесу [4].

Відомо, що прозапальні цитокини відіграють важливу роль у процесах гіперкоагуляції крові, порушенні регуляції тонуусу судин, дисфункції ендотелію, впливають на процеси післяінфарктного ремоделювання міокарда шляхом регулювання апоптозу [7, 10]. Доведено, що TNF- α спричинює підвищення генерації вільних радикалів, може призвести до активації процесів апоптозу та інактивації оксиду азоту в ендотелії [2, 5, 10].

IL-1 стимулює проліферацію клітин [1], впливає на активність тромбоцитів, ініціює прокоагулянтну активність крові, посилює експресію на поверхні ендотелію експресивних молекул.

Отже, із отриманих даних можна зробити висновок, що дисбіотичні зміни кишки, у міру свого прогресування, погіршують клінічний перебіг ІХС, сприяючи збільшенню атерогенного потенціалу сироватки крові.

Сукупність дисрегуляторних змін у цитокиновій ланці імунної системи зумовлює прогресування ішемічної хвороби серця, внаслідок чого у цих умовах погіршуються показники результатів лікування та якість життя хворого.

Тому, залишається невирішеним завдання підбору препаратів, які б позитивно впливали як на стан мікробіоцинозу кишки, так і брали участь у профілактиці прогресування серцевої патології. Вказані обставини зумовлюють необхідність удосконалення підходів до корекції дисбіотичних розладів у хворих з ІХС, що є перспективою подальших наших досліджень.

Висновки

1. У хворих на ІХС з дисбіозом кишки є зміни імунологічного статусу у вигляді гіперпродукції прозапальних і депресії протизапальних цитокинів, у поєднанні із ступенем порушень мікробіологічної картини дисбіозу.
2. Призначаючи комплексне лікування таким хворим, є необхідним включення в схему терапії препаратів, які не тільки сприяють нормалізації мікробіоти кишки, але і мають позитивний вплив на цитокиновий статус.

Література

1. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 12–17.
2. Дзяк Г.В. Запалення та імунопатологічні зміни при гострих коронарних синдромах: чи необхідна зміна стандартів терапії / Г.В. Дзяк // Нова медицина. – 2003. – № 4 (9). – С. 26–30.

3. Дранник Г.Н. Структура и функции иммунной системы / Г.Н. Дранник // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2005. – № 1(04). – С. 13–15.
4. Казмірчук В.Є Роль цитокинів у виявленні функціональних порушень імунітету / В.Є Казмірчук, Д.С. Мальцев // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 15–18.
5. Копица Н.П. Фактор некроза опухоли α : влияние на частоту повторного инфаркта миокарда и внезапную коронарную смерть / Н.П. Копица // Запорож. мед. журн. – 2004. – № 3(24). – С. 14–16.
6. Лутай М.И. Атеросклероз и воспаление / М.И. Лутай // Серце і судини. – 2004. – № 3. – С. 89–100.
7. Насонов Е.Л. С – реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.А. Александрова // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53–59.
8. Нестерова И.В. Особенности строения и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. – 2002. – № 2. – С. 282–292.
9. Павликова Е.П., Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 68–71.
10. Пархоменко А.Н. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Т.И. Гавриленко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 34–39.
11. Хаитов Р.М. Иммунная система ЖКТ: особенности строения и функционирования в норме и патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4–7.
12. Donglai Ma. Reuteri is Essential for the Inhibitory Effect on Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Interleukin-8 Expression / Ma Donglai, P. Forsythe, J. Bienenstock, L. Live // Infection and Immunity. – 2004. – Vol. 72, № 9. – P. 5308–5314.
13. Duffer L.C. Interaction mediating bacterial translocation in the immature intestine / L.C. Duffer // Nutrition. – 2000. – Vol. 130. – P. 432–436.
14. Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N. Patients with Elevated Baseline Liver Enzymes Do Not Have Higher Frequency of Hepatotoxicity from Lovastatin than Those with Normal Baseline Liver Enzymes. Am J Med Sci. – 2005. – Vol. 329. – P. 62–65.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ДИСБИОЗЕ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Я.С. Дербак

Резюме. В статье приведены результаты обследования 92 больных ишемической болезнью сердца (ИХС), из которых 62 пациента имели разной степени дисбиоз кишки. В результате проведенных исследований у больных на ИХС с дисбиозом кишки обнаружены изменения иммунологического статуса в виде гиперпродукции прозапальных и депрессии противовоспалительных цитокинов, в сочетании со степенью нарушений микробиологической картины дисбиоза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дисбиоз кишки, цитокины.

Y.S. Derbak

Summary. *Article shows the results of examination of 92 patients with coronary heart disease (CHD), of which 62 patients had varying degrees of intestinal dysbiosis. As the results of the studies in patients with coronary artery disease with intestinal dysbiosis were found changes of immunological status as overproduction of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines depression, combined with the degree of violation of microbiological pattern dysbiosis.*

Key words: *coronary heart disease, intestinal dysbiosis, cytokines.*

УДК 613.22:517.156:576.858/8.0947

КЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСОМ ГРИППА

В.А. Дивоча, Т.М. Кобрин, А.И. Гоженко, В.Н. Михальчук

Резюме. *В данной статье обобщены литературные данные и собственные результаты исследований, подтверждающие наличие клеточных компонентов в составе вирусной частицы.*

Ключевые слова: *протеиназы, ингибиторы, вирусы, клетка.*

Большинство известных современных структурных моделей вируса гриппа основаны на молекулярно-биологических, электронно-микроскопических и других методах исследования и сводятся к описанию известных составных компонентов вирусной частицы, месту их локализации в вирионе и объяснению установленных или предполагаемых функций [1].

Однако, если основываться на описании представленных обобщенных современных моделей вируса гриппа, то мы легко не досчитываемся ряда весьма важных в структурном и в функциональном отношении компонентов вириона, которыми являются: дериват клеточной мембраны, групповой антиген, видоспецифический антиген, гетерологический антиген Форсмана, АТФ-аза, АДФ-аза, лецитиназа, трипсиноподобная протеиназа, карбоксипептидаза В, РНК-аза, липиды, углеводы, овальбумин, гемоллизин, большинство из которых являются клеточными компонентами вируса гриппа. Речь идет об антигенах, ферментах и других компонентах вируса гриппа, которые имеют клеточное происхождение, но обнаруживаются в составе вирусной частицы [2].