

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ І ПУЛЬСОВИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ЗА ДАНИМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

*В.К. Серкова, Н.В. Кузьміна*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Обстежено 66 чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) (середній вік  $49,6 \pm 3,7$  роки) II стадії, 2-го і 3-го ступеню артеріальної гіпертензії (АГ). Всім обстеженим проведено добове моніторування артеріального тиску (АТ) і ультразвукове дослідження серця для виявлення критеріїв гіпертрофії міокарду. Залежно від величини пульсового АТ (ПАТ) обстежувані були розподілені в 2 групи: з показником ПАТ більше 53 мм рт.ст. ( $n=18$ ) і менше 53 мм рт.ст. ( $n=48$ ). У хворих 1-ї групи виявлені до стовірно більш виражені ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночку (ЛШ) збільшення індексу маси міокарду ЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки і товщини задньої стінки ЛШ, відносної товщини стінки ЛШ, а також комплекс змін добового профілю АТ: збільшення середньодобових показників систолічного і діастолічного АТ, показників «навантаження тиском», ранкового підйому АТ і збільшення ступеню нічного зниження АТ. При кореляційному аналізі визначено достовірний внесок добового ПАТ у розвиток гіпертрофії ЛШ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, пульсовий тиск, гіпертрофія лівого шлуночку

## STRUCTURAL CHANGES OF MYOCARDIUM OF LEFT VENTRICLE AND PULSE BLOOD PRESSURE (ACCORDING TO 24-HOUR MONITORING) IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

*V.K. Serkova, N.V. Kuzminova*

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

---

### SUMMARY

66 male patients (mean age  $49,6 \pm 3,7$  years) with hypertensive disease stages II, 2th and 3th degrees of arterial hypertension were inspected. 24-hour monitoring of blood pressure (BP) and ultrasonic research of heart for the exposure of criteria of hypertrophy was studied. According to the 24-hour monitoring, the of hypertrophy of left ventricle (LVH) and a complex of changes patients were divided into 2 groups: 1) those ( $n=18$ ) having pulse blood pressure ( $PBP_{24} > 53$  mm Hg and 2) those ( $n=48$ ) having  $PBP_{24} < 53$  mm Hg. Group 1 patients were found to have significantly higher index of mass of left ventricle, LV WRTI, and incidence of LVH and a complex of changes in the BP profile as higher values of 24-hour systolic, diastolic and mean BP, PBP. The correlation analysis revealed a highly significant contribution of  $PBP_{24}$  to the development of LVH.

**KEY WORDS:** hypertensive disease, blood pressure, 24-hour monitoring, pulse blood pressure, hypertrophy of left ventricle

УДК: 616.36 – 002: 578. 891] – 07: 575. 22 (477, 87)

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ НВВ-ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ

*М.А. Тимкович<sup>1</sup>, В.П. Малий<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Проведені імунологічні дослідження у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) дозволили встановити два типи імунологічного реагування організму на НВВ: дисоціативний та гіпореактивний, які перебувають у тісному взаємозв'язку зі ступенем активності, біохімічними порушеннями та клінічними проявами захворювання. Вивчено вплив типів імунного реагування на клінічний перебіг хронічної НВВ-інфекції. У хворих на ХГВ із встановленим гіпореактивним типом показники основних клінічних симптомів відзначалися меншою тривалістю порівняно з аналогічними показниками у хворих із дисоціа-

ТИВНИМ ТИПОМ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитокіни, типи імунологічного реагування, хронічний гепатит В

В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді організму є цитокіни, які не тільки приймають участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, але і забезпечують гомеостаз організму в цілому [1, 2]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова ланка імунних порушень при HBV-інфекції. Порушення балансу між цитокінами відіграє значну роль у тривалій персистенції HBV, прогресуванні захворювання з подальшою хронізацією процесу, розвитком імунодефіцитного стану, тому перебіг і наслідки хвороби значною мірою залежать від збалансованості основних регуляторних цитокінів. З цих позицій, HBV-інфекцію можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію» [3, 4, 5].

Добре відомо, що цитокіновий спектр при HBV-інфекції залежить від збалансованості ланок імунної відповіді організму, а порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі HBV-інфекції. Дослідники вважають, що переважна участь цитокінів, що продукуються Th-2-лімфоцитами, асоціює з вірусною персистенцією та хронізацією процесу при HBV-інфекції, а Th-1 – зі спонтанним одужанням при ГГВ та елімінацією збудника [6, 7, 8]. Тому, враховуючи дані щодо цитокінового профілю при ХГВ актуальними є дослідження різних типів імунологічного реагування та вплив їх на біохімічні порушення, ступінь активності та тривалість основних симптомів захворювання.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль цитокінової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В» № державної реєстрації 0103 У 004141.

