

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

Висновки. 1. Введення тваринам МІА протягом 14 днів веде до значного збільшення вмісту ГПЛ і ШО у стінках артеріальних та венозних судин.

2. Рівень зростання зазначених показників у венозних судинах був значно більшим, ніж в артеріях.

3. Токферолу ацетат зменшує накопичення ГПЛ і ШО у стінках артерій і вен тварин з моноіодацетатною інтоксикацією, але не нормалізує ці показники.

4. Ніфедипін та ЕГДК не впливають на вміст ГПЛ і ШО у кровоносних судинах тварин, яким вводили МІА.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на зазначене перспективними видаються подальші дослідження, спрямовані на з'ясування ролі інших молекулярних механізмів (електролітно-осмотичних, ацидотичних та ін.) у розвитку як "енергодефіцитних", так і не зумовлених первинним енергодефіцитом уражень кровоносних судин. Поступ на цьому шляху конче необхідний для обґрунтованого використання різних ангіопротекторів, що має враховувати особливості етіології та патогенезу дистрофічно-склеротичних змін судинної стінки.

INFLUENCE OF TOCOPHEROL ACETATE, NIFEDIPINE AND BISPHOSPHONATES ON INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN BLOOD VESSEL WALLS AT MONOIODACETATE INTOXICATION

©Y.O. Ataman

Kharkiv State Medical University

SUMMARU In researches on rabbits it is shown, that injection of monoiodacetate (10 mg/kg) during 14 days causes increase in the amount of lipid hydroperoxides and Schiff's bases in the walls of arteries and veins. Tocopherol acetate reduces the amount of these products in vessels of animals with monoiodacetate intoxication, nifedipine and bisphosphonates do not influence the specified parameters.

KEYWORDS: arteries, veins, monoiodacetate, lipid peroxidation, tocopherol acetate, nifedipine, bisphosphonates.

УДК 616.37-002.2-612.017.1:576.353.4

ВПЛИВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ НА ФОРМУВАННЯ ПОЛІНУТРИЄНТНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

©Л.С. Бабінець

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. В статті наведено результати кореляційно-регресійного аналізу між показниками ліпідного і білкового статусу, анемічного синдрому, остеодифіциту та імунодефіциту в хворих на хронічний панкреатит і параметрами цитокінового профілю - IL-1, TNF- β , IL-10 і TGF- β . Це дозволило доказати предикторну роль цитокінового профілю на формування і прогресування полінутрієнтною недостатності при хронічному панкреатиті.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит, цитокіновий профіль, полінутрієнна недостатність, кореляційно-регресійний аналіз.

Вступ. Прогресування хронічного панкреатиту (ХП), тривалий анамнез, недостатня терапевтична корекція призводять до посилення диспепсії в хворих, формування полінутрієнтною недостатності (ПН) внаслідок зниженого поступлення харчових речовин з їжею і/або порушення їх утилізації в організмі, особливо при синдромі мальабсорбції за зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), а також при формуванні системних обмінних порушень за інкреторної недостатності ПЗ [1, 2]. В пацієнтів з ХП часто виникає ПН, яка характеризується

дефіцитом енергії, білка, вітамінів, мікроелементів та електролітів. Дефіцит нутрієнтів поступово прогресує від виснаження їх запасів у тканинах до біохімічних, функціональних змін і клінічних проявів. Проявами ПН у хворих на ХП є схуднення, гіпотрофія м'язів, зниження рівнів загального білка та альбуміну, формування імунної недостатності, анемії, остеодифіциту (ОД), вітамінно-мінеральної недостатності [3]. За даними літературних джерел, відомо, що цитокіни (ЦК) є не просто молекулярними продуктами імунної системи, а біологічно активними речовинами

пептидно-білкової природи, які регулюють і реалізують процеси синергії між кровотворною, нервовою, імунною та іншими системами, що мають як локальні, так і системні ефекти [4, 5]. Ряд патогенетичних процесів, які мають місце при ХП - перебіг хронічного активного запального процесу в ПЗ та суміжних органах, накопичення ендогенних токсичних продуктів, наявність неспецифічної активації гуморальної ланки імунітету та інші - наводять на думку про доцільність дослідження профілю найбільш відомих ЦК і ростових факторів, що могли б бути значимими в патогенезі ХП і ПН, що виникає при перебігу цього захворювання [6]. Це й слугувало мотивацією для проведення даного дослідження.

