

УДК 616.24-007.272:616.379-002.2]:616.15

**Т. М. Христич**  
**Я. М. Телекі**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЕНДОТЕЛІЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХОРОВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, цитокіни, ендотелій.

**Резюме.** У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом під впливом курсового лікування із застосуванням «Ессенціале форте Н», кверцетину зменшується інтенсивність проявів цитокінового дисбалансу та покращується функціональний стан ендотелію.

### Вступ

Наявність у хворих різноманітних варіантів поєднаної патології, взаємовплив захворювань, який призводить у ряді випадків до їх атипичного перебігу, потребують від практичного лікаря диференційованого індивідуалізованого підходу до питань діагностики і призначення раціональних комбінувань препаратів із урахуванням їхнього впливу на поєднані патологічні процеси і, наразі, негативного впливу поліпрагмазії на хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) і супутнім хронічним панкреатитом (ХП).

Цитокіновий дисбаланс, активація та/або пошкодження ендотелію мають фундаментальне значення у розвитку широкого спектру патологічних процесів [2,5]. Вочевидь, що оцінка стану ендотелію та цитокінової регуляції може мати велике значення для розширення розуміння патогенезу багатьох захворювань людини [3,4], а корекція виявлених змін з метою зменшення проявів хронічного персистуючого системного запалення є важливою для лікування таких хворих.

### Мета дослідження

Оцінити стан окремих показників цитокінового статусу, функціональну активність ендотелію судин та корекцію виявлених змін при застосуванні препарату, що містить есенціальні фосфоліпіди - «Ессенціале форте Н» («Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ», Німеччина) та лікарського засобу, до складу якого входять біофлавоноїд кверцетин - «Кверцетин» («Борщагівський хімзавод», Україна), у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП.

### Матеріал і методи

Обстежено 116 хворих на ХОЗЛ II-III ст. (I група), в тому числі 60 хворих на ХОЗЛ II-III ст. (II

група) із супутнім хронічним панкреатитом у нестійкій ремісії. Хворі II групи згідно з отриманим лікування розподілено на три підгрупи. Хворі IA (19 осіб) підгрупи отримували базисну терапію, згідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. У IB підгрупу ввійшли 23 пацієнти, які окрім загальноприйнятого лікування отримували «Ессенціале форте Н» по 2 капсули тричі на добу впродовж 1 місяця. У пацієнтів IB підгрупи (18 осіб) базисне лікування поєднувалося з додатковим призначенням кверцетину у дозі 1,0 г 3 рази на добу впродовж 14 днів.

Рівень інтерлейкінів-6 та 10 (ІЛ-6, ІЛ-10) визначався шляхом проведення імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100C („Rayto Electronics Inc.”, Китай) з використанням наборів реагентів для кількісного визначення людських цитокінів у біологічних рідинах людини фірми „Вектор Бест”, Новосибірськ (Росія). Вміст TNF-альфа визначали за допомогою реагентів набору реактивів «ИФА-TNF-alpha» виробництва «Цитокін» (Санкт-Петербург), гранулоцит-колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ) - набору реактивів «ИФА-G-CSF» виробництва ООО «Цитокін» (Санкт-Петербург) на аналізаторі «Униплан» АИФР-01. Рівень С-реактивного білка (С-РБ) встановлювали за допомогою набору фірми «DAI™» (США) на аналізаторі імуноферментних реакцій «Униплан» АИФР-01.

Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методикою L.S.Green (1982). Фактор росту судинного ендотелію (VEGF) визначали в плазмі крові з використанням набору для кількісного визначення людського фактора росту судинного ендотелію №KHG112/

Таблиця 1

**Вміст інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 в динаміці лікування хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП «Ессенціалс форте Н» та кверцетином (M±m)**

Показники	Групи спостереження						
	Практично здорові особи, n=7	ІА, n=9		ІБ, n=9		ІВ, n=9	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-6, пг/мл	2,11±0,02	6,28±0,48	4,06±0,32*	6,49±0,84	2,54±0,35 */**	6,17±0,83	2,81±0,30 */**
ІЛ-10, пг/мл	5,16±0,48	15,08±0,47	10,62±1,39*	16,03±2,64	6,25±0,59 */**	16,25±2,07	8,73±1,35*
ТНФа, пг/мл	3,35±0,43	14,79±0,86	10,34±1,12*	13,19±1,33	7,16±0,3 */**	14,26±1,21	8,31±1,09*

**Примітка** \* - різниця вірогідна (p<0,05) до та після лікування; \*\* - різниця вірогідна (p<0,05) між показниками ІА та ІБ груп, ІА та ІВ груп після лікування

Таблиця 2

**Динаміка показників васкулоендотеліального (VEGF) та колонієстимулювального факторів росту (Г-КСФ) (пг/мл) у крові обстежених осіб під впливом лікування «Ессенціалс форте Н» та кверцетином, (Me (Q10-Q90))**

Показники	Групи спостереження						
	Практично здорові особи, n=7	ІА, n=9		ІБ, n=9		ІВ, n=9	
		Показник (Me) Інтерпроцентильний розмах (Q10-Q90)		Показник (Me) Інтерпроцентильний розмах (Q10-Q90)		Показник (Me) Інтерпроцентильний розмах (Q10-Q90)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
VEGF, пг/мл	30,67 (15,04-46,92)	164,59 (104,3-195,84)	154,3 (146,9-168,76)	168,76 (143,76-211,24)	137,4 (111,69-152,09) *	155,8 (151,6-172,9)	151,66 (112,62-168,76)
Г-КСФ, пг/мл	78,09 (52,85-98,55)	27,93 (26,42-46,68)	33,94 (31,25-39,01)	27,47 (23,81-40,26)	68,86 (53,45-102,22) */**	30,99 (20,45-34,39)	35,09 (21,39-50,74)

**Примітки.** \* - різниця вірогідна (p<0,05) до та після лікування; \*\* - різниця вірогідна (p<0,05) між показниками ІА та ІБ груп, ІБ та ІВ груп після лікування

КНГ0111 виробництва Invitrogen (США), на аналізаторі імуноферментних реакцій «Униплан» АИФР-01. Ендотелін-1 (ЕТ-1) досліджували у плазмі крові з використанням набору для визначення ендотеліну (1-21) виробництва Boimedica (Австрія). Судиннорухову функцію оцінювали шляхом ресстрації ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ПА) ультразвуковим методом на апараті «En Visor HP Philips».

Для статистичного аналізу використовували пакет програм Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – Н-критерій Краскела-Уоліса, для парного – Т-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп). Оцінка

ефективності лікування проводилась із урахуванням виходів лікування, абсолютного (АЕ, %) та відносного (ВЕ) терапевтичних ефектів, терапевтичної користі (різниця АЕ), а також відношення шансів (ВШ) препаратів, із розрахунком довірчих інтервалів та критерію вірогідності щодо ВЕ та ВШ. При p<0,05 розбіжності вважали статистично вірогідними [5].

#### **Обговорення результатів дослідження**

Застосування у комплексному лікуванні «Ессенціалс форте Н» та кверцетину зумовило зниження цитокінової активності у хворих (табл. 1). Аналіз вмісту показників ІЛ-6, ІЛ-10 та ТНФ-α у сироватці крові показав, що у хворих ІА підгрупи відбулося їхнє зниження в 1,55 (p>0,05), 1,42 (p<0,05) раза та 1,43 раза; у ІБ - в 2,58, 2,55 та

Таблиця 3

Терапевтичні ефекти «Ессенціале форте Н» та кверцетину на показники С-реактивного білку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом

	СРБ		
	АЕ, %	ВЕ [95%ДІ]	ВШ [95%ДІ]
Ессенціале форте Н+базисне лікування	88,9	4,0 [1,15-13,89]	28,0 [2,07-380,69]
Базисне лікування	22,2		
Кверцетин+базисне лікування	66,7	3,0 [0,81-11,09]	7,00 [0,86-57,04]
Базисне лікування	22,2		
Ессенціале форте Н+базисне лікування	88,9	1,33 [0,79-2,24]	4,0 [0,33-48,78]
Кверцетин+базисне лікування	66,7		

Таблиця 4

Показники функціонування ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом до та після лікування Ессенціале форте Н (M±m)

Показники	Групи спостереження				
	Практично здорові особи, n=8	ІА (група порівняння), n=10		ІБ (основна група), n=10	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
d0, см	0,35±0,004	0,46±0,01	0,44±0,006	0,46±0,01	0,42±0,009*
V0, см/с	88,82±2,89	71,25±4,75	85,56±4,91	69,73±4,12	82,35±5,01
τ <sub>0</sub> , дін/см <sup>2</sup>	50,03±1,56	30,53±1,45	38,47±1,85	30,44±2,12	39,06±2,52
d1, см	0,41±0,002	0,49±0,01	0,48±0,005	0,49±0,011	0,49±0,01
V1, см/с	134,46±5,06	99,19±5,77	116,47±6,21	108,63±6,19	121,56±5,99
τ <sub>1</sub> , дін/см <sup>2</sup>	65,50±2,42	39,74±1,75	48,25±2,21	40,59±1,97	50,38±2,81
Δd, см	0,055±0,003	0,03±0,006	0,04±0,003	0,036±0,009	0,057±0,009*
Δτ, дін/см <sup>2</sup>	15,47±0,98	9,21±0,62	9,77±0,78	10,15±0,65	11,32±1,25
Приріст d, %	16,68±0,81	6,69±1,30	8,35±0,62	6,29±1,26	13,12±1,70 */**
Приріст V, %	51,28±2,51	36,14±3,25	34,91±2,19	33,64±2,95	49,77±5,62
K, ум. од.	0,51±0,029	0,25±0,064	0,34±0,029	0,22±0,03	0,43±0,07 *

**Примітка.** \* - відмінність ідентичного показника (p<0,05) до та після лікування; \*\* - відмінність ідентичного показника між ІА та ІБ групами

1,84 раза відповідно (p<0,05); у ІБ - в 2,19, 1,86 та 1,72 раза (p<0,05).

Зниження ІЛ-6 та ТНФ-α супроводжувалося зменшенням проявів задишки, кашлю та диспепсичного синдрому, що, в загальному підсумку, відобразилося на показниках якості життя.

У зв'язку з курсовим лікуванням зазначеним препаратами у всіх групах спостерігалось зниження васкулоендотеліального фактору росту (у 1,1 1,2, 1,1 раза відповідно), із вірогідною різницею лише у групі, яка додатково отримувала Ессенціале форте Н, за рахунок зменшення навантаження прозапальними цитокінами (табл. 2.). Внаслідок отриманого лікування відбулося зростання Г-КСФ у всіх групах, з максимальним до-

сягненням показника практично здорових осіб у ІБ групі, що засвідчує про активацію компенсаторних механізмів у даної групи хворих (табл. 2).

Так, рівень С-РБ у хворих на тлі прийому «Ессенціале форте Н» знижувався у 88,9%, на тлі базисного лікування у 22,2%, терапевтично користю базисного лікування на фоні Ессенціале форте Н 66,7% (табл. 3). Відносний терапевтичний ефект становив 4,0 (1,15-13,89), відношення шансів 28,0 (2,07-380,69). Тобто ефект на фоні Ессенціале на рівень С-РБ суттєво вищий (p<0,05).

