

УДК: 615:577.112: [616.233-002.2+616.342-002.44]-08

Динаміка змін деяких цитокінів під впливом комбінованого лікування із застосуванням деринату та триовіту у хворих на хронічний бронхіт у сполученні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки

Ю.Г. Бурмак, В.О. Усенко

*ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра внутрішньої та сімейної медицини***Ключові слова:** хронічний бронхіт, пептична виразка, цитокіни, лікування

Вступ

Хронічні захворювання органів дихання, що супроводжуються частою втратою працездатності, вважаючи їх суттєве розповсюдження, представляють собою одну з актуальних проблем медицини. Провідне місце у структурі хронічних захворювань бронхолегеневої системи належить хронічному бронхіту (ХБ), частка якого за даними різних авторів складає 60-80% [4, 5, 13, 17]. Поряд з цим, ХБ може бути лише початковим етапом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), оскільки розрізнити їх на початковому етапі за клініко-функціональними показниками доволі складно [8, 13, 17]. Деякі автори схильні до більш радикальної думки і позиціонують ХБ як передракове захворювання, мотивуючи це наявністю ураження мікроциркуляторного русла та розвитком периваскулярного склерозу, що супроводжується порушенням епітеліостромального диференціювання і розвитком метаплазії та дисплазії бронхіального епітелію, при цьому у регуляції захисних реакцій на місцевому рівні розглядається саме активна роль цитокінів (ЦК) [15].

Про патогенетичну роль цитокінів у розвитку та підтримці запалення у хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень відмічено також іншими дослідниками [6] і зазначено, що прозапальні ЦК, такі як туморнекротизуючий фактор альфа (TNF α), інтерлейкіни (IL) 1 β , 6 та 8 відіграють ключову роль

у прогресуванні запалення у бронхах, бо викликають такі ефекти, як активацію ендотеліальних та імункомпетентних клітин, індукцію запальних медіаторів [3, 8, 11, 12] та ін. Поряд із тим також відомо, що останнім часом збільшується питома вага хворих із сполученою патологією внутрішніх органів [9, 10], а наявність пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) у хворих з хронічними запальними процесами у бронхолегеневій системі і, зокрема, ХБ, сприяє змінам клінічного перебігу цієї недуги - зростає кількість тяжких форм, а також відмічається наявність млявого, торпідного перебігу запального процесу, що дозволяє передбачити, у тому числі, й недостатність функціонування імунної системи [3, 11, 12] і що підтверджується наявністю частих рецидивів та неефективністю лікування.

При використанні загальноприйнятої патогенетичної терапії ХБ процес видужання частіше зводиться до кількох тижнів, а у частини реконвалесцентів й у подальшому спостерігаються різні залишкові явища у вигляді післяінфекційної астениї [14], що потребує проведення певних заходів і у зв'язку із чим нашу увагу привернув новий імуномодуючий препарат деринат (натрієва сіль дезоксирибонуклеату). Він має вплив на процеси клітинної та гуморальної ланок системного імунітету, оскільки він стимулює В-лімфоцити та активізує Т-хелпери, окрім того особливого значення має активізація не-

Вміст сироваткових цитокінів у хворих із загостренням ХБ у сполученні з ПВ ДПК до лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих	
		основна (n=43)	зіставлення (n=33)
TNF α , пг/мл	24,4 $\pm$ 1,2	61,9 $\pm$ 4,1**	62,9 $\pm$ 3,9**
IL-4, пг/мл	28,2 $\pm$ 1,3	30,7 $\pm$ 2,6*	31,2 $\pm$ 2,7*
IL-6, пг/мл	32,6 $\pm$ 1,8	93,9 $\pm$ 7,9**	95,1 $\pm$ 8,1**

Примітки: вірогідність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

специфічної резистентності організму і оптимізація запальних реакцій у відповідь на бактеріальні та вірусні антигени [1]. Водночас препарат володіє репаративними та регенеративними властивостями, що має ефективність у хворих на ПВ ДПК. Препарат підвищує ефективність антибактеріальних засобів у хворих з гострими та/або загостреннями хронічних бактеріальних інфекцій; у хворих з коморбідною хронічною патологією системи дихання та травлення раніше не використовувався. Іншим препаратом, що привернув нашу увагу, був тріовіт, дія якого сприяє зниженню продуктів ліпопероксидації, підвищенню антиокислювальної спроможності крові, нормалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу [2, 16, 18].

