

## КОРЕКЦІЯ ЦИТОКІНОВОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ

Захворювання підшлункової залози, в тому числі хронічний панкреатит (ХП) за розповсюдженістю і впливом на формування показників тимчасової і постійної непрацездатності населення складають важливу соціально-економічну проблему[3,с.5-8]. Вивченню функціонального стану органів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту присвячено багато робіт, однак до даного часу відсутня єдина думка про характер патологічних змін [7,с.73-79]. Сучасні дослідження патогенезу ХП продемонстрували, що головна роль у його формуванні належить цитокінам, які беруть безпосередню участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенераторних процесів[2, с.101-103;8, с. 3-10]. На думку багатьох авторів провідну роль у цитокіновому комплексі при ХП відіграє ІЛ-6, який має здатність до стимулювання білків гострої фази запалення, підвищення проникності судинної стінки, стимулювання утворення цитотоксичних лімфоцитів та покращення розпізнавання клітин-мішеней. Встановлена роль ІЛ-6 в регуляції обміну речовин [8, с.3-10;9,с.1594-1603;11, с.3391-3399]. За даними наукових досліджень наявність хронічного запалення, характерного для ХП і пов'язані з ним підвищені рівні цитокінів (зокрема, ІЛ-6, що являється маркером системного запалення) вважаються факторами розвитку інсулінорезистентності (ІР) [6, с.105-106;7,с.73-79].

Інсулінорезистентність утворює зв'язок між різними факторами ризику у хворих ХП і може посилювати атерогенний потенціал, сприяючи формуванню симптомів, які формують метаболічний синдром (МС)[5, с.20 - 24].

Визначення сироваткового рівня ІЛ-6 після дебюту загострення ізолюваного ХП та при наявності поєднаної патології має велике значення для прогнозу перебігу захворювання. З'ясування цих питань має актуальне значення, оскільки дасть змогу розробити оптимальні схеми лікування хворих на ХП з МС з урахуванням виявлених порушень. На сьогоднішній день є переконливі докази застосування препаратів омега-3 ПНЖК в різних галузях медицини [1,с.42-45;9, с.1594-1603; 10, с.1-4].

**Метою** нашого дослідження стало обґрунтування клінічної ефективності омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у комплексному лікуванні ХП та ХП в поєднанні з МС на основі дослідження динаміки рівня цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові.

**Матеріал і методи:** Дослідження проводилось на базі Міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська. Обстежено 129 хворих на ХП, з них 84 хворих на ХП в поєднанні з МС. Діагноз ХП верифіковано згідно наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005р. В основі розмежування форм ХП використовувалась Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду. Діагноз МС верифіковано згідно рекомендацій Всесвітньої федерації по вивченню цукрового діабету (IDF) [ 5,

с.20-24].

Стан вуглеводного обміну оцінювали на підставі визначення рівня глюкози сироватки крові глюкозооксидантним методом. Визначення вмісту імунореактивного інсуліну сироватки крові проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) з використанням набору реагентів ELISA фірми “DRG”. Розрахунок індексів IP проводили за формулами НОМА (Homeostasis Model Assessment).  $НОМА-IR = (G \times I) / 22,5$ , де G – рівень глікемії натще (ммоль/л), I – рівень інсуліну натще (мкОд/мл), 22,5 – коефіцієнт [4,с.62-27;5,с.20-24].

Визначення ІЛ-6 проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) з використанням набору реагентів “Вектор бест” (Росія).

Всі обстежені склали 3 групи. В І групу увійшли 45 хворих на ХП без супутньої патології, в ІІ групу – 42 хворих на ХП в поєднанні з МС, компонентами якого було абдомінальне ожиріння (АО), підвищення артеріального тиску (АТ) вище 130/85 мм.рт.ст. (або наявність діагностованої артеріальної гіпертензії), гіперглікемія натще більше 5,6 ммоль/л (або верифікований цукровий діабет (ЦД)). Пацієнти ІІІ групи – 42 хворих на ХП в поєднанні з МС, компонентами якого була дисліпідемія та всі перераховані вище. Контрольну групу складали 20 практично здорових осіб. Хворі ІІ та ІІІ груп у відповідності до застосованого лікування були розподілені на дві підгрупи: ІА, ІІА – підгрупи отримували базову терапію; хворі ІІБ та ІІІБ – підгруп отримували базову терапію у поєднанні з препаратом омега-3 ПНЖК. В якості омега-3 ПНЖК використовувався вітчизняний препарат епадол в кількості 2 г/добу.

Клінічні, інструментальні, лабораторні дослідження проводились всім хворим до лікування, через 3 тижні та через 3 місяці після призначеного лікування.