Мета роботи - на основі кореляційно-регресійного статистичного аналізу вивчити вплив ЦК профілю хворих на ХП на формування і глибину полінутрієнтних порушень.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження були 60 хворих (29 чоловіків і 31 жінка) на ХП поліклінічного відділення Тернопільської міської клінічної лікарні №2, середній вік яких становив $(43,6 \pm 4,5)$ року. Стаж захворювання - $(17,0 \pm 6,5)$ року. Діагноз ХП встановлювали за даними анамнезу, клінічних проявів (наявність больового, диспептичного, зовнішньосекреторної недостатності, алергічного, астено-вегетативного, ентеропанкреатичного синдромів та синдрому ендокринних порушень), лабораторних даних, результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопії [7]. Досліджували ЦК (прозапальні ЦК IL-1 і TNF- α , протизапальний ЦК IL-10 і фактор росту TGF- β) в сироватці крові хворих на ХП визначали спектрофотометричним методом з використанням реактивів для імуноферментного аналізу ELISA фірми "Diaclone" (France) на основі "сандвіч"-методу з використанням стрептавідин-пероксидази як індикаторного ферменту [8]. ПН оцінювали за допомогою наступних показників. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$IMT = M / P^2, (1)$$

де М - маса тіла, кг; Р - ріст, м. За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9 [7]. Білковий статус організму оцінювали за станом соматичного та вісцерального пулів білка. Про соматичний пул судили за окружністю м'язів плеча (ОМП), що визначали за формулою:

$$ОМП = ОП - 0,314 \times ШЖСТ, (2)$$

де ОМП - окружність м'язів плеча, см; ОП - окружність плеча, см; ШЖСТ - шкірно-жирова складка над трицепсом, мм. За норму вважали ОМП не менше 23 см у чоловіків і 21 см у жінок. Про вісцеральний пул білка судили за рівнем загального білка крові і кількістю загальної по-

пуляції Т-лімфоцитів-CD3, зрілих В-лімфоцитів-CD72 [8]. Популяції лімфоцитів визначали в реакції непрямой імунофлюоресценції на полі-L-лізині, використовуючи панелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних антигенів. Анемічний синдром оцінювали за кількістю еритроцитів крові, гемоглобіну, вмістом заліза в сироватці крові, які визначали за загальноклінічними методиками [9]. Група контролю налічувала 20 здорових людей. Показники кісткової тканини (КТ) на предмет ОД визначали методом двофотонної рентгенівської денситометрії (Dual Energy X-Ray Absorptiometry - DXA) фірми Lunar corp. (Madison, WI) - Lunar DPX-A №2589 в поперековому відділі хребта L1-L4. Аналізували відносні показники Т (мінеральна щільність КТ стосовно здорових молодих людей 20-45 років в одиницях стандартних відхилень) і показник Т% (аналогічний показник у %). Отримані результати було оброблено статистично за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стьюдента.

Результати та обговорення. Як зазначалось вище, зміни ЦК профілю часто є механізмом реалізації різних патогенетичних механізмів, що обумовлюють клінічний перебіг і прогноз багатьох захворювань, в тому числі й ХП. Це виступило аргументом для проведення кореляційно-регресійного аналізу взаємозв'язків між досліджуваними нами проявами ПН пацієнтів з ХП і параметрами ЦК профілю. Отримані дані наведені в табл. 1.

Нами доведено, що вміст прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α та ростового фактору TGF- β знаходились в стані помірної сили обернено пропорційного достовірного зв'язку з показниками білкового та ліпідного статусу (ІМТ, загальний білок, ОМП). Значимість впливу протизапального ЦК IL-10 на дані параметри ПН доведено не було.