Мета роботи

Метою роботи стало вивчення динаміки змін деяких цитокінів під впливом комбінованого лікування із застосуванням деринату та тріовіту у хворих із загостренням ХБ у сполученні з ПВ ДПК.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» за темою: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів із наявністю синдрому взаємного обтяження, шляхи оптимізації лікування та профілактики» (№ державної реєстрації 0104U004327).

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 76 хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК віком від 25 до 59 років (37,4 $\pm$ 1,5 років), з яких було 40 чоловіків (52,6%) і 36 жінок (47,4%).

Під нашим наглядом було 76 хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК віком від 25 до 59 років (37,4 $\pm$ 1,5 років), з яких було 40 чоловіків (52,6%) і 36 жінок (47,4%). Всі обстежені хворі отримували антибакте-

ріальні, протизапальні, детоксикуючі, антигістамінні препарати, бронхолітики, полівітаміни, фізіотерапевтичні засоби (УВЧ або індуктотермію на грудну клітку, інгаляції з муколітичними сумішами). В якості антибактеріальних препаратів використовували переважно фторхінолони – ципрофлоксацин по 250 – 500 мг 2 раз на день протягом 7 днів, або напівсинтетичні пеніциліни – ампіокс чи ампіцилін з бісептолом у середньотерапевтичних дозах. Крім того, хворим основної групи додатково призначався деринат (1,5% розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 діб, а потім по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз в три дні ще 5 ін'єкцій) у комбінації з тріовітом (дві капсули на добу).

Для характеристики цитокінів аналізували вміст у сироватці крові TNF α , IL-4 та IL-6 за допомогою тест-систем НПО «Протеиновый контур» (ProCon) – РФ (СПб): ProCon TNF α , ProCon IL-4, ProCon IL-6. Результати оцінювали на ІФА «Labline-022» фірми «Labline Diagnostics» (Австрія). Кількісна оцінка результатів проводилася методом побудови каліброваної кривої, що відбиває залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки. Дослідження проводились за методиками виробника.

Дослідження проводили двічі - до початку лікування (1-2 день загострення ХБ) та після завершення курсу лікування.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [7].

Результати та їх обговорення.

У всіх хворих, які були під наглядом до початку проведення лікування, були встановлені порушен-

Табл. 2

Показники цитокінів у крові на ХБ у сполученні з ПВ ДПК після лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=33)	
TNF α , пг/мл	24,4 $\pm$ 1,2	27,4 $\pm$ 1,6	36,6 $\pm$ 1,7*	<0,05
IL-4, пг/мл	28,2 $\pm$ 1,3	56,3 $\pm$ 2,9	38,3 $\pm$ 2,7*	<0,01
IL-6, пг/мл	32,6 $\pm$ 1,8	34,6 $\pm$ 2,2	49,8 $\pm$ 2,1	<0,05

Примітки: вірогідність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$; P – вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення.

ня з боку показників цитокінів крові, які були однотипові в обох групах (табл.1).

Концентрація прозапальних ЦК була підвищена відносно референтної норми: TNF α в основній групі в середньому в 2,54 рази ($P<0,01$), IL-6 - в 2,89 рази ($P<0,01$); у групі зіставлення - в 2,58 та 2,92 рази ($P<0,01$) відповідно. Однак вірогідних розбіжностей між показниками прозапальних ЦК в основній групі та групі зіставлення ($P>0,05$) не виявлено, що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації вивчених сироваткових ЦК в обох групах.

Водночас, до початку лікування у хворих із сполученою патологією внутрішніх органів відмічалось зростання концентрації протизапального ЦК у крові - рівень сироваткового IL-4 становив $30,7\pm 2,6$ пг/мл в основній групі та $31,2\pm 2,7$ пг/мл - в групі зіставлення (при нормі $28,2\pm 1,3$ пг/мл; $P<0,01$).

Отже, у хворих на ХБ в період загострення патологічного процесу в бронхолегеневій системі при коморбідному перебігу захворювань спостерігається переважання цитокінів з прозапальними властивостями (TNF α , IL-6) над протизапальними (IL-4) у крові.