Мета. Користуючись аналізом динаміки різноспрямованого синтезу прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), регуляторного цитокіну ІЛ-2 та протизапальних (ІЛ-4 та ІЛ-10) цитокінів у хворих з мінімальною та слабковираженою активністю хронічного гепатиту В (ХГВ) встановити типи імунологічного реагування організму для прогнозування клінічного перебігу хвороби.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати нашої роботи базуються на обстеженні 54 хворих з мінімальною та слабковираженою активністю ХГВ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в

ОІЛ м. Ужгорода та гастроентерологічному відділенні ОКЛ м.Ужгорода. Вік хворих коливався від 19 до 65 років, серед них жінок було 23, чоловіків – 31. Від моменту можливого інфікування за даними епідеміологічного анамнезу (так званої «точки відліку») до розвитку клінічно значущого гепатиту у більшості хворих на ХГВ пройшло в середньому  $5,0 \pm 3,2$  роки, встановлено тривалість вірусної інфекції – в середньому від 3 до 10 років. У пацієнтів було виключено супутню патологію, яка б могла суттєво вплинути на результати досліджень.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років, з них 14 чоловіків та 6 жінок, в анамнезі яких були відсутні супутні і хронічні захворювання.

Діагноз ХГВ встановлювався відповідно до проекту клінічної класифікації хронічних гепатитів Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994 р.) з урахуванням комплексу клініко-епідеміологічних, лабораторно-інструментальних даних обстеження (УЗД, ФГДС), та підтверджували виявленням у сироватці специфічних серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) за допомогою тест-систем НВО «Диагностические системы» (Росія) і ПЛР (ДНК-HBV). На підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А, С, D (анти-HAV IgM, анти-HCV сум., анти-HDV IgM) здійснювалося виключення мікст-гепатитів.

Сироваткові концентрації досліджуваних цитокінів: ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 визначалися за допомогою тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника з використанням твердофазного імуноферментного методу. Матеріалом для наших досліджень була сироватка крові хворих, яка при ХГВ отримана в періодах загострення та клініко-біохімічної ремісії хвороби.

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики (середнє –  $M$ , його помилка –  $m$ ) за допомогою програм «Excel-20002 та «Statistika for Windows» (Statsoft Inc, США) на комп'ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи динаміку цитокінового профілю у хворих з хронічною HBV-інфекцією нами було виявлено різноспрямовані зміни

синтезу досліджуваних прозапальних та протизапальних цитокінів, що дало підставу встановити два типи імунологічного реагування організму: дисоціативний (низькі показники прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2 на фоні помірних значень протизапальних цитокінів) та гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів). Розподіл хворих на ХГВ з різною активністю інфекційного процесу залежно від встановленого типу імунологічного реагування організму представлено в таблиці 1.

Аналізуючи вплив встановлених типів імунологічного реагування на клінічний перебіг ХГВ, зіставляючи показники середньої тривалості основних клінічних симптомів у хворих з різними типами імунологічної відповіді отримано результати, які наведені у таблиці 2. Як видно з представлених даних у хворих на ХГВ із встановленим гіпореактивним типом (1-ша група) імунологічного реагування показники основних клінічних симптомів відзначалися меншою тривалістю порівняно з аналогічними показниками у хворих із дисоціативним типом (2-га група).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ХГВ залежно від встановленого типу імунологічного реагування (n, %)

| Ступінь активності ХГВ    | Тип імунологічного реагування |      |                     |      |
|---------------------------|-------------------------------|------|---------------------|------|
|                           | Гіпореактивний, n=17          |      | Дисоціативний, n=37 |      |
|                           | абс.                          | %    | абс.                | %    |
| Мінімальна активність     | 14                            | 25,9 | 29                  | 53,7 |
| Слабковиражена активність | 3                             | 5,5  | 8                   | 14,8 |