За показником заліза сироватки крові було доведено наявність достовірних значної сили обернено пропорційних зв'язків з IL-1, TNF- α і TGF- β , а також достовірного помірної сили прямо пропорційного зв'язку з протизапальним ЦК IL-10. Достовірний вплив ЦК профілю на формування анемічного синдрому залізорозподільного типу при ХП було підтверджено також наявністю достовірних помірної сили обернено пропорційних зв'язків між вмістом еритроцитів і гемоглобіну з параметрами IL-1, TNF- α і TGF- β . Значимість впливу протизапального ЦК IL-10 на дані параметри ПН доведено не було в силу статистичної недостовірності виявлених кореляцій. Таким чином, з різним ступенем достовірності можна вважати збільшення вмісту прозапальних

Таблиця 1. Матриця кореляційних зв'язків між показниками синдрому ПН і параметрами цитокинового профілю хворих на ХП

Пари в регресійному аналізі	IL-1, пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	TGF- β , пг/мл
Загальний білок, г/л	-0,362 p<0,01 n=52	-0,389 p<0,01 n=52	0,103 p>0,05 n=52	-0,455 p<0,001 n=52
ОМП, см	-0,427 p<0,001 n=52	-0,359 p<0,05 n=52	0,213 p<0,1 n=52	-0,548 p<0,001 n=52
ІМТ, кг/м ²	-0,412 p<0,001 n=50	-0,392 p<0,01 n=50	0,147 p<0,5 n=50	-0,472 p<0,001 n=50
Залізо, мкмоль/л	-0,649 p<0,001 n=37	-0,643 p<0,001 n=37	0,520 p<0,001 n=37	-0,733 p<0,001 n=37
Еритроцити, 10 ¹² /л	-0,452 p<0,001 n=60	-0,620 p<0,001 n=60	0,174 p<0,2 n=60	-0,199 p<0,5 n=60
Гемоглобін, г/л	-0,453 p<0,001 n=60	-0,568 p<0,001 n=60	0,192 p<0,2 n=60	-0,559 p<0,001 n=60
CD3, %	-0,374 p<0,001 n=40	-0,356 p<0,001 n=40	0,293 p<0,1 n=40	-0,329 p<0,02 n=40
CD72, %	-0,126 p<0,5 n=40	-0,135 p<0,5 n=40	0,114 p<0,5 n=40	-0,152 p<0,5 n=40
T, ум.од.	-0,799 p<0,001 n=48	-0,847 p<0,001 n=48	0,803 p<0,001 n=48	-0,244 p<0,2 n=48
T, %	-0,829 p<0,001 n=48	-0,870 p<0,001 n=48	0,801 p<0,001 n=48	-0,251 p<0,2 n=48

Примітки: n – кількість пар в кореляційно-регресійному аналізі;
p – ступінь достовірності кореляційної залежності.

ЦК IL-1 і TNF- α , а також TGF- β як маркера фіброзно-склеротичних змін прогностично впливовими на формування і глибину анемічного синдрому залізодефіцитного характеру при ХП. Збільшення вмісту прозапального ЦК IL-10 при ХП можна вважати достовірно превентивним фактором стосовно втрати заліза сироватки крові, однак ця закономірність не була статистично достовірною, а значить предикторною, стосовно вмісту еритроцитів і гемоглобіну.

Нами встановлено наявність достовірних помірної сили обернено пропорційних кореляційних зв'язків між вмістом в крові хворих на ХП T-лімфоцитів і рівнем прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α , а також TGF- β . Стосовно впливу прозапального ЦК IL-10 на вміст CD3 отримані кореляції були статистично недостовірними.

Результати стосовно взаємних впливів між досліджуваними ЦК і показником В-лімфоцитів

(CD72) при ХП були статистично недостовірними, тому потребують подальшого вивчення. Однак виявлення достовірного зниження T-лімфоцитів при одночасному рості вмісту в сироватці крові хворих на ХП IL-1, TNF- α і TGF- β , на нашу думку, дозволяє зробити висновок стосовно прогностичної ролі вказаних ЦК на формування T-лімфоцитопенії як прояву імунодефіциту і недостатності вісцерального пулу білка. Крім того, це, можливо, свідчить про визначальну роль макрофагів ПЗ та інших задіяних при ХП суміжних органів у продукуванні ЦК, які підтримують перебіг патологічного процесу при ХП у фазі нестійкої та стійкої ремісії навіть на тлі вторинного імунодефіциту.

