

УДК 616.36-002-036.1:616.98:577.175.1 -07

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ТА РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ПРИ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ

К. Ю. Литвин

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ, Україна

У статті наведений порівняльний аналіз вмісту рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в крові 149 пацієнтів з вірусними гепатитами і з цирозом печінки. Відзначено достовірну відмінність цих показників при гострих і хронічних гепатитах, а також при цирозі печінки. Отримані дані відкривають можливості для подальшого вивчення рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 в якості предикторів перебігу вірусних гепатитів.

**Ключові слова:** вірусні гепатити, цироз, цитокіни, інтерлейкін-6, рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1.

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА – 6 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

К. Ю. Литвин

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск, Украина

В статье приведен сравнительный анализ содержания рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1ra) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови 149 пациентов с вирусными гепатитами и с циррозом печени. Отмечено достоверное различие этих показателей при острых и хронических гепатитах, а также при циррозе печени. Полученные данные открывают возможности для дальнейшего изучения рецепторного антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в качестве предикторов течения вирусных гепатитов.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, цирроз, цитокины интерлейкин-6, рецепторный антагонист интерлейкина-1.

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IL-6 RECEPTOR ANTAGONIST AND INTERLEUKIN-1 FOR ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

K. Y. Lytvyn

SE “Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine”,  
Dnipropetrovsk, Ukraine

The article presents comparative analysis of the contents of receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra ) and interleukin-6(IL-6) in the blood of 149 patients with viral hepatitis and cirrhosis. There was a significant difference between these parameters of acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis. The data provide opportunities for further study of the receptor antagonist of interleukin-1 and interleukin-6 as predictors of viral hepatitis.

**Key words:** viral hepatitis, cirrhosis, cytokines, interleukin-6, receptor antagonist of interleukin-1

**Вступ.** Вірусні гепатити (ВГ) – одна з найбільш актуальних сучасних медико-соціальних проблем. Вони займають одне зі значних місць серед причин смерті. Головна небезпека ВГ пов’язана з можливістю хронізації і розвитку цирозу печінки та первинного раку печінки – гепатоцелюлярної карциноми [1–5]. Летальність від ВГ та їх наслідків – цирозу та гепатокарциноми порівнюють із кількістю померлих від СНІДу [6]. Проблема патогенетичного механізму хронізації ВГ, розвитку гепатокарциноми та цирозу печінки присвячені чисельні роботи. Сучасні дослідження пов’язані з біохімічними та імунологічними змінами, що мають місце при вірусних ураженнях печінки [7–11].

Відомо, що ІЛ-6 має різноманітний спектр функцій, виконуючи важливу роль у регуляції механізмів захисту організму. При гепатитах синтез ІЛ-6 відбувається як реакція на ендоток-

семію [12]. Доведеною є участь цього інтерлейкіну у фіброгенезі при хронічних вірусних гепатитах В і С: підвищення концентрації ІЛ-6 відповідає ступеню розвитку фіброзу [9]. Значне збільшення рівня означеного цитокіну може сприяти переходу гострого гепатиту у хронічний, потім – у цироз [9, 15–17]. За даними літератури, ІЛ-6 можна вважати маркером розвитку спонтанного бактеріального перитоніту у хворих на цироз [15] та показником розвитку системної запальної відповіді при даній патології [17]. Вважається, що означений інтерлейкін, хоча і є прозапальним, може мати і проти-запальну дію. Він забезпечує синтез, вивільнення та циркуляцію БГФ [7]. Існують дані про можливість ІЛ-6 обмежувати синтез прозапальних цитокінів і в той же час стимулювати продукцію рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1(ІЛ-1ra) [18], який є поліпептидом спорідненим до ІЛ-1.