### **Результати дослідження і обговорення.**

Після проведених досліджень нами встановлено підвищений рівень ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ХП та при поєднанні його з МС. Зокрема, при ХП, він був у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ) вищим ніж аналогічний показник у здорових осіб і становив  $16,86 \pm 0,88$  пг/мл. У пацієнтів ІІ та ІІІ групи рівень ІЛ-6 був достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшений у 4,9 та 5,3 рази та становив відповідно  $31,62 \pm 0,88$  пг/мл та  $34,4 \pm 1,85$  пг/мл, що свідчило про прогресування запального процесу у цих групах хворих. Крім того, існувала вірогідна відмінність між групами, а саме: у хворих І групи рівень ІЛ-6 в сироватці крові був достовірно нижчим у порівнянні з пацієнтами ІІ та ІІІ груп, тоді як у пацієнтів ІІІ групи цей показник був вищим ніж у ІІ групі хворих, проте різниця показників ІІ та ІІІ груп виявилась недостовірною ( $p > 0,05$ ).

За даними кореляційного аналізу виявлялися статистично значущі кореляційні взаємозв'язки переважно середньої сили між рівнем ІЛ-6 та ступенем інсулінорезистентності, яку було визначено за НОМА-IR ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,007$ ) і ТГ ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,0001$ ), антропометричними показниками, що відображають абдомінальне ожиріння: ОТ ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,003$ ). Наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем ІЛ-6, індексом інсулінорезистентності та показниками ліпідного обміну дає підстави припустити його участь як у розвитку прогресуванні МС на тлі ХП [8, с.3-10]. Позитивний кореляційний зв'язок між ОТ та рівнем ІЛ-6 ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,003$ ) підтверджує роль жирової тканини у продукції адипоцитокінів [4,с.62-67].

Після застосування базового лікувального комплексу спостерігалось достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ХП та наближення його до показників здорових осіб. Показники рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих ПА та ПІА підгруп вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) від таких до лікування і становили  $28,2 \pm 0,95$  пг/мл та  $30,8 \pm 1,44$  пг/мл відповідно. Після трьохмісячного курсу із застосуванням в комплексному лікуванні препарату омега-3 ПНЖК вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ХП в поєднанні з МС вірогідно зменшився в порівнянні з підгрупами, які отримували базисну терапію ( $p < 0,05$ ) і становив  $20,8 \pm 1,1$  пг/мл та  $20,9 \pm 0,94$  пг/мл у пацієнтів ПІБ та ПІІБ підгруп відповідно.

**Висновки.** Рівень ІЛ-6 значно підвищений у хворих ХП в поєднанні з МС в порівнянні з ізольованим хронічним панкреатитом, що вказує на вплив даного адипоцитокіну на деякі патогенетичні ланки розвитку метаболічного синдрому. Застосування запропонованого методу лікування із включенням в комплексну терапію омега-3 поліненасичених жирних кислот призводить до більш ефективної корекції цитокінового дисбалансу, що полягає у достовірному зниженні рівня інтерлейкіну-6 та засвідчує клініко-лабораторну ефективність лікувальної програми у хворих на ХП при поєднанні його з МС.

### Література

1. Алексеева Р. И. Роль полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 в профилактике и лечении сахарного диабета 2-го типа / Р. И. Алексеева, Х. Х. Шарафетдинов, О. А. Плотнокова // Русский медицинский журнал. – 2009. – №5. – 2009. – С.42 – 45.
2. Біловол О. М. Активність фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу / О. М. Біловол // Ліки України. – 2010. – №8. – С.101 – 103.
3. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц Н.Б., Т. Н. Христич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
4. Ковальова О. М. Активність адипоцитокінів залежно від наявності інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О. М. Ковальова, О. В. Гопцій // Медицина сьогодні і завтра. – 2009 – №1. – С. 62 – 67.
5. Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2004. – № 4. – С. 20-24.
6. Парахонский А. П. Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2011. – №1 – С.105 – 106.
7. Христич Т. М. Метаболические проявления у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких: возможности коррекции / Т. М. Христич // Ліки України. – 2010. – №7 – С.73 – 79.
8. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т.8, №3. – С. 3 –10.
9. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R.

- Paschke // Diabetologia. – 2003. – V. 46. – P. 1594 – 1603.
10. MacLean C. H. Effects of omega-3 fatty acids on lipid and glucemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis / C. H. Maclean, W. A. Mojica, S. C Mopton // Evid. Rep.Technol. Asses. Summ. – 2004. – Vol. – P. 1 – 4.
11. Senn J. Interleykin-6 induces cellular insulin resistanse in hepatocytes / J. Senn, P. Klover, I. Nowak // Diabetes. – 2002. – V.51. – P. 3391– 3399.