Таблиця 2

Тривалість основних клінічних симптомів залежно від типу імунологічного реагування у хворих на ХГВ (M±m)

| Клінічні симптоми                       | Тривалість симптомів при різних типах імунологічного реагування, (M±m) днів |                                     |
|---|---|-------------------------------------|
|   | Гіпореактивний тип (1-ша група) n=17  | Дисоціативний тип (2-га група) n=37 |
|   | Загальна слабкість  | 5,5±1,2                             |
| Зниження апетиту                        | 4,6±0,9   | 8,9±1,0*                            |
| Нудота                                  | 2,2±0,6   | 3,1±0,2                             |
| Тяжкість у правому підребер'ї           | 4,8±1,1   | 9,7±1,2*                            |
| Біль при пальпації у правому підребер'ї | 2,6±0,8   | 3,8±0,6                             |
| Свербіж шкіри                           | 1,1±0,3   | 1,9±0,1                             |
| Жовтяниця                               | 5,9±1,8   | 10,4±1,4*                           |
| Гепатомегалія                           | 18,8±2,2  | 26,5±2,0*                           |
| Ліжко-день                              | 15,4±1,9  | 20,9±1,2*                           |

\* - p&lt;0,05 між показниками 1-ої та 2-ої груп.

Так, загальна слабкість у хворих із дисоціативним типом тривала 10,2±1,3 дня, тоді як у хворих із гіпореактивним типом – 5,5±1,2 дня відповідно (p<0,05). Тривалість диспепсичних розладів також була меншою у хворих з гіпореактивним типом імунного реагування: зниження апетиту у пацієнтів 1-ої групи зберігалось 4,6±0,9 дня, 2-ої групи – 8,9±1,0 день (p<0,05). Скарги на тяжкість та біль у правому підребер'ї тривали довше у хворих із дисоціативним типом імунного реагування (9,7±1,2 і 3,8±0,6 дня), на відміну від хворих із гіпореактивним типом (4,8±1,1 і 2,6±0,8 дня), відповідно (p<0,05).

Жовтяниця була вірогідно коротшою у хворих із гіпореактивним типом імунного

реагування (5,9±1,1 дня) порівняно з показниками при дисоціативному типі (10,4±1,4 дня) (p<0,05). Така клінічна ознака як гепатомегалія була тривалою у хворих на ХГВ як при гіпореактивному (18,8±2,2 дня), так і при дисоціативному (26,5±2,0 дні) типах імунного реагування (p<0,05).

Тривалість стаціонарного лікування у пацієнтів із дисоціативним типом складала 20,9±1,2 дня, а у пацієнтів із гіпореактивним типом – 15,4±1,9 дня, відповідно (p<0,05).

Результати аналізу отриманих біохімічних показників у хворих на ХГВ із різними типами імунологічного реагування представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Середні рівні окремих біохімічних показників у хворих на ХГВ з різними типами імунологічного реагування (M±m)

| Показники                      | Гіпореактивний тип (1-ша група) n=17 | Дисоціативний тип (2-га група) n=37 |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Білірубін загальний, мкмоль/л. | 49,7±3,3                             | 65,6±31,3*                          |
| АлАТ, ммоль/л·год.             | 2,72±0,9                             | 4,16±0,8*                           |
| Протромбіновий індекс, %.      | 70,0±2,6                             | 62,1±2,2*                           |
| Загальний білок, г/л.          | 72,6±3,1                             | 63,7±2,4*                           |

\*-  $p < 0,05$  між показниками 1-ої та 2-ої груп.

Як видно з наведених даних, у осіб із дисоціативним типом імунологічного реагування досліджувані біохімічні показники були вірогідно вищими за відповідні у пацієнтів із гіпореактивним типом. Так, рівень загального білірубину у хворих на ХГВ із дисоціативним типом складав  $65,6 \pm 3,1$  мкмоль/л, тоді як у хворих із гіпореактивним типом –  $49,7 \pm 3,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Показники АлАТ у хворих із гіпореактивним типом складала  $2,72 \pm 0,9$  ммоль/л·год, а при дисоціативному типі рівні АлАТ майже у 2 рази перевищували відповідні дані і складала  $4,16 \pm 0,5$  ммоль/л·год ( $p < 0,05$ ). Концентрація протромбінового індексу у пацієнтів на ХГВ із гіпореактивним типом імунного реагування була дещо вищою ( $70,0 \pm 2,6\%$ ) порівняно з показниками у пацієнтів із дисоціативним типом ( $62,1 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ). Середні рівні загального білку також були достовірно вищими у осіб із гіпореактивним типом імунного реагування ( $72,6 \pm 3,1$  г/л) порівняно із дисоціативним типом ( $63,7 \pm 2,4$  г/л,  $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