Блокуючи його рецептор, ІЛ-1ra стає природним інгібітором прозапального ІЛ-1, ліквідуючи запалення та зменшуючи прояви таких захворювань, як ревматоїдний артрит, бактеріальна пневмонія, сепсис [18]. Ефективним вважається його використання в якості терапевтичного засобу при автоімунних захворюваннях [19]. У той же час, бракує відомостей про роль цього цитокіну при вірусних ураженнях печінки. Недостатньо даних про взаємозв'язок між ІЛ-1ra і ІЛ-6 та можливість комплексного використання цих факторів в оцінці та прогнозуванні перебігу вірусних гепатитів.

**Мета дослідження** – провести порівняльний аналіз вмісту інтерлейкіну-6 та рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 при гострих, хронічних вірусних гепатитах та цирозі печінки.

**Матеріали та методи дослідження:**

Проведено клініко-лабораторне обстеження 149 пацієнтів віком від 15 до 68 років. У 108 хворих діагностовано гострі вірусні гепатити (ГВГ), в тому числі: 49 – гепатит А (ГА), 42 – ГВ (з них 3 випадки фульмінантного перебігу) та 17 – ГС. У 32 пацієнтів діагностовано хронічні гепатити (ХГ), в тому числі: 12 – ХГС, 11 – ХГВ та 9 – ХГВ+С. Цирози печінки мали місце у 9 пацієнтів. Серед пацієнтів з гострими вірусними гепатитами чоловіків було – 54 (50%), жінок також 54 (50%); середній вік становив  $28,57 \pm 1,3$  років. Серед хворих на ХГ, чоловіків було 20 (62,5%), жінок – 12 (37,5%), їх середній вік становив  $39,34 \pm 1,89$  років.

Для контролю показників обстежено 35 здорових людей.

Рівень ІЛ-1ra та ІЛ-6 у сироватці крові визначався методом твердофазного імуноферментного аналізу з набором реагентів «Рецепторный антагонист ИЛ-1-ИФА-БЕСТ» та «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Росія). Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм Statistica 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз вмісту прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-1ra, у періоді розпалу гострих вірусних гепатитів довів, що у порівнянні з групою здорових людей підвищується рівень як ІЛ-6 так, і в більшій мірі, ІЛ-1ra.

Як видно з табл. 1, найбільші зміни вмісту ІЛ-1ra, у порівнянні з групою здорових осіб, зафіксовані в цей період у хворих на ГА – майже десятикратне перевищення показника:  $480,10 \pm 58,58$  проти  $46,00 \pm 1,46$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

При гострому ГВ (табл. 1) вміст ІЛ-1ra також перевищував аналогічний показник у здорових осіб ( $p < 0,001$ ), але був дещо меншим, ніж у групі хворих на ГА ( $p < 0,09$ ). Рівень ІЛ-6, навпаки, був значно вищим, ніж при ГА ( $p < 0,05$ ) та максимальним серед всіх хворих з доброякісним перебігом гострого гепатиту. При ГС рівень ІЛ-6 був також більшим ніж у групі здорових людей ( $p < 0,001$ ), статистично не відрізнявся від аналогічного показника при ГВ ( $p > 0,80$ ) і був суттєво вищим, ніж при ГА ( $p < 0,05$ ). При фульмінантному ГВ вміст ІЛ-6 був у межах від 10 до 30 пг/мл і в усіх випадках перевищував норму ( $p < 0,05$ ). Проте, показник ІЛ-1ra був значно нижчим, ніж

Таблиця 1.