При повторному обстеженні хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК після завершення лікування відбувалися зміни цитокінової ланки імунної системи у бік зменшення рівня прозапальних та помірного зростання протизапальних цитокінів. Однак, в основній групі (яка додатково отримувала комбінацію деринату та тріовіту) мала місце більш виражена позитивна динаміка щодо прозапальних цитокінів на тлі зростання рівню протизапального цитокіну у сироватці крові (табл. 2).

У хворих основної групи після завершення курсу терапії із додатковим включенням деринату та тріовіту рівень TNF α у сироватці крові знизився в 2,26 рази від початкового рівня і становив $27,4\pm 1,6$ пг/мл, що було на верхній межі норми. Концентрація IL-6 у сироватці крові пацієнтів основної групи сягала норми ($34,6\pm 2,2$ пг/мл; $P>0,05$), тобто кратність зменшення від початкового рівня складала 2,71 рази ($P<0,01$).

В той же час, в групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування вміст прозапальних цитокінів у крові знижувався повільніше і на момент повторного дослідження залишався вищим за норму. Так, вміст TNF α складав у середньому $36,6\pm 1,7$ пг/мл ($P<0,05$), що менше початкового рівня в 1,71 рази, хоча у 1,5 рази вище референтної норми ($P<0,05$). В цей період обстеження в групі зіставлення відмічалось зменшення вмісту IL-6 у сироватці крові майже вдвічі, однак він залишався вірогідно вище за референтну норму в 1,53 рази ($P<0,05$). Отже, зіставлення результатів терапії хворих із загостренням ХБ при сполученому перебігу з ПВ ДПК, які лікувалися різними способами, продемонструвало позитивний вплив застосування імуноактивного препарату деринату у комбінації з антиоксидантним засобом тріовітом.

Після завершення терапії з застосуванням комбі-

нації деринату та тріовіту рівень IL-4 у сироватці крові хворих зростав до $34,6\pm 2,2$ пг/мл, що було розцінено як формування адекватної імунної відповіді. У групі зіставлення мала місце лише тенденція до підвищення показника протизапального цитокіну IL-4 і його вміст складав у середньому $38,3\pm 2,7$ пг/мл ($P<0,05$), однак менше рівня цитокіну в основній групі в 1,47 рази ($P<0,05$) (табл. 2).

Для з'ясування питань про тривалість імуномодуючого ефекту комбінації деринату та тріовіту у 22 хворих (з основної групи) проведено імунологічне дослідження через 3 та 6 місяців після закінчення введення препаратів. Встановлено, що в через 3 місяці у 14 (63,6%) пацієнтів відмічалось збереження рівня прозапальних цитокінів в межах норми, через 6 місяців - у 9 (40,9%) обстежених. Однак у решти обстежених відмічалось поступове зростання прозапальних цитокінів у сироватці крові, що було підставою для проведення курсу медичної реабілітації з включенням імуномодуючих засобів.

Таким чином, комплексна терапія із включенням імуноактивного препарату деринату та засобу з антиоксидантними властивостями тріовіту дозволила значно поліпшити результати лікування і досягти стійкої клініко-імунологічної ремісії хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК.

Висновки

1. У хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК в період загострення хронічного запалення в бронхолегеневій системі відзначається дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у крові, який характеризує суттєве підвищення вмісту прозапальних (TNF α та IL-6) при відносній недостатності протизапального (IL-4) цитокіну.

2. При застосуванні в комплексі лікування комбінації деринату та тріовіту відбувалося зниження вмісту прозапальних цитокінів у крові з помірним підвищенням концентрації протизапального (IL-4) цитокіну у сироватці крові, що підтверджує імунорегуляторний ефект препарату та сприяє подовженню тривалості клініко-імунологічної ремісії хронічного запального процесу у бронхолегеневій системі.

Література

1. Активность защитных функций организма при стрессе и их коррекция препаратом деринат / Е.Г. Рыбакина, Шанин С.Н., Фамичева Е.Е., Козинцев П.А. и др. // Медицинская иммунология. - 2008. - № 4-5. - С.431-438.
2. Гончарова Е.В. Влияние терапии Сорбифером и Триовитом на содержание селена крови и мочи, глутатиона крови у больных железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией / Е.В. Гончарова, А.В. Говорин // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - С. 16-18.
3. Калинина Е.П. Коррекция иммунных нарушений у больных хроническим бронхитом / Е.П. Калинина, Н.С. Журавская, Г.П. Цыпкина // Клиническая медицина. - 2003. - № 3. - С. 43-46.
4. Косарев В.В. Распространенность хронического бронхита среди взрослого населения / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - № 1. - С. 31-34.
5. Косарев В.В. Эпидемиологическая характеристика и факторы риска хронического бронхита среди городского населения / В.В. Косарев //

Здравоохранение Российской Федерации. — 2004. - № 6. - С. 17-19.