Встановлено, що у хворих які отримували на фоні базисного лікування «Ессенціале форте Н» відбулося зменшення діаметру плечової артерії на 9,5%, у групі порівняння лише на 4,5% з наявною

Таблиця 5

Вміст метаболітів NO (мкмоль/л) та ендотеліну 1 (фмоль/мл) у крові обстежених у зв'язку з лікуванням «Ессенціале форте Н» та кверцетином, (M±m)

Показники	Групи спостереження						
	Практично здорові особи	IA		IB		IV	
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> мкмоль/л	21,36±1,16	12,21±0,65	15,32±0,75*	11,35±0,61	18,86±0,87 */**	11,27±0,89	16,03±0,81*
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,12±0,07	1,692±0,176	1,188±0,196	1,645±0,239	0,762±0,192 *	1,619±0,239	0,803±0,073

**Примітка.** \* - відмінність ідентичного показника (p<0,05) до та після лікування; \*\* - відмінність ідентичного показника між IA та IB групами (p<0,05)

міжгруповою різницею (табл.4). Про позитивну дію «Ессенціале форте Н» на судини хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП свідчать отримані параметри неінвазивного обстеження плечової артерії, а саме зростання ендотеліозалежної вазодилатації в 2,1 раза (p<0,05).

Лікування сприяло підвищенню рівня метаболітів оксиду азоту, табл. 5

Базисне лікування сприяло покращанню показника у IA групі на 25,5% (p<0,05), додавання «Ессенціале форте Н» у комплексі із стандартним лікуванням зумовило зростання вмісту NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> у крові на 66,2% (p<0,05), на тлі додаткового прийому кверцетину відбулася на 42,2% (p<0,05) позитивна динаміка вище зазначеного показника. Аналіз вмісту ET-1 у підгрупах після отриманого лікування встановив зниження його вмісту в 1,4, 2,2 (p<0,05) та 2,0 раза відповідно.

### Висновок

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом використання «Ессенціале форте Н», кверцетину є патогенетично обґрунтованим та сприяє корекції цитокінового дисбалансу, покращанню функціонального стану ендотелію.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчити вплив зазначених препаратів на інші патогенетичні ланки супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом.

**Література.** 1.Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. - 2005. - Т. 46, № 2. - С. 113-119. 2.Процаев К.И. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. I. Сигнальные молекулы и функции эндотелия / К.И.Процаев, А.Н.Ильницький,

И.М.Кветной [и др.] // Клини. мед.- 2007. - №11. - С.9-13. 3.Тодоріко Л.Д. Особливості цитокінової регуляції та кооперації при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці залежно від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу / Л.Д.Тодоріко // Пробл. старения и долголетия. - 2009. - №2. - С.230-239. 4.Христич Т.М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М.Христич, Я.М.Телекі, Л.Д.Кушнір, М.О.Гінгуляк // «Гастроентерологія». Міжвідомчий збірник. – Випуск 42. – Дніпропетровськ. – 2009. – С. 267 – 270. 5.Magai G. Inflammation and the apoptophacytic system / G.Magai, G.Petrovski, L.Fesus // Immunol. Lett. – 2006. – N 104. – 94-101.

### ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Т. Н. Христич, Я. М. Телеки

**Резюме.** У больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим хроническим панкреатитом под влиянием курсового лечения с применением «Эссенциале форте Н», кверцетина уменьшается интенсивность проявления цитокінового дисбаланса и улучшается функциональное состояние эндотелия.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, цитокины, эндотелий.

### THE PECULIARITIES OF THE CYTOKINE STATUS AND ENDOTHELIAL FUNCTIONING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC PANCREATITIS IN THE DYNAMICS OF TREATMENT

Т. М. Khrystych, Ya. M. Teleki

**Abstract.** In patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis under the influence of treatment, using “Essentiale Forte N” and kvertsetin, the intensity of manifestations of cytokine imbalance reduces and the functional state of endothelium improves.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, cytokines, endothelium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №3 (33).-P.113-116.

Надійшла до редакції 25.08.2010

Рецензент – д. мед. н. Л. Д. Тодоріко  
© Т. М. Христич, Я. М. Телекі, 2010