**Вміст ІЛ-1ra та ІЛ-6 у сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити (чисельник – у розпал, знаменник – на початку реконвалесценції) (M±m)**

Нозологічна форма	ІЛ-1ra, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
ГА (n=49)	480,10±58,58 <sup>1</sup>	8,59±0,97 <sup>1</sup>
ГВ (n=39)	333,62±64,02 <sup>1</sup>	14,28±1,94 <sup>1</sup>
ГС (n=17)	244,71±38,33 <sup>1</sup>	13,76±2,25 <sup>1</sup>
ГВ фульмінантний (n=3)	43,33±16,33	20,00±7,07 <sup>1</sup>
ГА, ГВ, ГС доброякісного перебігу (n=105)	393,00±39,77 <sup>1</sup>	11,25±0,97 <sup>1</sup>
ГГВ і ГГС доброякісного перебігу (n=56)	300,76±33,71 <sup>1</sup>	14,09±1,12 <sup>1</sup>
Здорові люди (n=35)	46,00±1,46	4,45±1,33

Примітка: <sup>1</sup> – достовірна різниця в порівнянні з відповідним показником групи здорових людей (p<0,05-0,001);

Таблиця 2.

**Вміст ІЛ-1ra та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити (M±m)**

Нозологічна форма	ІЛ-1ra, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
ХВГ (n=32)	223,76±27,06 <sup>1,2</sup>	15,96±2,89 <sup>1,2</sup>
ХГВ (n=11)	262,73±59,62 <sup>1,2</sup>	15,67±2,20 <sup>1,2</sup>
ХГС (n=12)	213,00±38,52 <sup>1,2</sup>	15,89±2,89 <sup>1,2</sup>
ХГВ+С (n=9)	183,63±26,49 <sup>1</sup>	16,38±3,27 <sup>1</sup>
Цироз печінки (n=9)	122,38±21,10 <sup>1</sup>	24,63±2,86 <sup>1</sup>
Здорові люди (n=35)	46±1,46	4,45±1,33

Примітки: <sup>1</sup> – достовірна різниця з показником групи здорових людей (p<0,05-0,001);

<sup>2</sup> – достовірна різниця з показником при цирозах печінки (p<0,05-0,01).

у групі хворих з доброякісним перебігом хвороби (p<0,001) та практично не відрізнявся від середнього показника здорових людей (p>0,80). Отже, співвідношення вмісту протизапального ІЛ-1ra до прозапального цитокіну ІЛ-6 при фульмінантному гепатиті було значно нижчим, ніж при доброякісному перебігу ГВ: 2,2 проти 23,4.

Як видно з табл. 2, при хронічних ГВ, ГС та ГВ+ГС в активну фазу захворювання мало місце підвищення рівня ІЛ-1ra, у порівнянні з групою

здорових людей (відповідно p<0,002; p<0,001; p<0,001).

У порівнянні з даними, що були отримані у групі хворих на гострий вірусний гепатит у період розпалу хвороби, при ХВГ в цей період середній показник ІЛ-1ra був значно меншим – 223,76±27,06 ніж при ГВГ 393,26±39,77 пг/мл (p<0,001).

Як видно з рис. 1, найвищий рівень даного цитокіну спостерігався при ГВГ, найменший – при цирозі печінки (p<0,001).

При окремому порівнянні вмісту ІЛ-1га при ГВГ з парентеральним механізмом передачі (В та С) та ХВГ також визначена аналогічна тенденція до більш високого вмісту цього цитокіну при гострому процесі ( $p < 0,05$ ). При всіх ХВГ в активну фазу мало місце статистично значиме підвищення рівня ІЛ-6, у порівнянні з групою здорових людей ( $p < 0,004-0,001$ ) (табл. 2, рис. 1).

При порівнянні усереднених показників ІЛ-6 у хворих на гострі та хронічні ВГ визначено, що вміст даного цитокіну у період активності ХВГ був вищим, ніж при ГВГ (відповідно  $p < 0,01$ ). Високий вміст ІЛ-6 при го-

стрих, хронічних вірусних гепатитах та, особливо, при цирозі печінки міг бути обумовленим не тільки зростанням його синтезу у відповідь на ушкодження печінки [19], але й порушенням своєчасного виведення їх з організму. Також може мати значення і порушення інактивації їх патологічно зміненою печінкою, яка є найбільш ушкодженою при цирозі [14]. Підвищення рівня ІЛ-6, можливо маніфестує перехід запального процесу у фіброз та цироз [14, 15, 17].