6. Кострова П.О. Патогенетическая значимость нарушений баланса цитокинов и эффективность их коррекции у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / П.О. Кострова // Автореф. дис. канд. мед. н. — 2007. - 23 с.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц // - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц // - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

8. Лисочкин Б.Г. Изменения содержания липидов и цитокинов в крови при бронхите и пневмонии у подростков / В.Г. Лисочкин // Российский педиатрический журнал. — 2009. - № 1. — С. 30-32.

9. Лукаш Н.В. Оптимизация лечения сочетанной язвенной болезни с гепатобилиарной патологией / Н.В. Лукаш, О.Н. Крючкова, П.А. Клыритская // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 2001. - № 1. — С. 80-81.

10. Мала А.Т. Найближчі перспективи розвитку гастроентерології / А.Т. Мала, О.Я. Бабак // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 55-68.

11. Постникова Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина (интерлейкина -1 β) и окислительной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита / Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.П. Кубышева // Терапевтический архив. — 2004. -

№ 3. — С. 40-43.

12. Приходько А.Г. Функциональные особенности клеточных мембран при бронхитах и пневмониях / А.Г. Приходько // Казанский медицинский журнал. — 2007. - № 4. — С. 360-362.

13. Ускова А.В. Диагностика активности воспалительного процесса у больных с хроническим бронхитом / А.В. Ускова // Российский педиатрический журнал. — 2009. - № 5. — С. 19-23.

14. Хаитов Р.М. Современное представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2000. - № 1. — С. 61-64.

15. Цитокиновый профиль у больных простым хроническим бронхитом с диспластическими изменениями бронхиального эпителия / А.В. Гердт, О.В. Черемисина, М.Н. Стахеева, О.В. Панкова, Н.Г. Крицкая // Сибирский онкологический журнал. — 2004. - № 4. - С. 48-52.

16. Шарафутдинова Р.А. Перекисное окисление липидов и сосудистотромбоцитарный гемостаз в различные периоды реабилитации у больных, перенесших ишемический инсульт / Р.А. Шарафутдинова // Автореф. дис. канд. мед. н. — 2006. - 23 с.

17. Яковлева Н.Г. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у подростков // Н.Г. Яковлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. - № 3. — С. 22-27.

18. Bendich A. Vitamins and immunity / A. Bendich A. // J. Nutr. — 1992. — V. 122. — P. 601—603.

Динамика изменения некоторых цитокинов под влиянием комбинированного лечения с применением дерината и триовита у больных хроническим бронхитом в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки

Yu.G. Burmak, V.A. Usenko

У 76 больных хроническим бронхитом в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки проведено изучение содержания в сыворотке крови цитокинов в динамике стандартного (33 чел.) и комбинированного (с применением дерината и триовита) лечения (43 чел.). Показано, что в условиях цитокинового дисбаланса (существенное повышение содержания TNF α и IL-6 и при относительном снижении IL-4) комбинированная терапия имеет явное преимущество, что, по сравнению со стандартным лечением, подтверждалось существенной динамикой снижения TNF α и IL-6 и повышения противовоспалительного IL-4.

Ключевые слова: хронический бронхит, пептическая язва, цитокины, лечение.

Dynamics change of some cytokines under the influence of combined therapy with derinat and triovite application in patients with chronic bronchitis in combination with duodenum peptic ulcer

Yu.G. Burmak, V.A. Usenko

The study of cytokines content blood serum in dynamics of standard (33 individuals) and combined (with derinat and triovite application) therapy (43 individuals) was conducted in patients with chronic bronchitis in combination with duodenum peptic ulcer. It is revealed, that in cytokine imbalance conditions (essential increase of TNF α and IL-6 content and relative loss of IL-4) combined therapy has an evident advantage. That was proved with evident dynamic loss of TNF α and IL-6, and antiinflammatory IL-4 increase in comparison with standard therapy.

Key words: chronic bronchitis, peptic ulcer, cytokines, treatment.