Нами встановлено наявність достовірних значної сили обернено пропорційних кореляційних зв'язків між вмістом IL-1 і TNF- α , а також прямо пропорційного зв'язку між вмістом IL-10 і

показниками КТ Т і Т%. Це констатувало достовірний прогностичний вплив названих ЦК на стан КТ: агресивно-руйнівний - з боку прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α і остеопротекторний - з боку протизапального ЦК IL-10.

Дані стосовно впливу TGF- β на КТ за показниками Т і Т% були низького рівня статистичної вірогідності, тому отримані кореляційні зв'язки між вмістом TGF- β в сироватці крові хворих на ХП і станом КТ не підтвердили тверджень деяких науковців стосовно наявності прямого кореляційного зв'язку між цими параметрами і протекторності TGF- β для формування ОД. Це положення потребує подальшого вивчення.

Висновки. 1. Встановлено достовірну значимість впливу прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α та ростового фактору TGF- β (R в межах (-0,3)-(-0,6)) на показники білкового та ліпідного статусу.

2. Констатовано, що збільшення вмісту прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α , а також TGF- β як маркера фіброзно-склеротичних змін є прогностично впливовим на формування і глибину анемічного синдрому залізодефіцитного харак-

теру при ХП за показниками заліза, еритроцитів, гемоглобіну крові.

3. Доведено, що збільшення вмісту прозапального ЦК IL-10 при ХП є достовірно превентивним стосовно втрати заліза сироватки крові (R в межах 0,3-0,6).

4. На основі виявлення достовірного зниження Т-лімфоцитів при одночасному рості вмісту в сироватці крові хворих на ХП IL-1, TNF- α і TGF- β доказано прогностичну роль вказаних ЦК на формування Т-лімфоцитопенії як прояву імунodefіциту і недостатності вісцерального пулу білка.

5. Констатовано достовірний прогностичний вплив досліджуваних ЦК на стан кісткової тканини за показниками Т і Т%: агресивно-руйнівний - з боку прозапальних ЦК IL-1 і TNF- α і остеопротекторний - з боку протизапального ЦК IL-10.

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших досліджень - вважаємо за доцільне розробити і обґрунтувати програми лікування хворих на хронічний панкреатит для корекції порушень цитокінового профіля та полінутрієнтної недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

2. Chronic pancreatitis natural course: Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P.G. Lankisch, A. Lohrhappe, J. Otto, W. Creutfeldt // Digestion. – 2003. – Vol. 54, N 3. – P. 148-155.

3. Буклис Э.Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клини. персп. гастроэнтерол, гепатол. – 2004. – № 2. – С. 10-15.

4. Жукова Е.Н., Ширинская Н.В., Ахмедов В.А. Участие цитокинов и роль билиарно-панкреатического рефлюкса в механизмах обострения и хронизации рецидивирующего панкреатита // Терапевт. архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 11-14.

5. Bach J.F. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: the role of non-Th2 cells. Basic mechanisms

and therapeutic perspectives. – Autoimmunity Reviews, 2002. – V. 1, № 1-2, 1 p.

6. Chronic Pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / Ed. M.W.Blichler et al. - Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. – 614 p.

7. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. проф. Ю.М. Мостового. – 5-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2005. – 462 с.

8. Трубицина С.Т. Иммуный и цитокиновый профили у больных с хроническим панкреатитом и пути медикаментозной коррекции их нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Башкир. гос. мед. ун-т – М., 2002. – 20 с.

9. Denz H., Orth B., Huber P. et al. Immune activation and anaemia of chronic disorders // Blood. - 2003. - Vol. 81. - P. 1404-1409.

THE CYTOKINES PROFILE INFLUENCE ON THE FORMING OF THE POLYNUTRIENTIC DISTURBANCES AT THE CHRONIC PANCREATITIS

©L.S. Babinets

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. In the article the results of correlation-regressive analysis between the indexes of lipid and protein status, anaemic syndrome, osteodeficiency and immunodeficiency at the patients with chronic pancreatitis and parameters of cytokines profile - IL-1, TNF- β , IL-10 and TGF- β are adduced. It allowed to be proved of predictive role of the cytokines profile on the forming and progressing of the polynutrientic insufficiency at the chronic pancreatitis.

KEY WORDS: chronic pancreatitis, cytokines profile, polynutrientic insufficiency, correlation-regressive analysis.