При цирозі печінки (рис.1, 2) вміст ІЛ-1га був більшим, ніж у здорових осіб ( $p < 0,002$ ), але меншим, ніж аналогічний показник у період розпалу при

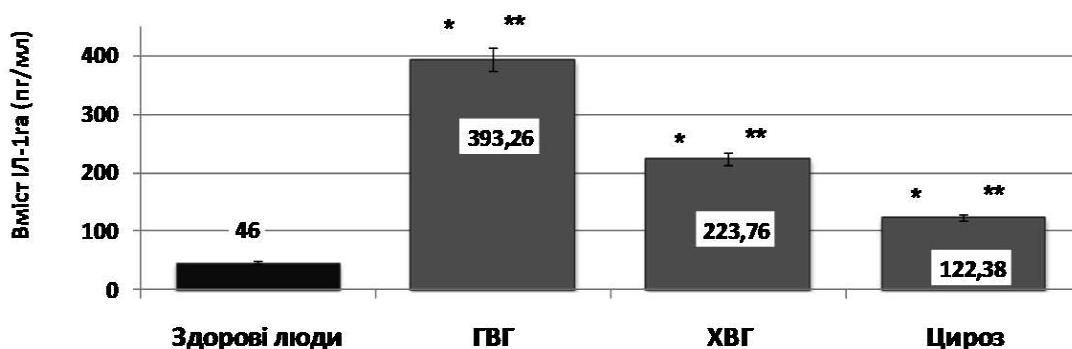


Рисунок 1. Показники вмісту ІЛ-1га у хворих на гострі, хронічні ВГ та цироз печінки: \* -  $p < 0,05-0,001$  у порівнянні з хворими інших груп; \*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні з групою здорових людей.

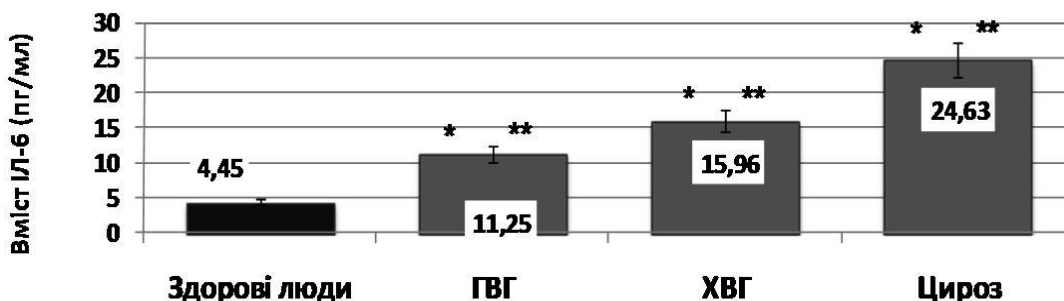


Рисунок 1. Показники вмісту ІЛ-6 у хворих на гострі, хронічні ВГ та цироз печінки: \* -  $p < 0,05-0,01$  у порівнянні з хворими інших груп ; \*\* -  $p < 0,001$  у порівнянні з групою здорових людей.

ГВГ ( $p < 0,001$ ) та при наявності активності, як окремих показників хронічних вірусних гепатитів: В ( $p < 0,05$ ), С ( $p = 0,06$ ) та В+С ( $p = 0,09$ ), так і середнього показника усієї групи ( $p < 0,01$ ). У хворих на цироз печінки визначений вищий вміст ІЛ-6, ніж у хворих на ГВГ ( $p < 0,001$ ) і ХВГ ( $p < 0,01$ ).

#### Висновки:

1. При ГВГ у період розпаду хвороби значно підвищується як вміст ІЛ-1га так і ІЛ-6. При фульмінантному вірусному гепатиті В співвідношення вмісту протизапального ІЛ-1га до прозапального ІЛ-6 є значно меншим, ніж при доброякісному перебігу, відповідно 2,2 проти 23,4.