Отримані результати досліджень підтверджують існування цитокинового дисбалансу

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. -Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 52 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. - К.: Здоров'я, 2001. - Т. 1. - 601 с.
3. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2000. - № 5. - С. 7-12.
4. Кетлинский С.А. // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 77-79.
5. Кокорева Л.Н., Шальгина Н.Б. // Журн. микробиол. - 2000. - № 5. - С. 112-115.
6. Кушнир И.Э. // Врачебная практика. - 2001. - № 3. - С. 59-62.
7. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. // Тер. архив. - 2001. - № 2. - С. 17-20.
8. Лок А.С.Ф., Мак Махон Б.Дж. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. - 2002. - Т. 4, № 2. - С.164-193.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НВВ-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА

М.А. Тымкович<sup>1</sup>, В.П. Малый<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ужгородский национальный университет, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

## РЕЗЮМЕ

Проведенные иммунологические исследования у больных с хроническим гепатитом В (ХГВ) позволили установить два типа иммунного реагирования организма: диссоциативный и гипореактивный, которые находятся в тесной взаимосвязи со степенью активности, биохимическими нарушениями и клиническими проявлениями заболевания. Изучено влияние типов иммунного реагирования на клиническое течение хронической НВВ-инфекции. У больных ХГВ с установленным гипореактивным типом показатели основных клинических симптомов заболевания отличались меньшей длительностью по сравнению с аналогичными показателями у больных с диссоциативным типом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокины, типы иммунного реагирования, хронический гепатит В

## THE CLINICAL PECULIARITIES OF THE CHRONIC HBV-INFECTION COURSE DEPENDING ON THE IMMUNOLOGICAL BODY REACTION TYPE

*M.A. Tymkovich<sup>1</sup>, V.P. Maliy<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Uzhgorod national university, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

### SUMMARY

The conducted immunological researches in the patients with CHB gave the opportunity to establish two types of immunological body reaction at HBV: dysociative and hyporeactive, which are found in close correlation with the degree of activity, biochemical violations and clinical symptoms of disease. The influence of immunological body reaction on the clinical course of the chronic HBV-infection was studied. At patients with CHB with the set hyporeactive type the significant of basic clinical symptoms of disease differed by less duration on comparison with similar significant at patients with a dysociative type.

**KEY WORDS:** cytokines, types of immunological reaction, chronic hepatitis B

УДК: 616.36 – 002: 578. 891] – 07: 575. 22 (477, 87)

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ HBV-ІНФЕКЦІЇ

*M.A. Tymkovich<sup>1</sup>, V.P. Maliy<sup>2</sup>, T.I. Lydova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

В результаті проведених імунологічних досліджень вивчено динаміку синтезу прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів з гострою та хронічною HBV-інфекцією та на основі їх аналізу встановлено чотири типи імунологічного реагування організму на HBV: нормореактивний, дисоціативний, гіпореактивний та гіперреактивний. Одержані результати дозволяють рекомендувати необхідність комплексного обстеження хворих на ГГВ та ХГВ з визначенням маркерів активної вірусної реплікації (а саме ДНК HBV) та рівня основних регуляторних цитокінів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, типи імунологічного реагування

Сьогодні відомо, що характер імунної відповіді організму на антиген залежить від домінуючої участі клонів Т-лімфоцитів-хелперів (Th) 1-го або 2-го типу, які різняться за продукуючими ними цитокінами і участю в стимуляції розвитку імунної відповіді по клітинному або гуморальному типам [1, 2, 3, 5].

Дослідженнями останніх років встановлено, що цитокіновий спектр при HBV-інфекції залежить від збалансованості ланок імунної відповіді організму, а порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі HBV-інфекції. Більшість дослідників сходяться на думці, що переважна участь цитокінів, що продукуються Th-2-лімфоцитами, асоціює з вірусною персистенцією та хронізацією процесу при HBV-інфекції, а Th-1 – зі спонтанним одужанням при ГГВ та елімінацією збудника.

Попри значні досягнення в цій галузі, багато питань характеру цитокінпродукуючої здатності імунокомпетентних клітин та їх імунопатогенетичних особливостей при гострій та хронічній HBV-інфекції і на сьогодні залишаються нез'ясованими, а літературні дані не містять однозначності та достатньої обґрунтованості. Цим і зумовлена актуальність та перспективність нашого дослідження [2, 4, 6].

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль цитокінової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В» № державної реєстрації 0103U004141.

Метою нашого дослідження було дослідити синтез прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), регуляторного цитокіну ІЛ-2 та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) для встановлення типу імунологічного реагування у