2. При хронічних вірусних гепатитах вміст ІЛ-1га нижчий, а ІЛ-6 більший, ніж при гострих вірусних гепатитах (відповідно  $p < 0,001$  та  $p < 0,01$ ).

3. У хворих на цироз печінки спостерігається більш значне підвищення вмісту ІЛ-6 ( $p < 0,01$ ) та зниження вмісту ІЛ-1га ( $p < 0,001$ ), ніж у хворих на хронічні ВГ.

Визначені відмінності відкривають перспективу для можливого використання даних цитокинів у якості предикторів – перебігу вірусних гепатитів

#### Література:

1. Вовк А. Д. Клінічні проблеми вірусних гепатитів В і С на сучасному етапі їх вивчення / А. Д. Вовк // Проблеми діагностики, лікування та епідеміології інфекційних хвороб. – К., – 2002. – С. 330–334.
2. Andersson K. L., Salomon J. A., Goldie S. J. et al. Cost Effectiveness of Alternative Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis // *JVIR*. – 2008. – Vol.6. – P. 1418 – 1424.
3. El-Serag, H. B. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis / H. B. El-Serag, K. L. Rudolph // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 2557 – 2576.
4. Lok A. S., Heathcote E. J., Hoofnagle Management of hepatitis B: 2000 - summary of a workshop // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol.120. – P. 1828–1853.
5. Wei, L. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What determines prognosis after cirrhotic decompensation? // *J. Gastroenterology Hepatology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 1631–1632.
6. Alter M. J., Alter M. S., Mast E. E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1994. – Vol.23. – P. 437–448.
7. Андрейчин М. А., І. З. Карімов. Вміст позитивних білків гострої фази у крові хворих на гострі вірусні гепатити і загострення хронічного холецистопанкреатиту // *Інфекційні хвороби*. – 2004. – №2. – С. 12– 16.
8. Громашевская, Л. Л. Вирусные гепатиты В и С, как полиорганный, системная патология // *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы*. – К., – 2001. – С. 97– 101.
9. Громашевська, Л. Л., Пінський Л. Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С // *Лабораторна діагностика*. – 2004. – №4. – С. 3– 10.
10. Малый В. П., Лядова Т. И. Изучение цитокинового статуса у больных острым вирусным гепатитом // *Сучасні інфекції*. – 2003. – №3. – С. 9– 16.
11. Sun L., Yin S. Y., Xie H. Y. et al. Stem-like cells in hepatitis B virus-associated cirrhotic livers and adjacent tissue to hepatocellular carcinomas possess the capacity of tumorigenicity Y. // *J. Gastroenterology Hepatology*. – 2008. – Vol. 23, N8, Pt.1. – P. 1280– 1286.

12. Ивашкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 1998. – №5. – С. 13– 17.
13. Нікітін Є. В., Чабан Т. В., Сервецький С. К. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань // Інфекційні хвороби. – 2007. – №1. – С. 51– 57.
14. Маммаев С. Н., Шульпекова Ю. О., Левина А. А. и др. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №5. – С. 30– 34.
15. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T. et al. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B // Am. J. Gastroenterol. – 1990 – Vol. 86, N12. – P. 1804– 1808.
16. Rosenbloom A. J. , Pinsky M. R., Bryant J. L. et al. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction // JAMA. – 1995. – Vol. 274, N1. – P. 648– 653.
17. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В., Веткова Л. Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии – 2004. – № 3. – С.98– 105.
18. Супрун Э. В. Перспективы клинического применения интерлейкина-1 и его рецепторного антагониста // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т.17, №2, – С. 232–238.
19. Царегородцева Т. М., Зотина М. М., Серова Т. И. и др. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите // Терапевтический архив. – 2001. – №2. – С. 17– 20.